

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

(21) PI0610519-0 A2



\* B R P I 0 6 1 0 5 1 9 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 04/04/2006  
(43) Data da Publicação: 22/06/2010  
(RPI 2059)

(51) Int.Cl.:  
A61F 2/06

(54) Título: **ESTRUTURA DEGRADÁVEL, E, IMPLANTE DEGRADÁVEL**

(30) Prioridade Unionista: 05/04/2005 US 60/668,707

(73) Titular(es): Elixir Medical Corporation

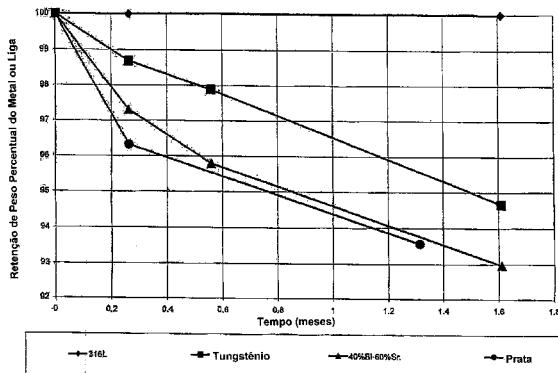
(72) Inventor(es): Brett Cryer, John Yan, Motasim Sirhan, Vinayak D. Bhat

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006012725 de 04/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/108065 de 12/10/2006

(57) Resumo: São fornecidos dispositivos e métodos para um dispositivo médico implantável, que é degradável durante um período de tempo clinicamente importante. Os dispositivos médicos podem ter a forma de implantes, implantes de enxerto, implantes vasculares, implantes não-vasculares, implantes de fechamento de ferimento, suturas, implantes de suprimento de medicamento, implantes de suprimento biológico, implantes do trato urinário, implantes interuterinos, implantes de órgãos, implantes ósseos incluindo placas ósseas, parafusos de osso, implantes dentários, discos espinhais ou similares. Em formas de realização preferidas, o dispositivo médico implantável compreende uma prótese luminal implantável, tal como stents vasculares e não-vasculares e enxertos de stents.



## “ESTRUTURA DEGRADÁVEL, E, IMPLANTE DEGRADÁVEL”

### FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

#### Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a dispositivos médicos e métodos. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a próteses luminais implantáveis e outros dispositivos médicos que se degradam no meio-ambiente corporal.

#### Descrição dos Fundamentos da técnica

10 A doença da artéria coronária é a causa principal de morte nos países industrializados em torno do mundo. Ela começa como o acúmulo de depósitos ateroscleróticos nas paredes das artérias principais que suprem sangue ao coração. Quando os depósitos acumulam-se, o fluxo de sangue normal para o coração é restringido. O coração tem diversos mecanismos compensatórios que, até certo ponto, pode desviar tal fluxo de sangue 15 diminuído. Além destes mecanismos compensatórios, numerosos tratamentos farmacêuticos bem estabelecidos têm mostrado melhorar tanto os sintomas como a mortalidade em pacientes com doença arterial coronária de suave a moderada. Entretanto, à medida que a doença progride, seus sintomas tornam-se evidentes, apesar da terapia de medicamentos. Quando o coração não 20 obtém bastante sangue, particularmente durante exercício ou estresse, a doença arterial coronária avançada é manifestada como dor do peito ou angina debilitante. Neste ponto, a intervenção mecânica é necessária para aumentar a quantidade de sangue fluindo para o coração.

25 A angioplastia é um dos tratamentos intervencionistas mais comuns para doença de artéria coronária avançada. Andreas Gruntzig realizou o primeiro procedimento de angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA). Ele avançou um cateter com um pequeno balão através da aorta e para dentro da artéria coronária, com uma oclusão parcial. Ele então inflou o balão, comprimindo a placa contra a parede arterial e restaurando o fluxo

sangüíneo para o coração.

A PTCA desenvolveu-se rapidamente e os cateteres de angioplastia tornaram-se menores e mais manobráveis, permitindo que os cardiologistas intervencionistas acessassem bloqueio coronários mais difíceis.

5 Entretanto, a restenose, ou reoclusão da lesão tratada, tem atormentado a PTCA. Tipicamente, 30 – 40 % de todos os pacientes têm restenose em seguida a PTCA.

Os stents coronários foram introduzidos no meado dos anos 10 90, para evitar a restenose. Um stent é uma pequena estrutura de espiral metálica, tubo fendido, malha ou esqueleto que é colocada em uma artéria coronária. É um implante permanente, que permanece na artéria coronária em seguida à PTCA. O stent ajuda a manter a artéria aberta, melhora o fluxo de sangue e alivia os sintomas da doença de artéria coronária. Os stents coronários foram os primeiros dispositivos que provaram reduzir a restenose, 15 fazendo cair a taxa de restenose para 15 – 25%. Os stents têm sido usados desde então na maior parte dos procedimentos de PTCA.

Os stents convencionais tomaram duas formas, stents expansíveis por balão e stents auto-expansíveis. Ambas são tipicamente feitas de materiais metálicos e podem incluir um revestimento bio-compatível. Tais 20 stents são permanentemente implantados dentro do corpo humano por seu desdobramento no ou através de um cateter. Tal implante permanente pode aumentar o grau de hiperplasia íntima, trombose ou outros efeitos médicos adversos. Os stents coronários atingem uma menor taxa de restenose de 15 – 25% pós angioplastia, em comparação com somente PTCA, como resultado 25 da manutenção de um mais elevado procedimento pós ganho agudo.

Stents eluidores de medicamentos, que eluem medicamentos tais como rapamicina e paclitaxel, foram projetadas para reduzir mais as taxas de hiperplasia íntima com os stents. Tais stents eluidores de medicamento incorporam metal ou ligas metálicas com polímeros degradáveis ou não-

degradáveis, que controlam a liberação do medicamento. O uso de tais medicamentos tem reduzido mais as taxas de restenose, em comparação com somente stents.

Os metais ou ligas metálicas usadas para stents tanto convencionais como eluidoras de medicamento são destinadas a serem biologicamente estáveis e permanecem no corpo durante a vida do paciente, a menos que cirurgicamente removida em uma data posterior, juntamente com o tecido circundante. Assim, estes stents não permitem colocação temporária dentro do corpo, a menos que o paciente e cirurgião estejam preparados para empreender um segundo procedimento para remover o stent, o que é difícil ou impossível na maioria dos casos.

Embora uma das funções principais da colocação de stent é fornecer suporte mecânico para a parede do vaso sangüíneo e preservar o lume para fluxo sangüíneo, uma vez a parede do vaso sare o stent tem pouca serventia ou nenhuma finalidade de continuar. Além disso, a presença de um stent que permanece mecanicamente rígida poderia potencialmente provocar complicações ao paciente. Portanto, tem-se desejado fornecer um stent que se dissolva ou se degrade durante ou pouco após a cura do valo ou em seguida.

Têm havido diversas tentativas de produzir stents de materiais poliméricos biodegradáveis, tais como ácidos poli-láticos (PLA). Tais stents poliméricos, entretanto, tendem a fornecer menos suporte mecânico para a parede do vaso e, portanto, têm que ser substancialmente mais espessas do que um stent metálica comparável. A espessura pode reduzir o lume do fluxo sangüíneo disponível e pode causar indesejáveis respostas biológicas.

Tentativas recentes foram feitas para produzir stents metálicos que se decomponham no corpo, como descrito, por exemplo, nas Patentes U.S. Nos. 6.287.332 B1 e 6.854.172 B2. Vide também US2004/009808 e WO 02/053202. Tais stents metálicos degradáveis, entretanto, com freqüência comprometem a resistência, o perfil e outras características desejáveis, que

são encontradas nos stents metálicos convencionais.

Por estas razões, seria desejável fornecerem-se dispositivos degradáveis que tenham melhoradas características físicas e mecânicas. Em particular, seria desejável prover-se um stent ou outra prótese luminal que seja degradável durante a e/ou na cura do vaso ou em seguida e que tenha características redutoras do risco de lesão no vaso ou restenose. Também seria desejável fornecer liberação localizada e controlada de um agente farmacológico do stent ou outro dispositivo para o tratamento de vasos sangüíneos e outras estruturas corporais no local sendo tratado com o stent.

5 Tais agentes farmacológicos poderiam minimizar tanto a restenose como qualquer resposta inflamatória em relação ao stent ou outro dispositivo e seus produtos de degradação. Pelo menos alguns destes objetivos serão satisfeitos pelos aspectos da presente invenção.

10

#### BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

15 Os dispositivos médicos e métodos utilizam uma estrutura implantável, compreendendo um corpo que é degradável durante um período de tempo clinicamente importante. O corpo pode ter uma variedade de formas e pode ser usado em uma variedade de tratamentos médicos. Em formas de realização preferidas, o corpo tem a forma de um stent, particularmente um stent vascular do tipo usado no tratamento de doença de artéria coronária. O corpo compreende ou é formado ou construído de um material que fornece desejados atributos físicos e mecânicos para o dispositivo. Em formas de realização preferidas, o corpo compreende um metal (puro ou com impurezas), uma liga metálica ou uma combinação delas. O termo “metal”,  
20 como usado a seguir, incluirá tais metais puros e impuros, bem como ligas metálicas e outras combinações de dois ou mais metais e ligas metálicas. Os corpos implantáveis são pelo menos parcialmente degradáveis em um ambiente fisiológico. Preferivelmente, os materiais de estruturas implantáveis são totalmente degradáveis, de modo que nenhuma estrutura permanece após  
25

um período de tempo clinicamente importante, como examinado abaixo, e produzem subprodutos de degradação, que são fisiologicamente benignos, preferivelmente sendo de um tipo que é naturalmente ocorrente no ambiente corporal. Mais preferivelmente, os corpos das estruturas implantáveis 5 produzem subprodutos de degradação em quantidades mais baixas do que estão tipicamente presentes no ambiente fisiológico. A taxa de degradação da estrutura implantável pode ser controlada em uma variedade de aspectos individualmente ou em combinação deles. Ambientes fisiológicos exemplificativos incluem lumes vasculares e outros corporais incluindo o 10 ureter e a uretra, tecidos sólidos, tecido cerebral e similares.

Em um primeiro aspecto da presente invenção, a taxa de degradação do corpo da estrutura implantável é controlada pela seleção da composição do material de implante. O material de implante é selecionado de um metal ou ligas metálicas ou combinação delas, que podem se degradar em 15 um período de tempo clinicamente importante, variando de aproximadamente um mês a 5 anos, usualmente de 4 meses a 2 anos e com freqüência de 6 meses a um ano. Assim, o peso ou volume da estrutura implantável tipicamente diminuirá cada dia em uma percentagem na faixa de cerca de 0,05% a 3%, usualmente de 0,1% a 0,75 % por dia e, mais usualmente, de 20 0,25% a 0,5% por dia.

O metal, liga ou material de combinação da estrutura implantável usualmente terá uma corrente de corrosão ( $I_{corr}$ ) na faixa de 0,0001 amp/cm<sup>2</sup> a 0,1 amp/cm<sup>2</sup>, usualmente de tipicamente de 0,001 amp/cm<sup>2</sup> a 0,01 amp/cm<sup>2</sup> e usualmente de 0,0025 amp/cm<sup>2</sup> a 0,008 amp/cm<sup>2</sup>. A 25 corrente de corrosão é proporcional à taxa de corrosão, de modo que materiais com mais elevados valores  $I_{corr}$  corroerão mais rapidamente no ambiente vascular ou outro fisiológico. O  $I_{corr}$  varia com a propriedade do material, geometria e características da superfície do implante e também ambiente fisiológico entre outros fatores. O valor  $I_{corr}$  tipicamente representará um

valor médio para o corpo como um todo ou para qualquer parte do corpo.

Em um segundo aspecto, a taxa de degradação da estrutura implantável é controlada pelo menos em parte pela modificação de sua geometria. Tais modificações de geometria podem incluir relação de área para volume. Por exemplo, atributos tais como furos, reservatórios, valas ou outros podem ser incorporados dentro do corpo para aumentar a área de superfície, sem significativamente aumentar o volume que pode ser usado para controlar a taxa de degradação da estrutura. Quando o corpo implantável compreender um stent tendo um tirante, a geometria a ser modificada pode incluir relações de largura de tirante para espessura de tirante.

Em um terceiro aspecto da presente invenção, a taxa de degradação da estrutura implantável é controlada pelo menos em parte pela adição de características indutoras de corrosão. Por exemplo, em algumas formas de realização, a estrutura implantável compreende um corpo implantável tendo pelo menos uma superfície e pelo menos uma característica indutora de corrosão em pelo menos uma superfície, que faz com que pelo menos uma parte da estrutura se degrade em uma taxa de degradação controlada. Em formas de realização preferida, o corpo implantável compreende um metal, uma liga metálica ou uma combinação delas. Em algumas formas de realização, a característica indutora de corrosão compreende uma cavidade, poro, furo parcial, vazio ou combinação destes. Em outras formas de realização, a característica indutora de corrosão compreende uma irregularidade de superfície, arranhão, risca, crista, inchaço, textura, metal poroso sinterizado ou liga, superfície áspera ou combinação destes. Em ainda outras formas de realização, a característica indutora de corrosão compreende um furo, poros sinterizados parciais ou completos, ou suas combinações. Além disso, em algumas formas de realização, o corpo implantável tem uma primeira superfície com uma primeira parte associada do corpo e uma segunda superfície com uma segunda parte associada do corpo,

em que a primeira superfície tem características indutoras de corrosão presentes em uma densidade e/ou configuração que faz com que a primeira parte associada se degrade em uma taxa que difere da segunda parte associada.

5 Metais exemplificativos incluem ferro, cobalto, tungstênio, molibdênio, prata e similares. Estes metais podem ser substancialmente puros, tipicamente tendo purezas de cerca de 90 % em peso, com freqüência acima de 95 % em peso e, freqüentemente, acima de 99,5 % em peso. Alternativamente, estes metais podem ser combinados como ligas com outros 10 metais ou materiais. Ligas exemplificativas incluem ligas contendo ferro, tais como aços carbono AISI série 1000, aços de manganês AISI série 1300, aços de molibdênio AISI série 4000, aços de cromo-molibdênio AISI série 4100, aços de níquel-cromo-molibdênio AISI série 4300 e AISI série 8600, aços de níquel-molibdênio AISI série 4600, aços de cromo AISI série 5100, aços de cromo-vanádio AISI série 6100, aços de silício AISI série 9200 e similares. 15 Outras ligas contendo ferro terão pelo menos 25% de ferro, preferivelmente 50% de ferro, mais preferivelmente 75% de ferro e com freqüência 90% de ferro, 95% de ferro ou 99% de ferro, ou mais em peso. As ligas de ferro podem conter carbono variando de 0,05% a 3 % em peso, preferivelmente 0,05% a 1,0 % em peso, mais preferivelmente 0,1% a 0,6 % em peso. As ligas 20 de prata, estanho, cobalto, tungstênio, molibdênio e similares usualmente terão pelo menos 25 % em peso do metal puro, usualmente pelo menos 50 % em peso, com freqüência pelo menos 75 % em peso e às vezes 90 % em peso, 95 % em peso ou 98 % em peso ou mais.

25 Em um quarto aspecto da presente invenção, a taxa de degradação da estrutura implantável é controlada pelo menos em parte pela manipulação dos elementos aumentadores de corrosão e/ou resistentes à corrosão da estrutura de implante. Assim, átomos ou compostos com mais baixa resistência de um metal ou liga metálica à corrosão podem ser

5 adicionados ou aumentados se já presentes nestes materiais. Igualmente, um ou mais elementos resistentes à corrosão podem ser esgotados. Tal manipulação de elementos pode ocorrer em uma superfície da estrutura de implante, por toda a estrutura de implante ou adjacente a um limite granuloso de um metal ou liga, para controlar a corrosão do metal ou liga.

10 Em um quinto aspecto da invenção, a taxa de degradação da estrutura implantável é controlada pelo menos em parte pela adição de agentes de controle de corrosão. Tais agentes podem ser sintéticos ou biológicos, tais como compostos ácidos, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, ácido clorídrico, ácido cítrico, amino ácido, hidroxiapatita, peróxido de hidrogênio, compostos básicos tais como hidróxido de potássio, agentes farmacêuticos ácidos e básicos, ou polímeros com subprodutos ácidos ou básicos, outros ou uma combinação deles.

15 Em um sexto aspecto da invenção, a taxa de degradação da estrutura implantável é controlada pelo menos em parte pela criação de um elemento galvânico. Em algumas formas de realização, as partículas metálicas ou de liga são supridas adjacentes a estrutura de implante, em um fluido ou tecido. Estas partículas ficam em contato fluido com o implante e criam um elemento galvânico indutor de corrosão. Os elementos galvânicos podem ser 20 criados, por exemplo, por metais em liga tendo diferentes potenciais eletroquímicos, de modo que uma corrente pode ser gerada para oxidar a liga no ambiente fisiológico eletrolítico.

25 Em um sétimo aspecto da invenção, a taxa de degradação da estrutura implantável é controlada, pelo menos em parte, por estratificação de materiais. Em algumas formas de realização, a estrutura implantável comprehende um corpo implantável tendo uma primeira camada, que se degrada em uma primeira taxa de degradação e uma segunda camada que se degrada em uma segunda taxa de degradação que difere da primeira taxa. A primeira camada e a segunda camada comprehendem um metal, liga metálica

ou combinação deles e as camadas fazem com que pelo menos uma parte da estrutura se degrade em uma taxa de degradação controlada. As primeira e segunda camadas podem ter diferentes estados passivos. As primeira e segunda camadas podem diferir em uma série eletroquímica.

5 Alternativamente ou em adição, o período de degradação e/ou taxas de degradação podem diferir devido a diferentes espessuras das camadas.

Em um oitavo aspecto da invenção, a taxa de degradação da estrutura implantável é controlada pelo menos em parte incorporando-se ou manipulando-se uma camada protetora. Em algumas formas de realização, a estrutura implantável compreende um corpo implantável, compreendendo um metal, liga metálica ou combinação deles, tendo uma taxa de degradação, e uma camada que cobre pelo menos uma parte do corpo implantável, em que os aspectos da camada são controlados que controlam a taxa de degradação do corpo implantável. A camada protetora pode compreender uma camada de passivação ou um revestimento. Tais revestimentos podem compreender um polímero, metal, liga metálica, agente terapêutico, agente corrosivo, agente radiopaco ou combinação destes. Tais aspectos da camada protetora podem incluir espessura, composição química, permeabilidade química, durabilidade, grau de cobertura da estrutura implantável ou uma combinação delas, tais aspectos da camada protetora podem incluir quantidade de óxidos resistentes à corrosão. Opcionalmente, a camada protetora pode ter aberturas que revelam partes subjacentes do corpo implantável, em que as aberturas auxiliam no controle da taxa de degradação do corpo implantável.

Em outros aspectos da invenção, uma estrutura implantável é provida compreendendo um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica ou combinação deles, que tenha pelo menos uma parte que se degrade em uma taxa de degradação controlada, em que a taxa de degradação controlada tem pelo menos duas fases de diferentes taxas de degradação. Em algumas formas de realização, as pelo menos duas fases compreendem uma

taxa de degradação inicial que é mais lenta do que uma taxa de degradação posterior. Em outras formas de realização, as pelo menos duas fases compreendem uma taxa de degradação inicial que é mais rápida do que uma taxa de degradação posterior.

5 Em outro aspecto da invenção, uma estrutura implantável é provida compreendendo um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica ou suas combinações, que tem pelo menos uma parte que se degrada em uma taxa de degradação controlada, que varia ao longo de sua estrutura. Em formas de realização preferidas, o corpo implantável compreende um  
10 stent.

Em ainda outro aspecto da invenção, uma estrutura implantável é provida compreendendo um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica ou suas combinações, tendo uma taxa de degradação controlada e pelo menos um agente terapêutico que elui da estrutura  
15 implantável. Em algumas formas de realização, o agente terapêutico inclui um agente farmacológico, incluindo mas não limitado a um agente anti-câncer, um agente antiinflamatório, um agente imuno supressivo, antiproliferativo, antiplaqueta ou uma combinação destes. Em outro aspecto, a estrutura implantável compreende ainda pelo menos um revestimento que pelo menos  
20 parcialmente cobre o corpo implantável. O agente terapêutico pode ser contido em ou adjacente ao revestimento. O revestimento pode ser metálico, polimérico, cerâmico; sintético ou natural; e suas combinações. Os revestimentos podem ser degradáveis, parcialmente degradáveis, não-degradáveis e ou combinações deles. Em outras formas de realização, o  
25 agente terapêutico compreende um agente terapêutico que elui em uma fase de degradação e outro agente terapêutico que elui em outra fase de degradação. Além disso, em outras formas de realização o agente terapêutico é pelo menos parcialmente contido em uma característica indutora de corrosão.

Outros objetivos e vantagens da presente invenção tornar-se-ão evidentes pela descrição detalhada que segue, junto com os desenhos anexos.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

5 A Figura 1 ilustra um exemplo de uma forma de realização do implante da presente invenção na forma de um stent.

A Figura 2A mostra exemplos de dados de degradação de metal e liga metálica.

10 A Figura 2B ilustra dados de perda de peso durante o tempo de alguns materiais de implante de metal ou liga metálica, em comparação com aço inoxidável.

A Figura 3 ilustra uma parte de um corpo de stent tendo um exemplo de característica indutora de corrosão nele.

A Figura 4 fornece uma ilustração minuciosa de exemplos de características indutoras de corrosão de um corpo de stent.

15 A Figura 5 ilustra uma seção transversal de um tirante de um corpo de stent, tendo exemplos de características indutoras de corrosão estendendo-se ali.

20 A Figura 6 ilustra uma superfície de um implante tendo exemplos de características indutoras de corrosão de uma variedade de formatos e tamanhos estendendo-se da superfície para dentro do implante.

A Figura 7 ilustra seção transversal de um corpo de implante com um exemplo de características indutoras de corrosão que se estendem da superfície e atravessam o ou unem-se com o implante.

25 A Figura 8 ilustra um exemplo de uma característica indutora de corrosão, que se estende da superfície e inclui ramais laterais dentro do implante.

A Figura 9 ilustra um exemplo de uma característica indutora de corrosão, que se estende da superfície para dentro do implante e inclui pelo menos uma saliência que se estende para fora a partir da superfície.

A Figura 10 ilustra exemplos de características indutoras de corrosão na forma de arranhões.

A Figura 11 ilustra uma superfície de um implante tendo exemplos de características indutoras de corrosão na forma de superfícies texturizadas.

A Figura 12 ilustra uma seção transversal de uma parte de um implante tendo exemplos de características indutoras de corrosão na forma de furos estendendo-se através do implante.

A Figura 13 ilustra um exemplo de um furo incluindo uma pluralidade de ramificações laterais.

A Figura 14 ilustra um exemplo de características indutoras de corrosão substancialmente uniformemente distribuídas através de uma superfície de um implante.

A Figura 15 ilustra um exemplo de características indutoras de corrosão da Figura 14, não-uniformemente distribuídas através da superfície de um implante.

A Figura 16 ilustra um exemplo de características indutoras de corrosão na forma de riscas substancial e uniformemente distribuídas através da superfície de um implante.

A Figura 17 ilustra um exemplo de características indutoras de corrosão da Figura 16, não uniformemente distribuídas através da superfície de um implante.

A Figura 18 ilustra um exemplo de partículas em fluido ou tecido adjacentes a um implante.

A Figura 19 ilustra um exemplo de uma vista em seção transversal de um implante tendo três camadas.

As Figuras 20 – 21 fornecem plotagens mostrando as taxas de degradação de alguns metais e ligas, com exemplos de características indutoras de corrosão.

## DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os dispositivos da presente invenção podem ter uma variedade de formas e podem ser usados em uma variedade de tratamentos médicos. Em formas de realização preferidas, o dispositivo tem a forma de um stent vascular, que é usada no tratamento de doença vascular. Pode ser apreciado que os stents podem ser usados em uma variedade de lumes corporais, tais como uma artéria, veia, duto biliar ou esôfago.

Em outras formas de realização, os dispositivos da presente invenção têm a forma de uma variedade de implantes, tais como implantes de 10 enxerto, implantes vasculares, implantes não-vasculares, próteses luminais implantáveis, implantes de fechamento de ferimento, implantes de suprimento de medicamento, suturas, implantes de suprimento biológico, implantes do trato urinário, implantes inter-uterinos, implantes de órgãos, implantes ósseos, incluindo placas ósseas, parafusos ósseos, implantes dentários, discos 15 espinhais ou similares. Os dispositivos tipicamente permitem um ou mais dos seguintes: suporte, contenção, retenção entre si, afixação, tampão, fechamento, suprimento de medicamento, suprimento biológico para um órgão, vaso, conduto ou osso, para o tratamento de doenças hiper-proliferativas, restenose, doença cardiovascular, cura de ferimento, câncer, 20 aneurisma, doença diabética, aneurismo aórtico abdominal, hiper-calcemia, isquemia, fibrilação, arritmia ou outros.

Assim, a seguinte descrição detalhada utiliza os stents como um meio de ilustrar a invenção por meio de exemplo e não é destinada a limitar o escopo da invenção.

### 25 Implante como um stent

Em formas de realização preferidas, o implante tem a forma de um stent. Designs de stents incluem espirais, tubos fendidos, anéis corrugados, folhas, folhas laminadas, designs de fecho e enxertos de stent, para citar alguns. A Fig. 1 ilustra uma forma de realização de um stent 10 em

um estado expandido. Como mostrado, o stent 10 tem uma primeira extremidade 12, uma segunda extremidade 14 e um lume central 16. Um corpo de stent 18 estende-se da primeira extremidade 12 para a segunda extremidade 14. O corpo 18 tem tirantes 20, que formam uma estrutura tipo treliça. Os tirantes 20 podem ter seções transversais circulares, retangulares ou de outro formato. Tipicamente, as espessuras dos tirantes variam de aproximadamente 0,0005" a 0,010" (0,000127 cm a 25,4 cm), preferivelmente aproximadamente 0,001" a 0,004" (0,00254 cm a 0,01016 cm), mais preferivelmente aproximadamente 0,0015" a 0,003" (0,00381 cm a 0,00762 cm). As larguras dos tirantes tipicamente variam de aproximadamente 0,001" a 0,008" (0,00254 cm a 0,02032 cm), preferivelmente aproximadamente 0,002" a 0,004" (0,00508 cm a 0,0-1016 cm).

Os stents 10 podem ser auto-expansíveis ou expansíveis por balão. Os diâmetros de pré-expansão de stent tipicamente variam de aproximadamente 0,3 mm a 10mm, preferivelmente aproximadamente 0,5 mm a 4 mm, mais preferivelmente aproximadamente 0,8 mm a 2 mm. Os diâmetros de expansão do poste de stent tipicamente variam de aproximadamente 1,5 cm a 35 mm, preferivelmente aproximadamente 2 mm a 10 mm, mais preferivelmente aproximadamente 2 mm a 5 mm. Dependendo do(s) material(ais) de que o stent 10 é formada, o(s) material(ais) tipicamente têm uma faixa de alongamento percentual de aproximadamente 5% a 100%, preferivelmente aproximadamente 15% a 70%, mais preferivelmente aproximadamente 20% a 50%.

#### Degradação de Implante

Como citado anteriormente, os dispositivos da presente invenção são degradáveis em um ambiente biológico. Pode ser apreciado que os termos degradação, biodegradação, dissolução, bioabsorção, reabsorção, corrosão, erosão, bioerosão, erodível, bioerodível e desintegração são usados intercambiavelmente juntamente com outros termos que descrevem qualquer

tal deterioração em massa, volume ou função por meio químico, biológico, elétrico, mecânico ou qualquer outro, a menos que de outro modo citado.

Pode também ser observado que a degradação, quando relacionada com a presente invenção, é considerada ser degradação dentro de 5 um período de tempo clinicamente importante, tal como aproximadamente um mês a 5 anos. Embora metais ou ligas comuns possam corroer-se em taxas muito mais longas, variando de até 1000 anos ou mais, dependendo das propriedades inerentes dos materiais e das condições ambientais, tais metais ou ligas metálicas são consideradas não-degraváveis em um cenário clínico. 10 Em formas de realização preferidas, os dispositivos da presente invenção degradam-se substancialmente no ambiente corporal na faixa de aproximadamente um mês a 5 anos, preferivelmente aproximadamente 4 meses a 2 anos, mais preferivelmente aproximadamente 6 meses a 1 ano. Em algumas formas de realização, os dispositivos pelo menos parcialmente 15 degradam-se no ambiente corporal em menos do que um mês, tal como algumas semanas, uma semana, alguns dias, um dia, algumas horas uma hora ou menos. Por exemplo, o dispositivo pode ter pelo menos uma parte que se degrada em uma taxa de degradação controlada a aproximadamente dissolução em ou dentro de um mês. Os ambientes corporais realizando 20 degradação tipicamente têm faixas de pH de tecido local de aproximadamente 3 a 10, usualmente aproximadamente 5 a 9, tipicamente aproximadamente 6 a 8.

A degradação dos dispositivos da presente invenção pode ocorrer em múltiplas fases, tais como uma taxa de degradação mais lenta em 25 uma fase e uma taxa de degradação mais rápida em outra fase. Em algumas formas de realização, o dispositivo degrada-se em uma mais lenta taxa em uma fase inicial e uma taxa mais rápida em uma fase posterior. Em outras formas de realização, os dispositivos degradam-se em uma taxa mais rápida em uma fase inicial e taxa mais lenta em uma fase posterior. Igualmente, a

degradação pode ser uniforme ao longo da estrutura ou variável ao longo da estrutura. A perda de massa média ou percentagem volumétrica pode variar de aproximadamente 3% por dia a 0,05% por dia, preferivelmente aproximadamente 0,75 % por dia a 1% por dia, mais preferivelmente 5 aproximadamente 0,5% por dia a 0,25% por dia.

Quando o implante consiste de um metal ou liga metálica, a degradação do implante produz subprodutos tais como íons, sais ou complexos metálicos. Preferivelmente, estes subprodutos são elementos naturalmente ocorrentes no ambiente corporal ou não provocam significativos 10 efeitos nocivos. Mais preferivelmente, as estruturas implantáveis produzem subprodutos de degradação em quantidades mais baixas do que estão tipicamente presentes no ambiente corporal. Além disso, a taxa de degradação do implante pode ser controlada para minimizar a possibilidade de qualquer resposta biológica negativa pelos subprodutos de degradação. Atualmente, a 15 terapia anti-plaqueta de longo termo é tipicamente recomendada para pacientes sofrendo implante permanente de dispositivos não-degradáveis convencionais, tais como stents, para evitar trombose aguda ou trombose tardia. A terapia anti-plaqueta sistêmica tem efeitos colaterais, tais como sangramentos internos. A terapia anti-plaqueta de longo termo pode não ser 20 necessária quando os implantes degradáveis da presente invenção são usados, uma vez que o risco de trombose é reduzido uma vez o implante tenha-se dissolvido. Isto pode diminuir o custo associado com o procedimento e também minimizar os riscos associados com a complacência do paciente de doses diárias de medicamentos. Como um exemplo, quando o implante 25 comprehende ou consiste essencialmente de ferro ou uma liga de ferro, os produtos de degradação podem incluir espécies de ferro biocompatíveis, tais como espécies de ferro oxidado de um tipo que naturalmente ocorre no corpo humano. Controlando-se a taxa de degradação, a concentração destas espécies pode ser mantida abaixo de 10 vezes o grau normal, preferivelmente abaixo

de cinco vezes, mais preferivelmente abaixo de duas vezes e, muitíssimo preferivelmente, em um nível não maior do que naturalmente presente no corpo. Um metal preferido particular é um aço carbono, em que a espécie degradada incluirá principal ou exclusivamente compostos de ferro e carbono.

5 Metais e Ligas Metálicas

Em formas de realização preferidas, os dispositivos da presente invenção compreendem metais, ligas metálicas ou suas combinações, pelo menos parcialmente degradáveis.

10 Exemplos de metais incluem Cobalto, Tungstênio, Bismuto, Prata, Cobre, Ferro, Zinco, Magnésio, Zircônio, Molibdênio, Índio, Estanho ou outros metais. Em algumas formas de realização, a pureza do metal de implante varia de aproximadamente 90% a 100%, preferivelmente aproximadamente 95% a 99,99%, mais preferivelmente de aproximadamente 99,5 a 99,9 % em peso.

15 Exemplos de ligas metálicas incluem: 1) ligas contendo prata (tais como ligas de prata-estanho, 2) ligas contendo cobalto (tais como ligas de cobalto-ferro), 3) ligas contendo ferro (tais como ferro fundido maleável grau 80-55-06, outros ferros fundidos maleáveis, aço AISI 1010, aço AISI 1015, aço AISI 1430, aço AIRI 8620, aço AISI 5140 ou outros aços, ou 20 outros), 4) ligas contendo tungstênio, 5) ligas fundíveis em fusão (tais como ligas de 40% bismuto-60% estanho, 58% bismuto-42% estanho, ligas de bismuto-estanho-índio ou outras), 6) ligas de magnésio, 7) ligas de zinco, 8) ligas de memória de formato ou superelásticas e 9) outras ligas, para citar algumas.

25 Em algumas formas de realização, os dispositivos da presente invenção consistem de mais do que um metal ou liga metálica. Exemplos de implantes de metal+metal incluem cobalto+tungstênio, tungstênio-ferro, prata+zinco ou outros. Exemplos de implantes de metal+liga incluem tungstênio+aço 8620, titânio+aço de baixo carbono, liga de magnésio+aço

1015, liga de prata+bismuto-estanho ou outros. Exemplos de implantes de liga+liga incluem aço 8620-prata-estanho, aço 1015+bismuto-estanho ou outros.

5 Exemplos de dados de degradação de metal e liga metálica são ilustrados na Fig. 2A. A Fig. 2B ilustra dados de perda de peso durante o tempo para alguns materiais de implante metálico e liga metálica, em comparação com aço inoxidável.

10 A degradação de metais é comumente denominada corrosão e os termos “degradação” e “corrosão” são usados intercambiavelmente aqui para todos os materiais. A maior parte da corrosão metálica ocorre via reações eletroquímicas na interface entre o metal e uma solução eletrolítica, tal como encontrada no ambiente corporal. A corrosão tipicamente ocorre como resultado de reações anódicas e catódicas.

15 O potencial do metal é o meio pelo qual as reações anódicas e catódicas são mantidas em equilíbrio. O potencial de equilíbrio assumido pelo metal, na ausência de conexões elétricas com o metal, é chamado o Potencial de Circuito Aberto, Eoc. O valor da corrente anódica ou catódica no Eoc é chamado a Corrente de corrosão, Icorr. A Icorr e a Taxa de Corrosão são função de muitas variáveis do sistema, incluindo tipo de metal, composição 20 da solução, temperatura, movimento da solução, história do metal e muitas outras.

Para implante em solução salina em temperatura de 37 °C, o fluxo da corrente de corrosão (Icorr) é proporcional à taxa de corrosão (CR) de acordo com a seguinte fórmula:

$$CR = (Icorr \times K \times EW) / d$$

25	CR	A taxa de corrosão (mm/yr)
	Icorr	A corrente de corrosão (amp/cm <sup>2</sup> )
	K	Constante de Faraday = 3272 (mm/(amp-cm-ano))
	EW	O peso equivalente (gramas/equivalente)

d Densidade (gramas/cm<sup>3</sup>)

Implantes típicos da presente invenção degradando em condições fisiológicas terão faixas de Icorr (corrente de corrosão) de aproximadamente 0,0001 amp/cm<sup>2</sup> a 0,1 amp/cm<sup>2</sup>; preferivelmente de 5 aproximadamente 0,001 amp/cm<sup>2</sup> a 0,01 amp/cm<sup>2</sup>, mais preferivelmente aproximadamente 0,0025 amp/cm<sup>2</sup> a 0,008 amp/cm<sup>2</sup>.

Em algumas formas de realização, após um mês de degradação o metal ou liga metálica mantém mais do que aproximadamente 25% da resistência, preferivelmente mais do que aproximadamente 50%, mais 10 preferivelmente mais do que aproximadamente 60% de resistência, em comparação com a resistência antes do implante. Nestas e outras formas de realização, após dois meses de degradação, o implante metálico ou de liga metálica mantém mais do que aproximadamente 25% de resistência, preferivelmente mais do que aproximadamente 50%, mais preferivelmente 15 mais do que aproximadamente 60% de resistência, em comparação com a resistência antes do implante. Nestas ou outras formas de realização, após quatro meses de degradação, o implante de metal ou liga metálica mantém mais do que aproximadamente 25% de resistência, preferivelmente mais do que 20 aproximadamente 50%, mais preferivelmente mais do que aproximadamente 60% da resistência, em comparação com a resistência antes do implante.

Em algumas formas de realização, o implante será corroído antes do implante com um grau de corrosão maior do que 0,01 % em peso, preferivelmente com mais do que 0,1 % em peso e, mais preferivelmente, 25 com mais do que 1 % em peso (com base no peso do corpo antes da corrosão). Em algumas formas de realização, a corrosão antes do implante pode cobrir mais do que 1% da área de superfície, preferivelmente mais do que 5% da área de superfície e mais preferivelmente mais do que 10% da área de superfície do corpo que será exposto ao ambiente fisiológico. Em tais

casos, a corrosão pode resultar de pré-tratamento ou pode ser o resultado do dispositivo sendo envolvido em um ambiente estéril com uma atmosfera oxidante, p. ex., oxigênio e alguma umidade.

Em algumas formas de realização, o implante pode corroer-se  
5 antes do implante em menos do que 5 % em massa, preferivelmente menos do que 1% em massa e, mais preferivelmente, menos do que 0,01% em massa. Em algumas formas de realização, o implante pode corroer antes da implantação em menos do que 10% da área de superfície, preferivelmente menos do que 1% da área de superfície e, mais preferivelmente, menos do que  
10 0,1% da área de superfície.

#### Controle das taxas de degradação

##### *1) Modificação das Geometrias*

Em algumas formas de realização, a taxa de degradação do implante é aumentada maximizando-se a relação da área de superfície para volume. Por exemplo, quando o implante for na forma de um stent, as relações da espessura do tirante de stent para largura ou largura para espessura podem ser maiores do que 1,4:1, preferivelmente maior do que 2:1, mais preferivelmente maior do que 3:1. Em formas de realização preferidas, a espessura do tirante de stent é menor do que aproximadamente 100 mícrons, preferivelmente menor do que aproximadamente 70 mícrons, mais preferivelmente menor do que aproximadamente 50 mícrons. Isto minimiza a profundidade absoluta de degradação necessária e minimiza a localização dos subprodutos de corrosão. Tipicamente, as faixas de área de superfície de implante/comprimento varia de aproximadamente  $0,001 \text{ cm}^2/\text{mm}$  a  $0,75 \text{ cm}^2/\text{mm}$ , preferivelmente aproximadamente  $0,005 \text{ cm}^2/\text{mm}$  a  $0,25 \text{ cm}^2/\text{mm}$ , muitíssimo preferivelmente aproximadamente  $0,01$  a  $0,1 \text{ cm}^2/\text{mm}$ .

Em outras formas de realização, atributos tais como furos, reservatórios, valas ou outros podem ser incorporados no implante para aumentar a área de superfície sem significativamente aumentar o volume.

*2) Adição das Características Indutoras De Corrosão*

Em algumas formas de realização, as características indutoras de corrosão são incluídas no corpo do implante da presente invenção, para induzir ou auxiliar a degradação. Exemplos de características indutoras de corrosão presentes em pelo menos uma superfície exposta incluem cavidades, poros, furos parciais, vazios, irregularidades de superfície, arranhões, riscas, cristais, inchaços, textura, metal ou liga porosa sinterizada, entalhamento, superfície áspera, furos, furos atravessantes, poros sinterizados atravessantes ou outras características geométricas ou aleatórias ou suas combinações. As características indutoras de corrosão podem estar presentes em qualquer superfície de um implante, incluindo superfícies de vários formatos ou configurações de design, incluindo exemplos em que o implante tem grandes furos, reservatórios, valas ou outros. Tas características de superfície tipicamente aumentarão a taxa de degradação em 10% ou mais, com base no peso, com freqüência 20% ou mais com base no peso e, freqüentemente, em 40% ou mais com base no peso. Algumas características de superfície serão selecionadas para fornecer uma aspereza de superfície (RA) média maior do que 100 nm, com freqüência maior do que 400 nm e, freqüentemente, 1000 nm (1  $\mu$ ) ou mais. As características de superfície podem ser providas na inteira área de superfície exposta do implante ou em outros casos podem ser providas somente em uma parte da superfície exposta, onde for desejado aumentar a taxa de degradação. Observamos que distribuição não-uniforme da(s) característica(s) de superfície com freqüência resultará em um perfil de degradação não-uniforme no implante.

Em algumas formas de realização, a taxa de perda de peso do implante com as características indutoras de corrosão é de pelo menos 10% maior, preferivelmente 20%, mais preferivelmente 40% maior do que o mesmo implante sem características. Além disso, Em algumas formas de realização, a taxa de redução da dimensão do implante com características é

de pelo menos 10%, preferivelmente 20%, mais preferivelmente 40% maior do que o mesmo implante sem características.

A Fig. 3 ilustra uma parte de um corpo de stent 18 (tal como do corpo de stent 18 da Fig. 1), tendo exemplos de características indutoras de corrosão 30 nele. A Fig. 4 fornece uma ilustração minuciosa de uma variedade de características indutoras de corrosão 30 de um corpo de stent 18. Como mostrado, as características 30 podem ter uma variedade de formatos, incluindo circular, oval, quadrado, retangular, pentagonal e poligonal, para citar alguns.

A Fig. 5 ilustra uma seção transversal de um tirante 20 do corpo de stent 18 da Fig. 3. Nesta forma de realização, o tirante 20 tem uma seção transversal quadrada. O tirante 20 inclui uma borda de lume 32, que faceia o lume 16 do stent 10 e uma borda externa 34, que faceia a parede do lume corporal, tal como uma parede arterial. O tirante 20 inclui ainda bordas laterais 36, que faceiam outras partes do corpo de stent 18 (isto é, outros tirantes). Aqui, o tirante 20 tem características indutoras de corrosão 30 em cada uma da borda de lume 32, borda externa 34 e bordas laterais 36. Estas características indutoras de corrosão 30 incluem cavidades, poros, furos parciais, vazios, irregularidades de superfície ou outras. A Fig. 6 ilustra uma superfície 17 de um corpo de stent 18 tendo características indutoras de corrosão 30 de uma variedade de formatos e tamanhos, que se estendem da superfície 17 e para dentro do corpo de stent 18. A Fig. 7 ilustra características indutoras de corrosão 30, que se estendem da superfície 17 e atravessam ou unem-se ao corpo de stent 18. A Fig. 18 ilustra uma característica indutora de corrosão 30, que se estende da superfície 17, e inclui ramificações laterais 30a dentro do corpo de stent 18. A Fig. 19 ilustra uma característica indutora de corrosão 30, que se estende da superfície 17 para dentro do corpo de stent 18 e inclui pelo menos uma projeção 30b, que se estende para fora a partir da superfície 17 do corpo de stent 18.

A Fig. 10 fornece uma ilustração de vista de topo de uma superfície de um corpo de stent 18, tendo características indutoras de corrosão 30 na forma de arranhões. Os arranhões ou riscas podem ter qualquer comprimento, profundidade, largura, orientação ou formato. Formatos exemplo incluem linhas retas, linhas curvas, linhas diagonais, linhas se sobrepondo, linhas cruzadas, linhas em zigue-zague, para citar alguns.

A Fig. 11 ilustra uma superfície de um corpo de stent 18, tendo características indutoras de corrosão 30 na forma de superfícies texturizadas. O acabamento da superfície resultante pode ser descrito por aspereza média (Ra). A aspereza média é a área entre o perfil de aspereza e sua linha média, ou a integral do valor absoluto da altura do perfil de aspereza através o comprimento de avaliação. As superfícies dos implantes da presente invenção, tendo tais características indutoras de corrosão, podem ter uma Ra acima de aproximadamente 100 nanômetro, preferivelmente uma Ra acima de 15 aproximadamente 400 nanômetros e, mais preferivelmente, uma Ra acima de aproximadamente 1000 nanômetros.

A Fig. 12 ilustra uma seção transversal de uma parte de um corpo de stent 18, tendo uma superfície externa 34 e uma superfície de lume 32. As características indutoras de corrosão 30, na forma de furos, são mostradas estendendo-se através do corpo 18, da superfície externa 34 até a superfície de lume 32. Os furos podem ser lisos, dentados, retos, diagonais, curvos, conectados ou intersectantes, para citar alguns. Além disso, em algumas formas de realização, pelo menos uma projeção 30b pode estender-se para fora a partir das superfícies 32, 34 do corpo de stent 18. A Fig. 13 ilustra uma característica indutora de corrosão 30 na forma de um furo estendendo-se de uma superfície externa 34 até uma superfície de lume 32 de uma corpo de stent 18, em que o furo inclui uma pluralidade de ramificações laterais 30a.

#### *2a) Criação de Características Indutoras de Corrosão*

Algumas das características indutoras de corrosão acima

descritas podem ser formadas por exposição do metal ou liga de implante ou combinação deles a produtos químicos, tais como mas não limitado a ácido clorídrico, ácido fluorídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido lático, ácido oxálico, água régia, ácido sulfúrico fumegante, outros em suas várias condições ou combinações.

As características indutoras de corrosão podem também ser formadas expondo-se o metal ou liga de implante ou sua combinação a uma pulverização de sal, soluções alcalina fortes, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, soluções contendo sais tais como sódio, potássio, carbonatos e fosfatos ou outras bases em várias condições. Ou as características podem ser formadas por exposição do implante a solução salina, cloreto de sódio, cloreto férrico ou outra solução de sal, Ferrolyte (Starlight Chemicals, Inc., Chicago, IL) ou outros em várias condições. Outros produtos químicos que criam tais características incluem  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CaCl}_3$  com  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SiF}_6$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{HSO}_3$ ,  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}_2$ ,  $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{NI}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{ZnCl}_4$ , bromo,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , oxidador de gás como oxigênio, nitrogênio, cloro ou outras várias suas condições ou combinações.

Em outra forma de realização, as características indutoras de corrosão são formadas por exposição do material de implante a metais líquidos em várias condições. Tais metais líquidos incluem bismuto, gálio, lítio, sódio, potássio e ligas de sódio-potássio, tório-magnésio, zinco ou outros ou suas combinações.

Em outra forma de realização, as características indutoras de corrosão são formadas pelos métodos tais como mas não limitado a cauterização induzida por elétrons, cauterização de plasma de descarga luminosa, cauterização assistida por leiser, cauterização por feixe de íons assistida quimicamente, cauterização seca fotoquímica induzida por leiser, descargas de plasma pulsadas, feixe de crepitação, exposição a raios

radioativos, feixes de íon positivo, polarização potenciodinâmica repetitiva, bombardeio iônico ou outros métodos ou suas combinações.

5 Em outra formas de realização, as características indutoras de corrosão são formadas colocando-se o material de implante em um eletrólito com um metal mais nobre, por um período de tempo suficiente para formar as desejadas características indutoras de corrosão.

10 Algumas características indutoras de corrosão, tais como arranhões ou riscos, podem ser feitas com o uso de um instrumento, tal como uma lâmina de tesoura, agulha, pinças, denteador de ponta afiada, gravador, faca, bisturi, escova de cerdas, lâ de aço, instrumento de serrilhar, lima, rebarba de carbureto, picareta de ponta, pedra de amolar, cortador de tubo, 15 cinzel, raspador, leiser, usinagem de eletro descarga (EDM) ou outras ferramentas ou suas combinações.

20 Para obterem-se características indutoras de corrosão, tais como cristas, inchaços, textura ou superfície áspera, pode ser usada uma variedade de métodos. Métodos exemplo incluem jato de areia, jato de contas, cauterização química, leiser, cauterização por plasma, bombardeio de feixe iônico, usinagem por eletro descarga (EDM), impressão, moldagem, sinterização, deposição de vapor químico (CVD), crepitação, eletrogalvanização ou outros métodos ou combinação deles.

25 Algumas características indutoras de corrosão, tais como poros sinterizados, furos e furos atravessantes podem ser feitas por leiser, usinagem por eletro descarga, cauterização química com produtos químicos usados para preparação de cavidades, furos parciais e vazios, exposição aos raios radioativos ou feixe iônico, moldagem por injeção metálica, contas de metal ou liga de sinterização ou outras geometrias, ou outros seus métodos ou combinação.

As características indutoras de corrosão podem ser formadas durante o processo de manufatura ou a qualquer tempo antes do implante. As

características poderiam também ser formadas in situ usando-se uma ferramenta ou dispositivo tal como uma lâmina rotativa, balão de corte ou outras técnicas ou outros meios mecânicos, elétricos, químicos ou uma combinação deles.

5      *2b) Dimensões e Distribuição das Características Indutoras de Corrosão*

As características indutoras de corrosão podem ter qualquer tamanho, diâmetro, largura, comprimento, profundidade, circunferência ou dimensão adequados etc. Em algumas formas de realização, o diâmetro médio, largura ou comprimento das características na faixa de superfície de 10 implante de aproximadamente 1 nm a 1 mm, preferivelmente aproximadamente 10 nm a 100 micrômetros, mais preferivelmente aproximadamente 100 nm a 1 micrômetro. O comprimento das características lineares, tais como riscas e arranhões, pode ser maior. Em algumas formas de realização, a profundidade média das características na de superfície de 15 implante varia de aproximadamente 1 nm a 10 mm, preferivelmente aproximadamente 10 nm a 1 mm, mais preferivelmente aproximadamente 100 nm a 1 micrômetro. As características podem ser de dimensões similares ou podem variar de tamanho ou formato. As características podem ser contidas ou parcialmente contidas em outras características.

20      As características indutoras de corrosão podem ser uniforme ou não-uniformemente distribuídas na superfície de implante. A Fig. 14 ilustra características indutoras de corrosão 30 substancial e uniformemente distribuídas através de uma superfície de um implante, tal como um tirante de stent 20. Aqui, as características 30 incluem cavidades, poros, furos, vazios ou 25 irregularidades de superfície. A Fig. 15 ilustra estas características indutoras de corrosão 30 não-uniformemente distribuídas através de uma superfície de implante, tal como um tirante de stent 20. Similarmente, a Fig. 16 ilustra as características indutoras de corrosão 30 substancial e uniformemente distribuídas através de uma superfície de um implante, tal como um tirante de

stent 20. Aqui, as características 30 incluem riscas. A Fig. 17 ilustra estas características indutoras de corrosão 30 não-uniformemente distribuídas através de uma superfície de um implante, tal como um tirante de stent 20.

As características indutoras de corrosão podem ser parcial ou 5 totalmente cobrindo a superfície de implante. As características podem ser em uma ou mais superfícies do implante, tais como a superfície externa, a superfície do lume, bordas ou outras superfícies. As características podem ser limitadas a uma ou mais áreas, onde for desejável para o implante degradar-se, enquanto outras áreas permanecem intactas ou não se degradam. As 10 características podem estar presentes em densidades variáveis em diferentes locais da superfície do implante. Uma ou mais áreas podem degradar-se mais rápido do que outras áreas. Assim, a taxa de degradação do implante pode ser controlada em direções longitudinal, circunferencial ou outras. Como exemplo, as extremidades proximal e distal de um stent intraluminal pode 15 degradar-se antes de a seção entre elas.

A densidade de superfície das características indutoras de corrosão, tais como cavidades, poros, furos parciais, furos atravessantes, vazios ou irregularidades de superfície, na superfície de implante, pode variar de aproximadamente  $1/\text{cm}^2$  a  $1 \times 10^{14}/\text{cm}^2$ , preferivelmente aproximadamente 20  $100/\text{cm}^2$  a  $1 \times 10^8/\text{cm}^2$ , mais preferivelmente aproximadamente  $1000/\text{cm}^2$  a  $1 \times 10^6/\text{cm}^2$ . A percentagem da superfície de implante sem características pode variar de aproximadamente 0% a 99,9%, preferivelmente aproximadamente 5% a 75%, mais preferivelmente aproximadamente 10% a 50%.

### 3) Manipulação dos Elementos Aumentadores/Resistentes à Corrosão

25 Alternativamente ou em adição às características indutoras de corrosão, os implantes da presente invenção podem consistir de um material, tal como metal ou liga metálica, que tenha enriquecimento de um ou mais elementos aumentadores da corrosão. Assim, átomos ou compostos que diminuem a resistência do metal ou liga metálica ou sua combinação à

corrosão podem ser adicionados a ou aumentados se já presentes nestes materiais. Por exemplo, uma liga pode ser processada para enriquecer elementos como carbono, ferro, cobre, silício, cálcio, enxofre, sulfeto de magnésio, silicatos ou outros elementos dentro da liga ou exaurir certos 5 elementos como cromo, níquel, molibdênio ou outros elementos resistentes à corrosão. Em algumas formas de realização, elementos aumentadores de corrosão podem ser adicionados para ter uma composição maior do que aproximadamente 0,1%, preferivelmente maior do que aproximadamente 1%, mais preferivelmente maior do que aproximadamente 5%. Igualmente, um ou 10 mais elementos resistentes à corrosão podem ser exauridos.

Tal manipulação de elementos pode ocorrer em uma superfície do implante, por todo o implante ou adjacente a um limite granuloso da liga, para controlar a corrosão da liga. Em algumas formas de realização, os metais ou ligas metálicas têm elementos indutores de corrosão maiores do que 15 aproximadamente 0,01% da composição em peso, preferivelmente maiores do que aproximadamente 1%, mais preferivelmente maiores do que aproximadamente 10%. Por exemplo, o aço pode conter carbono percentual em peso maior do que aproximadamente 0,03%, preferivelmente maior do que 20 aproximadamente 0,3%, mais preferivelmente maior do que aproximadamente 3%. Em algumas formas de realização, o metal ou ligas metálicas têm distribuição preferencial de elementos indutores de corrosão na superfície do implante, com composição de superfície maior do que aproximadamente 0,01% em peso de elementos indutores de corrosão, preferivelmente maiores do que aproximadamente 5%, mais preferivelmente 25 maiores do que aproximadamente 10 % em peso de elementos indutores de corrosão.

Além disso, em algumas formas de realização, os metais ou ligas metálicas têm elementos protetores de corrosão de superfície menores do que aproximadamente 15% da composição em peso, preferivelmente menores

do que aproximadamente 5%, mais preferivelmente menores do que aproximadamente 1%. Por exemplo, uma liga de implante tal como aço pode ter uma percentagem de composição de superfície de cromo sendo menor do que aproximadamente 12%, preferivelmente menor do que aproximadamente 5%, mais preferivelmente menor do que aproximadamente 1%.

5 *4) Adição dos Agentes de Controle da Corrosão*

Alternativamente ou em adição às características e elementos descritos acima, os implantes da presente invenção podem incluir agentes de controle da corrosão, que controlam a degradação do implante. Os agentes 10 podem ser sintéticos ou biológicos, tais como compostos ácidos, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, ácido clorídrico, ácido cítrico, aminoácido, hidroxiapatita, peróxido de hidrogênio, compostos básicos tais como hidróxido de potássio, agentes farmacêuticos ácidos e básicos ou polímeros com subprodutos ácidos ou básicos, outros ou um combinação 15 deles. A quantidade de agente do implante pode variar de aproximadamente 1 nanograma/cm<sup>2</sup> a 1000 microgramas/cm<sup>2</sup>, preferivelmente aproximadamente 1 a 500 microgramas/cm<sup>2</sup>, mais preferivelmente aproximadamente 10 a 400 microgramas/cm<sup>2</sup>.

Em uma forma de realização, o agente não induz 20 significativamente a corrosão do implante antes da implantação.

Em outra forma de realização, agentes são supridos ao tecido adjacente ao implante in situ por diversos meios, tais como cateter, um balão de infusão, seringa, seringa e agulha, ou outros métodos.

25 *5) Criação de um Elemento Galvânico Indutor de Corrosão*

Em algumas formas de realização, metal ou partículas metálicas são supridas adjacente ao implante, em fluido ou tecido. Estas partículas ficam em contato fluido com o implante e criam um elemento galvânico indutor de corrosão. Tal elemento galvânico controla a corrosão do implante. A Fig. 18 ilustra as partículas 40 no fluido ou tecido 42 adjacente a

um implante, tal como um corpo de stent 18. As partículas são feitas de metais ou ligas, que são usualmente mais passivas do que o implante. Em outras formas de realização, partículas não-metálicas são supridas adjacente ao implante a fim de induzir a corrosão. As partículas podem variar de 5 tamanho de aproximadamente 1 nanômetro de tamanho a 1 milímetro, preferivelmente variando de aproximadamente 0,1 micrômetro a 10 micrômetro, de modo a minimizar a resposta do tecido em relação a elas. Elas podem ser supridas adjacentes ao implante por meios tais como cateter, um balão de infusão, seringa, seringa e agulha ou outros métodos.

10 A Fig. 19 ilustra uma vista em seção transversal de um implante 46 adjacente ao fluido ou tecido 42. O implante 46 tem três camadas em que a camada média 48 consiste de um material não-condutivo e as camadas externas 50 consistem de um material condutivo, tal como metal ou liga, formando um elemento galvânico. Qualquer número de camadas pode 15 estar presente. A estratificação será mais descrita abaixo.

#### *6) Estratificação dos Materiais*

Em algumas formas de realização, o implante da presente invenção é formado de duas ou mais camadas de metal ou liga. Em uma forma de realização, estes metais ou ligas podem ser feitos de diferentes materiais, que diferem na série eletroquímica e/ou em diferente estado 20 passivo. Por exemplo, uma camada é feita de tungstênio, enquanto a outra é feita de cromo. Em outro exemplo, uma camada é feita de liga contendo ferro, enquanto a outra é feita de prata. Em alguma forma de realização, as camadas podem ficar em contato físico e em contato fluido na implantação ou após 25 implantação. Em uma forma de realização, as camadas são separadas por uma camada ou revestimento, tais como polímero, semi-condutor ou um revestimento dielétrico, porém elas ficam em contato fluido na implantação ou, eventualmente, quando degradação do revestimento ocorre. A espessura, a área de superfície, a cobertura das camadas podem variar, dependendo da taxa

de corrosão desejada.

### 7) *Manipulação da Camada Protetora*

Muitos metais formam uma camada de óxido em sua superfície à medida que elas se corroem. Se a camada de óxido inibir mais 5 corrosão, o metal é dito apassivar. Os metais e ligas metálicas neste estado são considerados resistentes à corrosão. Exemplos de ligas metálicas resistentes à corrosão incluem 316, 316L, 430, 304, 17-7 ou outros aços inoxidáveis, ligas de cobalto-cromo (tais como L-605, MP35N, Havar, liga de cobalto-20cromo-15tungstênio-10níquel, ligas NiTi ou outras.

10 A degradação destas ligas metálicas pode ser acelerada ou controlada eliminando-se ou parcialmente eliminando-se a camada de passivação de uma maneira controlada ou de outro modo evitando-se a formação da camada de óxido da superfície. Igualmente, a iniciação, uniformidade ou taxa de degradação de implante podem ser controladas 15 controlando-se a presença, cobertura, espessura, composição química, permeabilidade química, durabilidade ou outros aspectos de uma camada protetora, tal como uma camada de óxido. Por exemplo, o implante pode ser protegido da formação de uma camada protetora, tal como uma camada de óxido em sua superfície, empacotando-se o implante em um ambiente de 20 baixo nível de oxigênio ou ambiente de oxigênio exaurido. Isto minimiza a entrada do oxigênio dentro do pacote e provoca corrosão prematura do implante. Em uma forma de realização, o produto contendo implante é selado em uma bolsa sob vácuo. Em outra forma de realização, a bolsa é purgada com nitrogênio, argônio ou outro gás inerte. Em outra forma de realização, 25 lavadores de oxigênio são usados para minimizar o teor de oxigênio disponível no pacote. Além disso, aspectos da camada protetora podem ser controlados via meios químicos, mecânicos, elétricos, térmicos, tais como cauterização química, jateamento de contas, eletropolimento, leiser e outros meios. A camada protetora, tal como camada de óxido, pode ser formada,

removida ou parcialmente removida de uma maneira controlada durante o processo de manufatura ou antes da implantação. A camada pode também ser controlada in situ, usando-se uma ferramenta ou dispositivo ou outra técnica, tal como lâmina rotativa, balão de corte ou outra técnica ou outro meio 5 mecânico, elétrico, químico ou combinação deles. Outros meios para controlavelmente afetar a composição da superfície, características e o grau, espessura, local, ou durabilidade da camada protetora/passiva podem também ser usados.

10 Várias técnicas podem ser usadas para alterar a camada de passivação. Em uma forma de realização, o implante é descamado e eletropolido ou parcialmente eletropolido, porém não passivado. Em outra forma de realização, o implante é descamado porém não eletropolido ou passivado. Em outra forma de realização, o implante não é descamado ou eletropolido ou passivado.

15 Em uma forma de realização, a espessura da camada de passivação é limitada a menos do que 1 nm, para fornecer degradação controlada, preferivelmente menor do que 0,5 nm e, mais preferivelmente, menor do que 0,1 nm. Em outra forma de realização, a camada está somente parcialmente cobrindo a superfície do implante para controlar a degradação. 20 Esta cobertura parcial pode ser uma ou mais superfícies do implante ou uniformemente distribuída ou não uniformemente distribuída ao longo do inteiro comprimento do implante, tal como tirantes de um stent. Por exemplo, a quantidade de óxidos resistentes à corrosão, tal como óxidos de cromo e/ou a quantidade de óxidos menos resistentes à corrosão, tais como óxidos de ferro, na camada protetora, pode ser controlada a fim de controlar-se a degradação. Em uma forma de realização, a composição da camada protetora é de modo que o implante degrade-se em aproximadamente um mês a 5 anos, 25 preferivelmente 4 meses a 2 anos e, mais preferivelmente, 6 meses a um ano.

Em algumas formas de realização, o implante da presente

invenção pode ser parcial ou totalmente coberto com um revestimento degradável ou não-degradável. O material de revestimento pode ser polimérico, metálico, liga metálica, cerâmica, agentes terapêuticos, agentes corrosivos ou agentes radiopacos ou uma combinação deles. O revestimento 5 pode ser revestimento hidrofóbico, revestimento hidrofilico, poroso, não-poroso, revestimento intumescível em água, barreira de oxigênio, barreira permeável a gás, barreira semi-impermeável ou outros ou uma combinação deles. O implante pode ter um ou mais revestimentos. Em formas de realização, o revestimento polimérico pode ter aumentada porosidade, pela 10 incorporação de agentes (tais como sais, moléculas pequenas, agentes de sopro e similares) dentro do polímero e lixiviando-se os agentes para fora após o revestimento ou após implantação. O revestimento pode fornecer proteção à parede do tecido contra implante degradante, controlar a degradação 15 do implante, preferivelmente dirigindo os produtos de degradação, contendo os produtos de degradação, neutralizando os produtos de degradação, agentes liberação para fins terapêuticos, de corrosão ou outros, fornecer radiopacidade ou outros ou suas combinações.

Em uma forma de realização, o revestimento pode estar 20 cobrindo pelo menos uma parte das seções da superfície de implante, para iniciar a corrosão do implante adjacente a ou na seção descoberta. Por exemplo, um revestimento degradável preferivelmente cobre a superfície abluminal de um stent vascular, para preferivelmente dirigir os produtos de degradação de implante para longe do tecido de vaso. Em outro exemplo, o revestimento preferivelmente cobre a superfície luminal de um stent vascular, 25 para controlar a taxa de degradação do implante.

Em outro exemplo, o revestimento tem aberturas em sua superfície conectando o metal ou liga de implante ou combinação dela com o eletrólito ou fluido, para controlar a taxa de degradação do implante. Em uma forma de realização, o diâmetro médio da abertura, largura ou comprimento

pode variar de aproximadamente 1 nm a 10 nm, preferivelmente aproximadamente 100 nm a 1 mm, mais preferivelmente aproximadamente 1 micrômetro a 100 micrômetros. O comprimento da abertura pode ainda variar com base no comprimento e tamanho do implante. O tamanho e formato das 5 aberturas pode ser qualquer formato, tal como círculo, quadrado, oval, poligonal ou outros formatos uniformes ou aleatórios, ou combinação deles. A densidade de superfície das aberturas do revestimento do implante pode variar de aproximadamente  $1/\text{cm}^2$  a  $1 \times 10^9/\text{cm}^2$ , preferivelmente aproximadamente  $10/\text{cm}^2$  a  $1 \times 10^6/\text{cm}^2$ , mais preferivelmente aproximadamente  $100/\text{cm}^2$  a  $1 \times 10^{10}/\text{cm}^2$ .  
10

Em uma forma de realização, o revestimento se degrada em uma taxa mais baixa do que o metal ou liga de implante ou combinação deles. Isto controla a taxa de degradação do metal ou liga de implante ou combinação deles, para obter-se mais longa vida do implante antes da 15 degradação. Em outra forma de realização, o revestimento se degrada mais rápido do que o metal ou liga metálica de implante ou sua combinação. Isto retarda a degradação do implante por um período inicial. Em outra forma de realização, o revestimento retarda a degradação do implante em mais do que 3 dias, preferivelmente mais do que um mês, mais preferivelmente mais do que 20 4 meses. Em outra forma de realização, o revestimento degrada nas faixas de ambiente corporal de 3 dias a 3 anos, preferivelmente um mês a 2 anos, mais preferivelmente 4 meses a um ano. Em ainda outra forma de realização, o revestimento pode degradar-se mais rápido ou mais lento do que o implante, sem substancialmente afetar a taxa de degradação do implante. Dois ou mais 25 materiais de revestimento podem ser providos em qualquer dispositivo de implante. Os materiais de revestimento tipicamente serão selecionados para terem diferentes taxas de degradação e/ou diferentes propriedades no ambiente fisiológico. Com freqüência, dois ou mais materiais de revestimento serão estratificados um sobre o outro, de modo que uma camada degrade-se

mais rápido do que as outra(s) camada(s). Alternativamente, os dois ou mais materiais de revestimento podem ser revestidos sobre diferentes regiões da superfície exposta, de modo que eles se degradem simultaneamente, não obstante usualmente em diferentes taxas. Os diferentes materiais de revestimento podem também ser usados para conter diferentes terapêuticos e outros agentes ativos, onde for desejado terem-se diferentes taxas de liberação, como descrito mais detalhadamente abaixo.

A espessura do revestimento pode variar de aproximadamente 0,1 nm a 100 micrômetros, preferivelmente 1 micrômetro a 25 micrômetros, 10 mais preferivelmente 5 micrômetros a 10 micrômetros. Para alguns revestimentos poliméricos, a espessura pode variar de aproximadamente 0,1 micrômetro a 100 micrômetros, preferivelmente aproximadamente 1 micrômetro a 50 micrômetros, mais preferivelmente aproximadamente 5 micrômetros a 25 micrômetros. Para alguns revestimentos metálicos ou de 15 liga metálica, a espessura pode variar de aproximadamente 0,1 nm a 100 micrômetros, preferivelmente aproximadamente 1 nm a 50 micrômetros, mais preferivelmente aproximadamente 1 micrômetro a 25 micrômetros.

Revestimentos não-degradáveis ou de degradação lenta adequados incluem mas não são limitados a poliuretano, polietilenos imina, 20 celulose acetato butirado, copolímero de etileno vinil álcool, silicone, C-flex, náilon, poliamida, poliimida, politetrafluoroetileno (PTFE), parileno, parilast, poli(metil metacrilato butirato), poli-N-butil metacrilato, copolímero de poli butil metacrilato com poli(etileno vinil acetato), poli (metil metacrilato, poli 2-hidróxi etil metacrilato, poli etileno glicol metacrilatos, 25 poli vinil cloreto, poli(dimetil siloxano), poli etileno vinil acetato, poli carbonato, poli acrilamida géis, poli maleico anidrido, compostos de amônio quaternário, incluindo estearil amônio cloreto e benzil amônio cloreto, celulose acetato butirato (CAB) e similares, incluindo outras substâncias sintéticas ou naturais poliméricas; misturas, copolímeros, ou combinação

deles.

Revestimentos biodegradáveis adequados incluem mas não são limitados a poli(lático ácido), poli lactatos, poli(glicólico ácido), poli glicolatos e copolímeros e isômeros, poli dioxanona, poli (etil glutamato), poli (hidroxibutirato), poliidroxivalerato e copolímeros, policaprolactona, polianidrido, poli(orto ésteres); poli(éter ésteres), poli (iminocarbonatos), poli alquíleno carbonatos tais como polietileno carbonato, politrimetileno carbonato, polímeros baseados em amido, poliéster amidas, poliéster aminas, policianoacrilatos, polifosfazenos, poli etileno glicóis, poli etileno óxido, N-vinil-2-pirrolidiona, copolímeros e outros poliésteres alifáticos ou seus copolímeros adequados, incluindo copolímeros de ácidos poli láticos (Poli-D-Láctico ácidos, Poli-L-Láctico ácidos, Poli-DL-lático ácidos e similares) e poli-e-caprolactona; misturas, copolímeros ou suas combinações.

Revestimentos naturais adequados incluem: fibrina, albumina, colágeno, gelatina, glicosaminoglicanos, oligossacarídeos & poli sacarídeos, condroitina, condroitina sulfatos, fosfolipídeos, fosforilcolina, glicolipídeos, proteínas, celulose e misturas, copolímeros ou suas combinações.

Revestimentos metálicos adequados incluem tungstênio, magnésio, cobalto, zinco, ferro, bismuto, tântalo, ouro, platina, aço inoxidável tal como 316L, 304, ligas de titânio, semi-metais tais como carbono, revestimentos nanoporosos ou suas combinações.

Os revestimentos podem ser aplicados pelos seguintes métodos, que incluem mas não são limitados a pulverização, imersão, distribuição de jato de tinta, implantação de íon, crepitação, evaporação, deposição de vapor, pirólise, eletrogalvanização, revestimento de descarga luminosa ou outros e suas combinações.

O revestimento pode consistir de ou conter ou ser adjacente a agentes que são agentes sintéticos ou biológicos, tais como sais, tais como cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, compostos acídicos,

tais como ácido clorídrico, ácido cítrico, aminoácido, peróxido de hidrogênio, compostos básicos tais como hidróxido de potássio, hidroxiapatia, agentes farmacêuticos, polímeros de subprodutos ácidos ou básicos, outros ou uma sua combinação, que podem controlar a degradação do implante ou revestimento. Os agentes contidos adjacentes aos revestimentos podem variar de aproximadamente 1 nanograma/cm<sup>2</sup> a 1000 microgramas/cm<sup>2</sup>, preferivelmente aproximadamente 1 a 500 microgramas/cm<sup>2</sup>, mais preferivelmente aproximadamente 10 a 400 microgramas/cm<sup>2</sup>.

Em um exemplo, o agente cobre a superfície do implante com um revestimento no topo. Em outro exemplo, o agente é misturado com o revestimento e pulverizado sobre o implante. Em outro exemplo, o revestimento é o agente.

Em uma forma de realização, o agente não induz corrosão do implante antes da implantação. Em outra forma de realização, o agente não induz significativamente a corrosão do implante antes da implantação.

Os implantes da presente invenção podem conter material ou marcadores radiopacos degradáveis ou não degradáveis ou revestimentos radiopacos.

#### Eluição de Agentes Terapêuticos

Os implantes da presente invenção podem incluir agentes farmacológicos, tais como imunomoduladores, anti-câncer, anti-proliferativo, antiinflamatório, antitrombótico, antiplaqueta, antifúngico, antidiabético, antiiperlipidimia, antiangiogênico, angiogênico, antiipertensivo, contraceptivos anti-depressantes, anti-ataques, controle da dor, anti-vício, medicamentos promotores de cura, fertilidade, controle do metabolismo ou outras classes terapêuticas de medicamentos ou combinação deles. Agentes imunomoduladores ilustrativos mais não são limitados a rapamicina, everolimus, ABT 578, AP20840, AP23841, AP23573, CCI-779, rapamicina deuteriada, TAFA93, tacrolimus, ciclosporina, TKB662, miriocina, seus

análogos, pró-medicamentos, sais ou outros ou suas combinações.

Agentes anticâncer ilustrativos incluem acivicina, aclarubicina, acodazol, acronicina, adozelesina, alanosina, aldesleucina, alopurinol sódio, altretamina, aminoglutetimida, amonofida, ampligen, ansacrina, androgênios, 5 anguidina, glicinato de afidicolina, asalei, asparaginase, 5-azacitina, azatioprina, *Bacillus calmette-guerin* (BCG), Baker's Antifol (solúvel), beta-2'-deoxitioguanosina, bisantreno hcl, sulfato de bleomicina, bussulfan, butionina sulfoximina, BWA 773U82, BW 502U83.HCl, mesilato de BW 7U85, ceramida, carbetíero, crboplatina, carmustina, clorambucila, 10 cloroquinoxalino-sulfonamida, clorozotocina, cromomicina A3, cisplatina, cladribina, corticosteróides, *Corynebacterium parvum*, CPT-11,crisnatol, ciclocitidina, ciclofosfamida, citarabina, citembena, maleato de dabis, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina HCl, deazauridina, dexrazoxano, dianidrogalactitol, diaziquona, dibromodulcitol, didemnin B, 15 dietilditiocarbamato, diglicoaldeído, diidro-5-azacitidina, doxorrubicina, echinomicina, edatrexato,edelfosina, eflomitina, solução de Elliott, elsamitrucina, epirrubicina, esorrubicina, fosfato de estramustina, estrogênios, etanidazol, etiofos, etoposida, fadrazol, fazarabina, fenretinida, filgrastim, finasterida, ácido flavona acético, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5- 20 fluorouracila, Fluosol.RTM, flutamida, nitrato de gálio, gencitabina, acetato de goserelina, hepsulfam, hexametileno bisacetamida, homo-harringtonina, sulfato de hidrazina, 4-hidroxiandroestenodiona, hidroziuréia, idarrubicina HCl, ifosfamida, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, interleucina-1 alfa e beta, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-6, 4- 25 ipomeanol, iproplatina, isotretinoína, leucovorina cálcio, acetato de leuprolida, levamisol, daunorrubicina lipossomal, doxorrubicina encapsulada lipossoma, lomustina, lonidamina, maitansina, cloridreto de mecloretamina, melfalano, menogaril, merbarono, 6-mercaptopurina, mesna, resíduo de extração de metanol do *Bacillus calmette-guerin*, metotrexato, N-

metilformamida, mifepristona, mitoguazona, mitomicina-C, mitotano, cloridreto de mitoxantrona, fator estimulante de colônia de monócitos/macrófagos, nabilona, nafoxidina, neocarzinostatina, acetato de octreotide, ormaplatina, oxaliplatina, paclitaxel, pala, pentostatina, 5 iperazinodiona, pipobromo, pirarrubicina, piritrexim, cloridreto de piroxantrona, PIXY-321, plicamicina, porfímero sódio, prednimustina, procarbazina, progestinas, pirazofurina, razoxano, sargamostim, semustina, espirogermânio, espiromustina, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, suramina sódio, tamoxifeno, taxotere, tegafur, teniposida, tereftalamidina, 10 teroxirona, tioguanina, tiotepa, injeção de timidina, tiazofurina, topotecano, toremifeno, tretinoína, cloridreto de trifluoperazina, trifluridina, trimetrexato, fator de necrose tumoral, uracil mostarda, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinorrelbina, vinzolidina, Yoshi 864, zorubicina, QP-2, 15 epotilona D, epotilona C Taxol, tal como paclitaxel, docetaxel, ABJ879, patupilona, MN-029, BMS247550, ecteinascidins, tal como ET-743, tetraidroisoquinolina alcalóide, sirolimus, actinomicina, metotrexato, antiopeptina, vincristina, mitomicina, 2-clorodeoxiadenosina ou outros, agentes antifúngicos, tais como caspofungina, dibenzodiazepinona farnesilato, ECO-4601, fluconazol ou outros, medicamentos de angiogênese, tais 20 comofolistatina, leptina, midkine, angiogenina, angiopoietina-1, becaplermina, Regranex, medicamentos anti-angiogênese, tais como canstatina, angioestatina, endoestatina, retinóides, tumiestatina, vasculoestatina, angioarrestina, vasoestatina, bevacizumab, prinomastat ou outros, medicamentos antidiabéticos, tais como metformina, medicamentos da 25 hipertensão, tais como candesartano, diovano, diltiazem, atenolol, adalat ou outros, medicamentos anti-isquemia, tais como ranolazina, dinitrato de isossorbida ou outros.

Agentes antiinflamatórios ilustrativos incluem medicamentos antiinflamatórios não-esteróides clássicos (NSAIDS), tais como aspirina,

diclofenaco, indometacina, sulindac, cetoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, tenoxicam, tometina, cetorolc, oxaproksina, ácido mefenâmico, fenoprofeno, nanbumetona (relafeno), acetaminofeno (Tylenol.RTM.) e suas misturas; inibidores COX-2, tais como nimesulida, 5 NS-398, flosulid, L-745337, celecoxib, rofecoxib, SC-57666, DuP-697, parecoxib sódio, JTE-522, valdecoxib, SC-58125, etoricoxib, RS-57067, L-748780, L-761066, APHS, etodolac, meloxicam, S-2474 e suas misturas; glicocorticóides, tais como hidrocortisona, cortisona, predinisona, prednisolona, metilprednisolona, mepredinisona, triancinolona, parametasona, 10 flupredinisolona, betametasona, dexametasona, fludrocortisona, dexocicorticosterona, propionato de fluticasona, piroxicam, celecoxib, ácido mefenâmico, tramadol, meloxicam, metil prednisona, pseudopterosina, ou outros, medicamentos de hipercalcemia, tais como ácido zoledrônico, alendronato ou outros, medicamentos antitrombose como plavix, heparina, 15 Arixtra e Fraxiparina ou outros ou suas misturas.

Uso de análogos, pró-medicamentos, derivados, precursores, fragmentos, sais ou outras modificações ou variações de agentes farmacêuticos são todos incluídos.

Análogos, derivados, pró-medicamentos, sais, equivalentes 20 sintéticos ou biológicos destes agentes farmacêuticos podem ser liberados dos implantes degradáveis, dependendo do tipo de tratamento necessário, tal como doenças hiperproliferativas, estenose, cura de ferimento, câncer, aneurisma, doença diabética, aneurisma aórtico abdominal, angiogênese, hipercalcemia, isquemia, fibrilação, arritmia ou outros.

25 Os agentes podem ser liberados do implante utilizando-se revestimentos não degradáveis, parcialmente degradáveis, totalmente degradáveis ou uma combinação. Exemplos ilustrativos destas espécies de revestimentos foram examinados acima. Os agentes podem ser incorporados como uma matriz com o revestimento ou aplicados no implante e cobertos

com o revestimento como uma barreira limitadora de taxa ou o medicamento revestido sobre a superfície de implante. Em uma forma de realização, a taxa de liberação do agente pode ser configurada para ser liberada em certas ocasiões e por certas durações, correspondendo à taxa de degradação do implante ou eventos de resposta biológica dentro do ambiente de implante. Por exemplo, um medicamento antiinflamatório, antiproliferativo ou uma combinação destes pode ser preparado para liberação durante o inteiro período de degradação. Múltiplos medicamentos podem ser liberados para igualar a taxa de degradação do revestimento e/ou taxa de degradação do implante. Agentes antiplaqueta ou anti-trombóticos podem ser liberados na fase inicial e antiinflamatórios ou antiproliferativos ou imunosupressores podem ser liberados concomitantemente ou na fase posterior.

Em uma forma de realização, o agente é contido ou parcialmente contido nas características tais como cavidades, furos, furos atravessantes, riscas, arranhões, poros, texturas ou outros ou combinações deles. Em outra forma de realização, o agente é contido nos atributos do implante, tais com reservatórios, valas, furos, furos atravessantes, canais, entre cristas ou outros ou combinação deles, ou combinação com um ou mais do acima. Em outra forma de realização, o agente é aplicado sobre a superfície do implante com um revestimento de topo.

A quantidade de terapêutico ou outro agente sobre o implante pode variar de aproximadamente 1 nanograma/cm<sup>2</sup> a 1000 microgramas/cm<sup>2</sup>, preferivelmente aproximadamente 1 a 500 microgramas/cm<sup>2</sup>, mais preferivelmente aproximadamente 10 a 400 microgramas/cm<sup>2</sup>. O agente pode ser liberado do implante em taxas variando de aproximadamente 1 nanograma/cm<sup>2</sup>/dia a 1000 microgramas/cm<sup>2</sup>/dia, preferivelmente aproximadamente 1 micrograma/cm<sup>2</sup>/dia a 200 microgramas/cm<sup>2</sup>/dia, mais preferivelmente de aproximadamente 5 mcg/cm<sup>2</sup>/dia a 100 mcg/cm<sup>2</sup>/dia. A absorção do agente no tecido adjacente ao implante pode variar de

aproximadamente 0,001 ngm/g tecido a 1000 micrograma/g tecido, preferivelmente aproximadamente 1 ngm/g tecido a 1000 micrograma/g tecido, mais preferivelmente aproximadamente 100 ng/gm de tecido a 10 micrograma/g tecido.

5 Em algumas formas de realização, o agente é liberado do implante durante um período variando de 1 dia a 3 anos, preferivelmente 2 semanas a 1 ano, mais preferivelmente um mês a 6 meses. Em outras formas de realização, o agente é liberado do implante durante um período maior do que 1 dia, preferivelmente maior do que 2 semanas, mais preferivelmente 10 maior do que um mês, mais preferivelmente maior do que 4 meses.

Pode ser apreciado que o agente pode ser contido dentro de um filamento ou filamentos erodíveis ou não-erodíveis, que são interlaçados com o stent ou implante.

15 A degradação do implante ou revestimento pode induzir resposta inflamatória no ambiente corporal. A inflamação pode ser controlada por terapia farmacológica, fornecida via terapia sistêmica ou local. Agentes antiinflamatórios ilustrativos incluem agentes anti-inflamatórios não-esteróides clássicos (NSAIDS), tais como aspirina, diclofenaco, indometacina, sulindac, cetoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, 20 piroxicam, tenoxicam, tolmetina, cеторолак, oxaproksina, ácido mefenâmico, fenoprofeno, nambumetona (relafeno), acetaminofeno (Tylenol.RTM.) e suas misturas; inibidores COX-2, tais como nimesulida, NS-398, flosulida, L-745337, celecoxib, rofecoxib, SC-57666, DuP-697, parecoxib sódio, JTE-522, valdecoxib, SC-58125, etoricoxib, RS-57067, L-748780, L-761066, APHS, 25 etodolac, meloxicam, S-2474 e suas misturas; glicocorticóides, tais como hidrocortisona, cortisona, predinisona, prednisolona, metilprednisolona, meprednisona, triancinolona, parametasona, fluprednisolona, betametasona, dexametasona, fludrocortisona, desoxicorticosterona, rapamicina ou outros ou análogos destes agentes ou combinação deles. Os agentes antiinflamatórios

podem ser revestidos ou incorporados no implante ou preferivelmente dados sistemicamente quando o implante ou revestimento se dissolve no ambiente do corpo.

Os íons metálicos do implante dissolvível podem ser distribuídos dentro do tecido e/ou sistematicamente e são excretados do sistema eventualmente, o que pode levar um período de tempo muito longo. Terapia adicional como quelação pode ser usada para aumentar a taxa de remoção ou redistribuição dos íons metálicos do ou de dentro do corpo. Agentes quelantes tais como etilenodiaminotetraacetato (EDTA) podem ser dados oralmente ou intravenosamente ou meio local tal como contido pelo implante ou revestimento de implante ou por outros meios. Agentes seqüestrantes podem também ser usados para aumentar a taxa de remoção ou redistribuição dos metais ou ligas metálicas ou sua combinação de ou dentro do corpo. Exemplos ilustrativos de agentes seqüestrantes incluem mas não são limitados a ortofosfatos, ortossilicatos, fosfatos, outros ou combinação deles. Em uma forma de realização, o agente quelante ou seqüestrante é suprido ao local com o implante ou incorporado dentro do implante ou revestimento ou é aplicado na superfície do implante. Em outra forma de realização, o agente quelante ou seqüestrante é liberado por controle por um revestimento degradável ou não degradável sobre o implante. estes agentes podem ser selecionados com base no implante metálico, para assegurar que o íon metálico seja redistribuído ou eliminado do sistema. O agente pode também ser introduzido com um elemento que pode ser depositado no local do implante quando o agente troca o elemento para o íon metálico.

## 25 EXEMPLO 1

Um furo de 1,52 mm de diâmetro é perfurado no centro de uma vareta de cobalto com o diâmetro de 5 mm por broca EDM ou parafuso Swiss. A vareta é então esmerilada fora de centro a um diâmetro externo de 1,63 mm. O tubo de cobalto resultante é recozido a 850 graus C por 1 h em

um forno de vácuo. O tubo é cortado a leiser em um stent coronário com o comprimento de 18 mm. Após a escória e casca serem removidas por tratamento químico, o stent é colocada em um mandril metálico com o diâmetro de 0,020" (0,0508 cm) e girada. O bico de ar de uma jateadora de areia (Econoline of Grand Haven, Michigan) com meio de jateamento abrasivo de óxido de alumínio malha 360 é dirigido para o stent e o ar ativado por 10 segundos, para criar uma superfície texturizada em todas as superfícies do stent de cobalto. O stent é limpo por imersão em bêqueres de água quente diversas vezes, seguido por imersão em bêquer de 100 % de isopropanol. O stent é então colocada dentro de um bêquer enchido com 100% de isopropanol. Este bêquer é colocado em um banho ultra-sônico (Branson Ultrasonic Corporation of Danbury connecticut) e o stent é limpo por 5 minutos no banho. Após secar, o stent é pregueado no balão de um cateter de suprimento de stent de 3,0 x 20 mm. O sistema de suprimento de stent é selado dentro de uma bolsa e esterilizado por EtO.

O sistema de suprimento de stent é inserido através de um arame guia até o stent ficar dentro de uma lesão da artéria coronária direita. O stent é desdobrado sobre a lesão e o metal de tungstênio começa a dissolver sua massa durante um período de tempo.

## 20 EXEMPLO 2

Antes do enrugamento em um cateter de suprimento, o stent coronário feito no Exemplo 1 é revestido com uma matriz compreendendo de 33% de Rapamicina e 66% de copolímero de polietileno-álcool vinílico. Após secagem, o stent é pregueado sobre o balão de um cateter de suprimento de stent. O sistema de suprimento de stent é vedado dentro de uma bolsa e esterilizado por EtO.

O sistema de suprimento de stent é inserido através de um fio guia até que o stent esteja dentro de uma lesão na artéria circunflexa esquerda. O stent é desdobrado na lesão e o metal de cobalto começa a dissolver sua

massa durante um período de tempo enquanto o medicamento é liberado.

### EXEMPLO 3

Um stent coronário é feito de haste de tungstênio com 1,6 mm OD e 0,6 mm ID. O furo é alargado para 1mm por um perfurador EDM. A 5 haste é então esmerilhada sem centro a 1,11 mm de diâmetro externo. O tubo de tungstênio resultante é recozido a 1400 °C em um forno a vácuo por 1 hora. Fendas são cortadas no tubo com um EDM de marcação de tal modo que um padrão de stent de 25mm de comprimento é formado. As extremidades de não EDM são removidas. Após a escora e a casca serem 10 removidas por tratamento químico, o stent é atacado por 6 horas com ácido hidroclórico 2N aquecido a 45°C para induzir características de cavidade corrosiva na sua superfície.

O stent é limpo por imersão em rompedores de água quente 15 várias vezes seguido por imersão em rompedor de etanol 100%. O stent é então colocado dentro de um rompedor enchido com 100% de etanol. Este rompedor é colocado em um banho ultra-sônico (Branson Ultrasonic Corporation of Danbury Connecticut) e o stent é limpo por 5 minutos no banho. Após secagem, o stent é pregueado no balão de um cateter de 20 suprimento de stent de 3,5x27 mm. O sistema de suprimento de stent é vedado dentro de um bolsa e esterilizado por EtO. Após esterilização, a bolsa é colocada dentro de uma bolsa de folha metalizada. A bolsa de folha é purgada com gás nitrogênio inerte, evacuado de ar e então vedada.

O sistema de suprimento de stent é inserido através de um arame guia até que o stent esteja dentro de uma lesão na artéria circunflexa 25 esquerda. O stent é desdobrado na lesão e o metal de tungstênio começa a dissolver sua massa durante um período de tempo.

### EXEMPLO 4

Um hipotubo de prata é cortado dentro de um stent coronário de 8 mm. Após a escória e casca serem removidos por tratamento químico, o

stent é colocada em ácido clorídrico 20 N e aquecida a 200 graus C por 1 minuto, resultando em uma característica de superfície encovada corrosiva. O stent é limpo por imersão em bêqueres com água fervendo diversas vezes, seguido por imersão em bêquer com 100% de isopropanol. O stent é então 5 colocada dentro de um bêquer enchido com 100% de isopropanol. Este bêquer é colocado em um banho ultra-sônico (Branson Ultrasonic Corporation of Danbury Connecticut) e o stent é limpo por 5 minutos no banho. Após secar, o stent é pregueado sobre o balão de um cateter de suprimento de stent de 2,5 x 10 mm. Uma bainha feita com lavagem com oxigênio, embutida no plástico, 10 é colocada sobre o stent pregueada. O sistema de suprimento de stent é selado dentro de uma bolsa metalizada e esterilizado por esterilização gama.

O sistema de suprimento de stent é inserido através de um arame guia, até o stent estar dentro de uma lesão da artéria coronária LAD. O stent é desdobrado sobre a lesão e o metal de prata começa a dissolver sua 15 massa durante um período de tempo.

#### EXEMPLO 5

Um stent coronário de 18 mm, feito da mesma maneira como no Exemplo 4, é revestida com 200 µg de epotilona D. Após secar, o stent é pregueada sobre o balão de um cateter de suprimento de stent de 3,25 x 20 mm. O sistema de suprimento de stent é selado dentro de uma bolsa 20 metalizada e esterilizado por EtO.

O sistema de suprimento de stent é inserido através de um arame guia, até o stent estar dentro de uma lesão da artéria coronária direita. O stent é desdobrado sobre a lesão e o metal de prata começa a dissolver sua 25 massa durante um período de tempo quando o medicamento é liberado.

#### EXEMPLO 6

Um stent de trato urinário de 13 mm, feito da mesma maneira que no Exemplo 4, é revestida com taxol, seguido por um revestimento de polidioxanona. Após secar, o stent é pregueado sobre o balão de um cateter de

suprimento de stent de 3,0 x 15 mm. O sistema de suprimento de stent é selado dentro de uma bolsa e esterilizado por EtO.

O sistema de suprimento de stent é inserido dentro e desdobrado em uma seção bloqueada da uretra. Após desdobramento, o metal do stent começa a dissolver sua massa dentro do tecido adjacente e urina, durante um período de tempo em que o medicamento é liberado.

#### EXEMPLO 7

Um hipotubo de magnésio é cortado a leiser em um stent coronário de 18 mm. Após a escória e a casca serem removidos por tratamento químico, o stent é então colocada dentro de um bêquer enchido com 100% isopropanol. Este bêquer é colocado em um banho ultra-sônico (Branson Ultrasonic Corporation of Danbury Connecticut) e o stent é limpo por 5 minutos dentro do banho. Um stent é revestido com revestimento de 1 Angstrom de cromo por crepitação. Após limpar e secar, o stent é pregueado sobre o balão de um cateter de suprimento de stent de 2,5 x 20 mm. O sistema de suprimento de stent é selado dentro de uma bolsa e esterilizado por EtO.

O sistema de suprimento de stent é inserido sobre um arame guia até o stent estar na lesão na artéria coronária circunflexa esquerda. O stent é desdobrado sobre a lesão e o magnésio começa a dissolver sua massa dentro do tecido adjacente e sangue durante um período de tempo.

#### EXEMPLO 8

Um hipotubo de tungstênio é cortado a leiser em um stent bronquial de 28 mm de comprimento. Após a escória e casca serem removidas por tratamento químico, muitas pequenas protuberâncias são depositadas em sua superfície por deposição de vapor químico de vapores de tungstênio. As protuberâncias foram estreitamente afastadas com uma Ra de 400 mm. O stent é limpo por imersão em bêqueres com água ebulindo diversas vezes, seguido por imersão em bêquer de 100% de isopropanol. Após secar, o stent é pregueado sobre o balão de um cateter de suprimento de stent

de 35 x 30 mm. O sistema de suprimento de stent é selado dentro de uma bolsa e esterilizado por EtO.

5 O sistema de suprimento de stent é inserido dentro de um brônquio de haste principal esquerda com câncer. O stent é desdobrado para manter abertas as vias aéreas bloqueadas pelo tumor, enquanto o medicamento está tratamento o câncer e a liga começa a dissolver sua massa dentro do tecido adjacente durante um período de tempo.

#### EXEMPLO 9

10 Um tubo de 40%bismuto-60%estanho é preso em um artefato rotativo. Com o tubo girando, a superfície do tubo é arranhada com uma lâmina de barbear, até a inteira superfície externa do tubo ser arranhada. As 15 características de arranhamento corrosivas não são uniformemente distribuídas. A tubulação é então cortada por leiser usando-se um leiser-fento em uma configuração de stent de aneurisma de 14 mm de comprimento. Após a escória e casca serem removidas por tratamento químico, o stent é limpo por imersão em bêqueres com água ebulindo diversas vezes, seguido por imersão em bêquer com 100% de isopropanol. Após secar, o stent é pregueado sobre o balão de um cateter de suprimento de stent de 2,5 x 15 mm. O sistema de suprimento de stent é selado dentro de uma bolsa e esterilizado por EtO.

20 O sistema de suprimento de stent é inserido através de um arame guia até o stent estar dentro de um aneurisma cerebral. O stent é desdobrado sobre o aneurisma e a liga começa a dissolver sua massa para dentro do tecido e sangue adjacentes durante um período de tempo.

#### EXEMPLO 10

25 Uma placa óssea retangular é feita de metal de tungstênio puro. A placa é imersa em ácido clorídrico 20N ebulindo por 10 minutos, para criar características de cavidades corrosivas e então limpada com água fervente, seguido por limpeza ultra-sônica em 100% isopropanol. Após limpeza, a placa óssea é empacotada e esterilizada com 25 kilogay de

radiação gama. A placa óssea é fixada a um fêmur fraturado em ambos os lados da fratura, para criar uma armação temporária. A placa óssea começa a dissolver sua massa para dentro do tecido adjacente, durante um período de tempo.

5 **EXEMPLO 11**

Talões planos feitos de cobalto, tungstênio em liga de 40%bismuto – 60%índio e aço inoxidável 316L, após diferentes tratamentos, foram individualmente pesados. Cada talão foi colocado dentro de um frasco enchido com solução salina fisiológica. os frascos foram aquecidos a 37 °C e 10 girados a 12 rpm. Após um tempo, os talões foram removidos dos frascos, lavados em água quente e então imersos em uma cápsula enchida com 100% de isopropanol. A cápsula foi colocada em um banho ultra-sônico por 5 minutos. As plotagens mostrando o grau de perda de taxa pelos metais e liga são mostradas nas Figs. 20 – 21.

15 **EXEMPLO 12**

Um tubo de aço de carbono 1010 é cortado a leiser dentro de um stent coronário com 14 mm de comprimento. O stent é recozida por 90 minutos a 750 °C em um forno. O stent é então limpada e presa em um artefato rotativo. O stent é jateado com areia com meio de óxido de alumínio de 20 mícrons, até a escória e casca serem removidas e a superfície do stent ser texturizada com aspereza Ra de 400 nm. Após limpar, o stent é revestido com carbonato de polietileno de 10 mícrons, contendo 30% de análogo de rapamicina e pregueada sobre o balão de um cateter de suprimento de stent de 3,5 x 15 mm. O sistema de suprimento de stent é selado dentro de uma bolsa e 20 esterilizado por Feixe-E.

O sistema de suprimento de stent é inserido através de um arame guia até o stent estar dentro de uma artéria coronária. O stent é desdobrado sobre a artéria coronária e a liga começa a dissolver sua massa dentro do tecido e sangue adjacente, durante um período de tempo.

EXEMPLO 13

Uma folha de cobalto é cortada a leiser em um stent coronário padronizada chata com 25 mm. A folha é recozida por 90 minutos a 700 °C em um forno de vácuo. O stent é então descascada com HCl e limpada. Após 5 limpar, um lado (lado luminal) da folha padronizada é revestido com PLLA com a espessura de 1 micro. O stent é então soldada dentro de um stent tubular. Após limpeza, o stent é totalmente revestida com carbonato de polietileno com a espessura de 5 mícrons, contendo 40% de análogo de rapamifina e pregueada sobre o balão de um cateter de suprimento de stent de 10 3,0 x 26 mm. O sistema de suprimento de stent é selado dentro de uma bolsa. A bolsa é colocada dentro de um recipiente esfriado e o recipiente é exposto a feixe-E para esterilizar o sistema de stent.

O sistema de suprimento de stent é inserido através de um arame guia até o stent estar dentro de uma artéria coronária. O stent é 15 desbordada sobre a artéria coronária e a liga começa a dissolver sua massa dentro do tecido e sangue adjacentes, durante um período de tempo.

EXEMPLO 14

Um tubo de aço carbono 1010 é cortado a leiser em um stent coronário de 14 mm. O stent é recozida por 90 minutos a 750 °C em um 20 forno. O stent é então limpada e fixada em um artefato rotativo. O stent é jateado com areia com meio de óxido de alumínio de 20 mícrons, até a escória e a casca serem removidas e a superfície do stent é texturizada a uma aspereza (Ra) de 400 nm. Após limpeza, o stent é revestido com 150 microgramas de análogo de rapamicina e pregueada sobre o balão de um cateter de suprimento 25 de stent de 3,5 x 15 mm. O sistema de suprimento de stent é selado dentro de uma bolsa e esterilizado por Feixe-E.

O sistema de suprimento de stent é inserido através de um arame guia até o stent estr dentro de uma artéria coronária. O stent é desdobrado sobre a artéria coronária e a liga começa a dissolver sua massa

dentro do tecido e sangue adjacentes, durante um período de tempo.

As várias formas de realização, exemplos e componentes dentro deste pedido podem ser aplicados separadamente ou em combinação entre si por todo este pedido.

5                   Todas as publicações e pedidos de patente citados neste relatório são aqui incorporados por referência como se cada publicação ou pedido de patente individual fosse específica e individualmente indicado para ser incorporado por referência.

10                  Embora a invenção precedente tenha sido descrita com algum detalhe por meio de ilustração e exemplo, para fins de clareza de entendimento, será óbvio que várias alternativas, modificações e equivalentes podem ser usados e a descrição acima não deve ser interpretada como limitando o escopo da invenção, que é definida pelas reivindicações anexas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Estrutura degradável e implantável, caracterizada pelo fato de compreender:

um corpo implantável tendo pelo menos uma superfície; e

5 pelo menos uma característica indutora de corrosão sobre a pelo menos uma superfície, que faz com que pelo menos uma parte do corpo degrade-se em uma taxa maior do que a taxa sem a característica, em um ambiente fisiológico.

10 2. Estrutura de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do corpo implantável compreender um metal, uma liga metálica ou uma combinação deles.

15 3. Estrutura de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato do metal, liga metálica ou uma combinação deles compreender pelo menos um de cobalto, tungstênio, bismuto, prata, cobre, ferro, zinco, magnésio, zircônio, nióbio, irídio, índio, bismuto, estanho, níquel e suas ligas.

4. Estrutura de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato da pelo menos uma característica indutora de corrosão compreender uma cavidade, poro, furo parcial, vazio ou combinação destes.

20 5. Estrutura de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de pelo menos uma característica indutora de corrosão compreender uma irregularidade de superfície, entalhe, arranhão, risca, crista, projeção, textura, metal ou liga porosa sinterizada, superfície asperizada ou combinação destes.

25 6. Estrutura de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de pelo menos uma característica indutora de corrosão compreender um furo, um furo atravessante, poro sinterizado atravessante ou combinação destes.

7. Estrutura de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do corpo implantável ter uma primeira superfície com uma primeira

parte associada do corpo e uma segunda superfície com uma segunda parte associada do corpo e em que a primeira superfície tem características indutoras de corrosão presentes em uma densidade que faz com que a primeira parte associada degrade-se em uma taxa que difere da segunda parte associada.

5 8. Estrutura de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do corpo implantável compreender um stent.

9. Estrutura degradável implantável, caracterizada pelo fato de compreender:

10 um corpo implantável tendo  
uma primeira camada que se degrada em uma primeira taxa de degradação, em que a primeira camada compreende um metal, liga metálica ou suas combinações, e

15 uma segunda camada que se degrada em uma segunda taxa de degradação, que difere da primeira taxa, em que a segunda camada compreende um metal, liga metálica ou combinação deles.

em que as camadas fazem com que pelo menos uma parte da estrutura se degrade em um ambiente fisiológico.

20 10. Estrutura de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de as primeira e segunda camadas terem diferentes estados passivos.

11. Estrutura de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato das primeira e segunda camadas diferirem em estados eletroquímicos.

25 12. Estrutura de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato das taxas de degradação diferirem devido a diferentes espessuras das camadas.

13. Estrutura de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato do corpo implantável compreender um stent.

14. Estrutura degradável implantável, caracterizada pelo fato

de compreender:

um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica ou sua combinação, tendo uma taxa de degradação; e

5      uma camada que cobre pelo menos uma parte do corpo implantável, em que a camada controla a taxa de degradação do corpo implantável;

15. Estrutura de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato da camada compreender uma camada de passivação.

10     16. Estrutura de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de pelo menos um de espessura, composição química, durabilidade, grau de cobertura da estrutura implantável da camada de passivação ser selecionado pra controlar a taxa de degradação.

15     17. Estrutura de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de quantidade de óxidos resistentes à corrosão, presentes na camada de passivação, ser selecionada para controlar a taxa de degradação.

18. Estrutura de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato da camada compreender um polímero cerâmico, metal, liga metálica, agente terapêutico, agente corrosivo, agente radiopaco ou combinação destes.

20     19. Estrutura de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato da camada ter aberturas que revelam partes subjacentes do corpo implantável, em que as aberturas assistem em controlar a taxa de degradação do corpo implantável.

25     20. Estrutura de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato do corpo implantável compreender um stent.

21. Estrutura degradável implantável, caracterizada pelo fato de compreender:

um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica ou combinação deles, que tem pelo menos uma parte que se degrada em uma

taxa de degradação, em que a taxa de degradação tem pelo menos duas fases de diferentes taxas de degradação.

22. Estrutura de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato das pelo menos duas fases compreenderem uma taxa de degradação 5 inicial que é mais lenta do que uma taxa de degradação posterior.

23. Estrutura de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato das pelo menos duas fases compreenderem uma taxa de degradação inicial que é mais rápida do que uma taxa de degradação posterior.

24. Estrutura de acordo com a reivindicação 21, caracterizada 10 pelo fato do corpo implantável compreender um stent.

25. Estrutura degradável, caracterizada pelo fato de compreender:

um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica 15 ou suas combinações, que tem pelo menos uma parte que se degrada em uma taxa de degradação que varia ao longo de seu comprimento.

26. Estrutura de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de o corpo implantável compreender um stent.

27. Estrutura degradável, caracterizada pelo fato de compreender:

20 um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica ou sua combinação, em que sua geometria afeta a taxa de degradação.

28. Estrutura de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato da geometria compreender uma relação de área de superfície para 25 volume.

29. Estrutura de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato do corpo implantável compreender um stent.

30. Estrutura de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato do stent incluir um tirante tendo uma largura de tirante e uma espessura de tirante e em que a geometria compreende relações de largura de

tirante para espessura de tirante ou espessura de tirante para largura de tirante maiores do que 1,4:1.

31. Estrutura degradável, caracterizada pelo fato de compreender:

um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica ou sua combinação, tendo uma taxa de degradação; e

pelo menos um agente terapêutico que elui da estrutura implantável.

32. Estrutura de acordo com a reivindicação 31, caracterizada  
10 pelo fato de pelo menos um agente terapêutico incluir um agente anti-  
plaqueta, anti-proliferativo, imunossupressor, agente farmacológico, um  
agente anti-câncer, um agente antiinflamatório, um agente farmacêutico ou  
uma combinação destes.

33. Estrutura de acordo com a reivindicação 31, caracterizada  
15 pelo fato de compreender ainda um revestimento que pelo menos  
parcialmente cobre o corpo implantável.

34. Estrutura de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pelo fato de pelo menos um agente terapêutico eluir do revestimento.

35. Estrutura de acordo com a reivindicação 31, caracterizada  
20 pelo fato de pelo menos um agente terapêutico compreender um agente terapêutico que elui em uma fase de degradação e outro agente terapêutico que elui em outra fase de degradação.

36. Estrutura de acordo com a reivindicação 31, caracterizada  
pelo fato de pelo menos um agente terapêutico ser pelo menos parcialmente  
25 contido em uma característica indutora de corrosão.

37. Estrutura degradável, caracterizada pelo fato de compreender:

um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica ou combinação deles, que tem pelo menos uma parte que degrada em uma

taxa a aproximar-se da dissolução no ambiente fisiológico, em um período entre um mês a 5 anos.

38. Implante degradável, caracterizado pelo fato de compreender:

5 um corpo composto de um metal e tendo uma estrutura, em que dito metal e estrutura são selecionados para permitir que o corpo se degrade em um ambiente fisiológico, em um período de 1 mês a 5 anos.

10 39. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal e estrutura serem selecionados para permitir que o corpo se degrade em um período de 4 meses a 2 anos.

15 40. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal e estrutura serem selecionados para permitir que a estrutura se degrade em um período de 6 meses a 12 meses.

41. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal e estrutura serem selecionados para permitir que o corpo se degrade com uma perda média de massa de 0,05% a 3% por dia.

20 42. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal e estrutura serem selecionados para permitir que o corpo se degrade com uma perda média de massa de 0,1% a 0,75% por dia.

25 43. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal e estrutura serem selecionados para permitir que o corpo se degrade com uma perda média de massa de 0,25% a 0,5% por dia.

44. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal e estrutura serem selecionados para permitir que o corpo se degrade com uma perda média de volume de 0,05% a 3% por dia.

45. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal e estrutura serem selecionados para permitir que o corpo se degrade com uma perda média de volume de 0,1% a 0,75% por dia.

46. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado

pelo fato do metal e estrutura serem selecionados para permitir que o corpo se degrade com uma perda média de volume de 0,25% a 0,5% por dia.

5 47. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal ser selecionado do grupo consistindo de ferro, cobalto, tungstênio, molibdênio, prata, cobre e zirconiomíndio, bismuto, estanho e níquel.

48. Implante de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato do metal ter uma pureza de pelo menos 90%.

10 49. Implante de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato da pureza ser de pelo menos 95%.

50. Implante de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato da pureza ser de pelo menos 99,5%.

51. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal ser uma liga de ferro.

15 52. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro conter pelo menos 25% de ferro.

53. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro conter pelo menos 50% de ferro.

20 54. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro conter pelo menos 75% de ferro.

55. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro conter pelo menos 90% de ferro.

56. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro conter pelo menos 99% de ferro.

25 57. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro ser um aço carbono.

58. Implante de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato do aço carbono conter pelo menos 0,05% a 3% de carbono.

59. Implante de acordo com a reivindicação 57, caracterizado

pelo fato do aço carbono conter pelo menos 0,05% a 1% de carbono.

60. Implante de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato do aço carbono conter pelo menos 0,1% a 0,6% de carbono.

5 61. Implante de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato do aço carbono ser um aço carbono série 1000.

62. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro ser um aço de manganês série 1300.

63. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro ser um aço de molibdênio série 4000.

10 64. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro ser um aço de cromo-molibdênio série 4100.

65. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro ser um aço de cromo-molibdênio série 4300.

15 66. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro ser um aço de cromo – molibdênio série 8600.

67. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro ser um aço de níquel cromo-molibdênio série 4600.

68. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro ser um aço de cromo série 5100.

20 69. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro ser um aço de cromo-vanádio série 6100.

70. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro ser um aço de silício da série 9200.

25 71. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga de ferro ser um ferro fundido contendo pelo menos 80% de ferro.

72. Implante de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato da liga metálica compreender prata.

73. Implante de acordo com a reivindicação 72, caracterizado

pelo fato da prata estar presente em pelo menos 25 % em peso.

74. Implante de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato da prata estar presente em pelo menos 50% em peso.

5 75. Implante de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato da prata estar presente em pelo menos 75% em peso.

76. Implante de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato da prata estar presente em pelo menos 90 % em peso.

77. Implante de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato da prata estar presente em pelo menos 95% em peso.

10 78. Implante de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato da prata estar presente em pelo menos 98 % em peso.

79. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal compreender estanho.

15 80. Implante de acordo com a reivindicação 79, caracterizado pelo fato do estanho estar presente em pelo menos 25 % em peso.

81. Implante de acordo com a reivindicação 79, caracterizado pelo fato do estanho estar presente em pelo menos 50 % em peso.

82. Implante de acordo com a reivindicação 79, caracterizado pelo fato do estanho estar presente em pelo menos 75 % em peso.

20 83. Implante de acordo com a reivindicação 79, caracterizado pelo fato do estanho estar presente em pelo menos 90 % em peso.

84. Implante de acordo com a reivindicação 79, caracterizado pelo fato do estanho estar presente em pelo menos 95 % em peso.

25 85. Implante de acordo com a reivindicação 79, caracterizado pelo fato do estanho estar presente em pelo menos 98 % em peso.

86. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal compreender cobalto.

87. Implante de acordo com a reivindicação 86, caracterizado pelo fato do cobalto estar presente em pelo menos 25 % em peso.

88. Implante de acordo com a reivindicação 86, caracterizado pelo fato do cobalto estar presente em pelo menos 50 % em peso.

89. Implante de acordo com a reivindicação 86, caracterizado pelo fato do cobalto estar presente em pelo menos 75 % em peso.

5 90. Implante de acordo com a reivindicação 86, caracterizado pelo fato do cobalto estar presente em pelo menos 90 % em peso.

91. Implante de acordo com a reivindicação 86, caracterizado pelo fato do cobalto estar presente em pelo menos 95 % em peso.

10 92. Implante de acordo com a reivindicação 86, caracterizado pelo fato do cobalto estar presente em pelo menos 98 % em peso.

93. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal compreender tungstênio.

94. Implante de acordo com a reivindicação 93, caracterizado pelo fato do tungstênio estar presente em pelo menos 25 % em peso.

15 95. Implante de acordo com a reivindicação 93, caracterizado pelo fato do tungstênio estar presente em pelo menos 50 % em peso.

96. Implante de acordo com a reivindicação 93, caracterizado pelo fato do tungstênio estar presente em pelo menos 75 % em peso.

20 97. Implante de acordo com a reivindicação 93, caracterizado pelo fato do tungstênio estar presente em pelo menos 90 % em peso.

98. Implante de acordo com a reivindicação 93, caracterizado pelo fato do tungstênio estar presente em pelo menos 95 % em peso.

99. Implante de acordo com a reivindicação 93, caracterizado pelo fato do tungstênio estar presente em pelo menos 98 % em peso.

25 100. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal compreender molibdênio.

101. Implante de acordo com a reivindicação 100, caracterizado pelo fato do molibdênio estar presente em pelo menos 25 % em peso.

102. Implante de acordo com a reivindicação 100, caracterizado pelo fato do molibdênio estar presente em pelo menos 50 % em peso.

5 103. Implante de acordo com a reivindicação 100, caracterizado pelo fato do molibdênio estar presente em pelo menos 75 % em peso.

104. Implante de acordo com a reivindicação 100, caracterizado pelo fato do molibdênio estar presente em pelo menos 90 % em peso.

10 105. Implante de acordo com a reivindicação 100, caracterizado pelo fato do molibdênio estar presente em pelo menos 95 % em peso.

15 106. Implante de acordo com a reivindicação 100, caracterizado pelo fato do molibdênio estar presente em pelo menos 98 % em peso.

107. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal ter um valor de corrente de corrosão (Icorr) na faixa de 0,0001 amp/cm<sup>2</sup> a 0,1 amp/cm<sup>2</sup>.

20 108. Implante de acordo com a reivindicação 107, caracterizado pelo fato do valor de Icorr ser na faixa de 0,001 amp/cm<sup>2</sup> a 0,01 amp/cm<sup>2</sup>.

109. Implante de acordo com a reivindicação 107, caracterizado pelo fato do valor de Icorr ser na faixa de 0,0025 amp/cm<sup>2</sup> a 0,008 amp/cm<sup>2</sup>.

25 110. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal degradar-se em produtos de degradação biologicamente compatíveis.

111. Implante de acordo com a reivindicação 110, caracterizado pelo fato dos produtos de degradação serem quimicamente os

mesmos que as substâncias encontradas naturalmente em um corpo humano.

112. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal ser dúctil.

5 113. Implante de acordo com a reivindicação 112, caracterizado pelo fato do metal poder ser alongado por um fator de pelo menos 1,2 antes de romper.

114. Implante de acordo com a reivindicação 112, caracterizado pelo fato do metal poder ser alongado por um fator de pelo menos 1,3 antes de romper.

10 115. Implante de acordo com a reivindicação 112, caracterizado pelo fato do metal poder ser alongado em um fator de pelo menos 1,4 antes de romper.

15 116. Implante de acordo com a reivindicação 112, caracterizado pelo fato do metal poder ser alongado em um fator de pelo menos 1,6 antes de romper-se.

117. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de compreender uma prótese expansível, tendo uma largura reduzida para suprimento e uma largura expandia para implantação.

20 118. Implante de acordo com a reivindicação 117, caracterizado pelo fato da prótese compreender uma pluralidade de tirantes.

119. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes terem uma espessura não maior do que 0,004 polegadas (0,01016 cm).

25 120. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes terem uma espessura não maior do que 0,003 polegada (0,00762 cm).

121. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes terem uma espessura não maior do que 0,002 polegada (0,00508 cm).

122. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes terem uma espessura não maior do que 0,0015 polegada (0,00381 cm).

5 123. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes terem uma espessura não maior do que 0,001 polegada (0,00254 cm).

124. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes terem uma relação de largura para espessura de pelo menos 1,4:1.

10 125. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes terem uma relação de largura para espessura de pelo menos 2:1.

15 126. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes terem uma relação de largura para espessura de pelo menos 3 para 1.

127. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes terem uma relação de largura para espessura de pelo menos 4 para 1.

20 128. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes terem uma relação de espessura para largura de pelo menos 1,4 para 1.

129. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes terem uma relação de espessura para largura de pelo menos 2 para 1.

25 130. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes terem uma relação de espessura para largura de pelo menos 3 para 1.

131. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes terem uma relação de espessura para

largura de pelo menos 4 para 1.

132. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes, após degradação no ambiente fisiológico por um mês ainda reter pelo menos 25% de sua resistência inicial.

5 133. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes, após degradação no ambiente fisiológico por um mês ainda reter pelo menos 50 % de sua resistência inicial.

10 134. Implante de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato dos tirantes, após degradação no ambiente fisiológico por um mês ainda reter pelo menos 60% de sua resistência inicial.

135. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal e da estrutura serem selecionados para degradarem-se substancialmente de modo uniforme sobre uma sua superfície exposta.

15 136. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal e da estrutura serem selecionados para degradarem-se não-uniformemente sobre uma sua superfície exposta.

137. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato da estrutura de implante compreender pelo menos uma características em uma superfície exposta do implante que promove corrosão.

20 138. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato das características incluírem um ou mais de cavidades, poros, vazios, sinterização, projeções, cristas e entalhe.

25 139. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato das características aumentarem a taxa de degradação em peso no ambiente fisiológico em pelo menos 10%, em comparação com o implante sem as características.

140. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato das características aumentarem a taxa de degradação em peso do ambiente fisiológico em pelo menos 20%, em comparação com o

implante sem as características.

141. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato das características aumentarem a taxa de degradação em peso no ambiente fisiológico em pelo menos 40% em comparação com o 5 implante sem as características.

142. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato das características fornecerem uma aspereza de superfície de pelo menos 100 nm.

10 143. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato das características fornecerem uma aspereza de superfície média de pelo menos 400 nm.

144. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizada pelo fato das características fornecerem uma aspereza de superfície média de pelo menos 1000 nm.

15 145. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de pelo menos uma parte de uma superfície exposta do implante ser revestida com um material.

20 146. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato do material de revestimento ser degradável no ambiente fisiológico.

147. Implante de acordo com a reivindicação 146, caracterizado pelo fato do material ter uma taxa de degradação maior do que aquela do corpo.

25 148. Implante de acordo com a reivindicação 146, caracterizado pelo fato do material ter uma taxa de degradação menor do que aquela do corpo.

149. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato do material de revestimento ser não-degradável no ambiente fisiológico.

150. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato do revestimento ser configurado para controlar a exposição do corpo ao ambiente fisiológico.
151. Implante de acordo com a reivindicação 145, 5 caracterizado pelo fato do revestimento ser poroso.
152. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato do revestimento não ser poroso.
153. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato do revestimento ser metálico.
- 10 154. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato do revestimento ser não-metálico.
155. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato do revestimento ser cerâmico.
156. Implante de acordo com a reivindicação 145, 15 caracterizado pelo fato do revestimento compreender um polímero.
157. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato do revestimento compreender um agente terapêutico.
158. Implante de acordo com a reivindicação 157, caracterizado pelo fato do polímero compreender um agente de controle de 20 porosidade.
159. Implante de acordo com a reivindicação 158, caracterizado pelo fato do agente de controle de porosidade ser selecionado do grupo consistindo de sais e agentes de sopro, em que os agentes pelo menos parcialmente lixiviarião após implantação.
- 25 160. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato de compreender dois ou mais materiais de revestimento.
161. Implante de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de os dois ou mais materiais de revestimento terem

diferentes taxas de degradação.

162. Implante de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de os dois ou mais materiais de revestimento serem estratificados.

5 163. Implante de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de os dois ou mais materiais de revestimento serem revestidos em diferentes regiões da superfície exposta.

10 164. Implante de acordo com a reivindicação 156, caracterizado pelo fato do material de revestimento polimérico ter uma espessura acima do corpo na faixa de 0,1 µm a 100 µm.

165. Implante de acordo com a reivindicação 156, caracterizado pelo fato do material de revestimento polimérico ter uma espessura acima do corpo na faixa de 1 µm a 50 µm.

15 166. Implante de acordo com a reivindicação 156, caracterizado pelo fato do material de revestimento polimérico ter uma espessura acima do corpo na faixa de 5 µm a 25 µm.

167. Implante de acordo com a reivindicação 153, caracterizado pelo fato do material de revestimento metálico ter uma espessura acima do corpo na faixa de 0,1 nm a 100 µm.

20 168. Implante de acordo com a reivindicação 154, caracterizado pelo fato do material de revestimento ter uma espessura acima do corpo na faixa de 1 nm a 50 µm.

25 169. Implante de acordo com a reivindicação 154, caracterizado pelo fato do material de revestimento ter uma espessura acima do corpo na faixa de 5 nm a 25 µm.

170. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato do revestimento compreender um agente terapêutico.

171. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente estar presente no corpo em uma quantidade

de 1 ng/cm<sup>2</sup> a 1000 µg/cm<sup>2</sup>.

172. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente estar presente no corpo em uma quantidade de 1 ng/cm<sup>2</sup> a 500 µg/cm<sup>2</sup>.

5 173. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente estar presente no corpo em uma quantidade de 10 ng/cm<sup>2</sup> a 400 µg/cm<sup>2</sup>.

10 174. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente terapêutico ser liberado em uma taxa no ambiente fisiológico de ng/cm<sup>2</sup>/dia a 1000 µg/cm<sup>2</sup> dia.

175. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente terapêutico ser liberado em uma taxa no ambiente fisiológico de 1 µg/cm<sup>2</sup>/dia a 200 µg/cm<sup>2</sup>/dia.

15 176. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente terapêutico ser liberado em uma taxa no ambiente fisiológico de 5 mcg/cm<sup>2</sup>/dia a 100 mcg/cm<sup>2</sup> dia.

177. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente terapêutico ser liberado do corpo no ambiente fisiológico durante um período na faixa de 1 dia a 3 anos.

20 178. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente terapêutico ser liberado do corpo no ambiente fisiológico durante um período na faixa de 2 semanas a 1 ano.

25 179. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente terapêutico ser liberado do corpo no ambiente fisiológico durante um período na faixa de 1 mês a 6 meses.

180. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente terapêutico compreender um medicamento anti-proliferativo.

181. Implante de acordo com a reivindicação 170,

caracterizado pelo fato do agente terapêutico compreender um medicamento imunossupressor.

182. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente terapêutico compreender um medicamento anti-neoplástico.

183. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente terapêutico compreender um medicamento antiinflamatório.

184. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente terapêutico compreender um medicamento anti-plaqueta.

185. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente terapêutico compreender sirolimus e seus análogos.

186. Implante de acordo com a reivindicação 170, caracterizado pelo fato do agente terapêutico compreender paclitaxol e seus análogos.

187. Implante de acordo com a reivindicação 111, caracterizado pelo fato do metal incluir ferro e os compostos serem espécies de ferro.

188. Implante de acordo com a reivindicação 187, caracterizado pelo fato do metal consistir essencialmente de ferro ou liga de ferro.

189. Implante de acordo com a reivindicação 188, caracterizado pelo fato dos compostos serem produzidos em uma quantidade que é menor do que dez vezes a quantidade naturalmente presente em um corpo humano.

190. Implante de acordo com a reivindicação 188, caracterizado pelo fato dos compostos serem produzidos em uma quantidade

que é menor do que cinco vezes a quantidade naturalmente presente em um corpo humano.

5 191. Implante de acordo com a reivindicação 188, caracterizado pelo fato dos compostos serem produzidos em uma quantidade que é menor do que duas vezes a quantidade naturalmente presente em um corpo humano.

10 192. Implante de acordo com a reivindicação 188, caracterizado pelo fato dos compostos serem produzidos em uma quantidade que não é maior do que a quantidade naturalmente presente em um corpo humano.

193. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato das características serem distribuídas uniformemente sobre dita superfície exposta.

15 194. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato de ditas características serem expostas não-uniformemente sobre dita superfície exposta.

195. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato das características terem dimensões selecionadas de diâmetro, profundidade, largura e comprimento, na faixa de 1 nm a 1 mm.

20 196. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato das características terem dimensões selecionadas de diâmetro, profundidade, largura e comprimento, na faixa de 10 nm a 100 micrômetros.

25 197. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato das características terem dimensões selecionadas de diâmetro, profundidade, largura e comprimento, na faixa de 100 nm a 1 micrômetro.

198. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato das características terem uma densidade de superfície

na faixa de  $1/\text{cm}^2$  a  $10^{14}/\text{cm}^2$ .

199. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato das características terem uma densidade de superfície na faixa de  $100/\text{cm}^2$  a  $108/\text{cm}^2$ .

5 200. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato das características terem uma densidade de superfície na faixa de  $1000/\text{cm}^2$  a  $106/\text{cm}^2$ .

10 201. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato da percentagem da área de superfície coberta com características ser na faixa de 0,1% a 99,9%.

202. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato da percentagem da área de superfície coberta com características ser na faixa de 5% a 75%.

15 203. Implante de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato da percentagem da área de superfície coberta com características ser na faixa de 10% a 50%.

204. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato do revestimento conter ou ser próximo a um agente terapêutico.

205. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato do revestimento proteger o tecido adjacente do implante de degradação.

206. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato do revestimento preferivelmente dirigir os produtos de degradação para longe do tecido ou sangue adjacente.

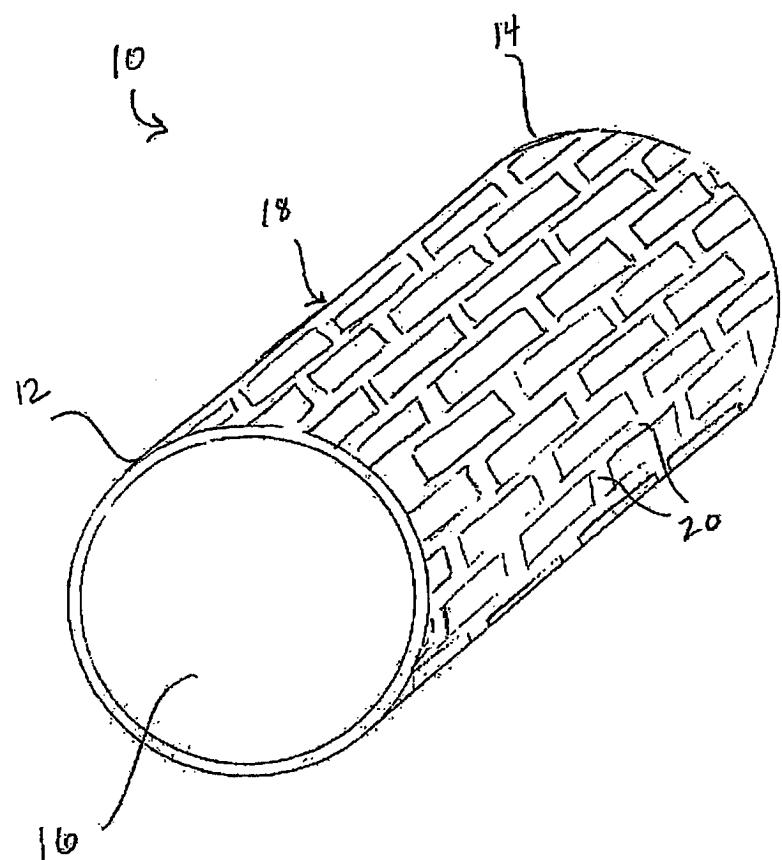
207. Implante de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato do revestimento preferivelmente dirigir os produtos de degradação para o tecido ou sangue adjacente.

208. Implante de acordo com a reivindicação 145,

caracterizado pelo fato do revestimento neutralizar os produtos de degradação.

209. Estrutura de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de pelo menos uma da espessura, composição química, durabilidade e/ou cobertura de estrutura implantável do revestimento ser selecionada para controlar a taxa de degradação.

210. Implante de acordo com a reivindicação 158, caracterizado pelo fato do agente de controle de porosidade ser selecionado do grupo consistindo de sais e agentes de sopro, em que os agentes pelo menos parcialmente lixiviarão antes da implantação.



**FIG. 1**

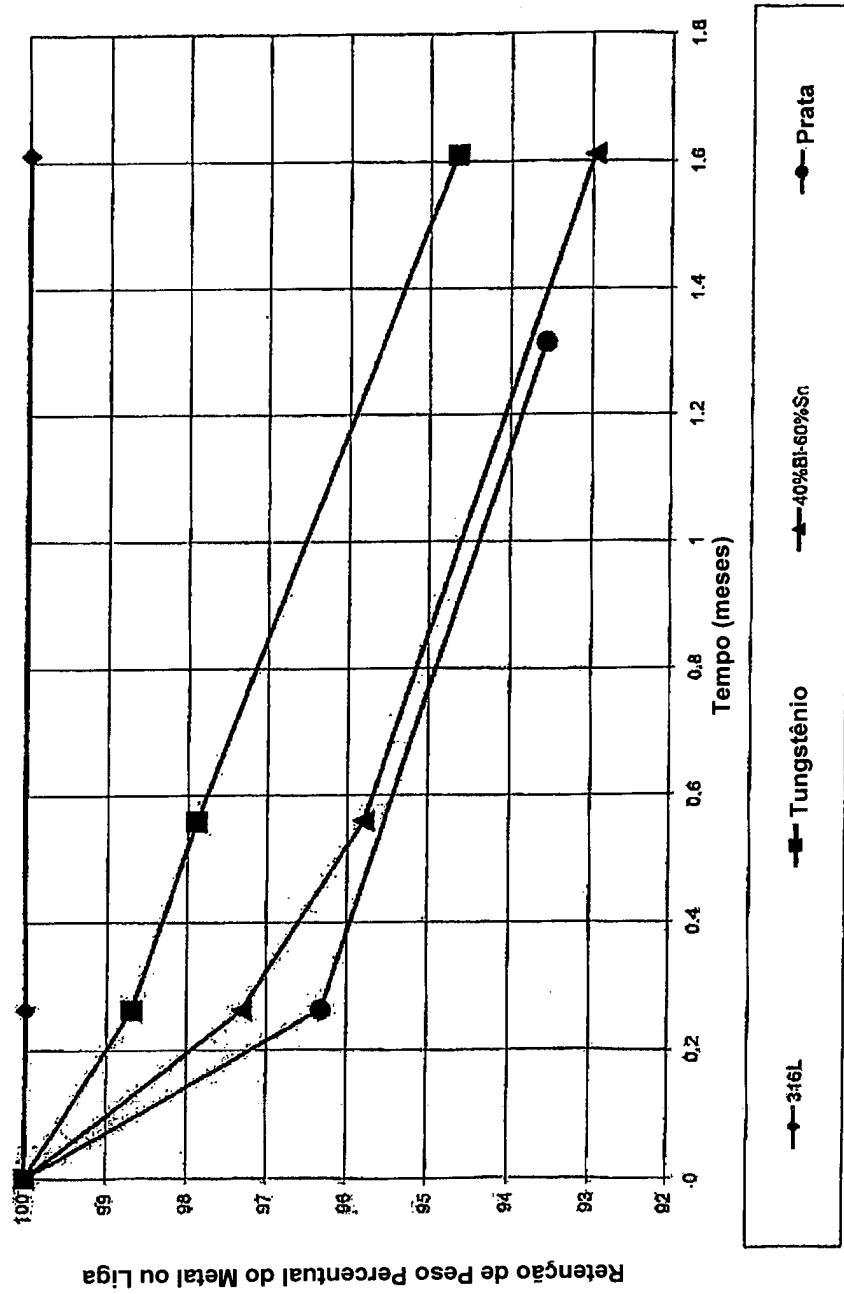


Figura 2A

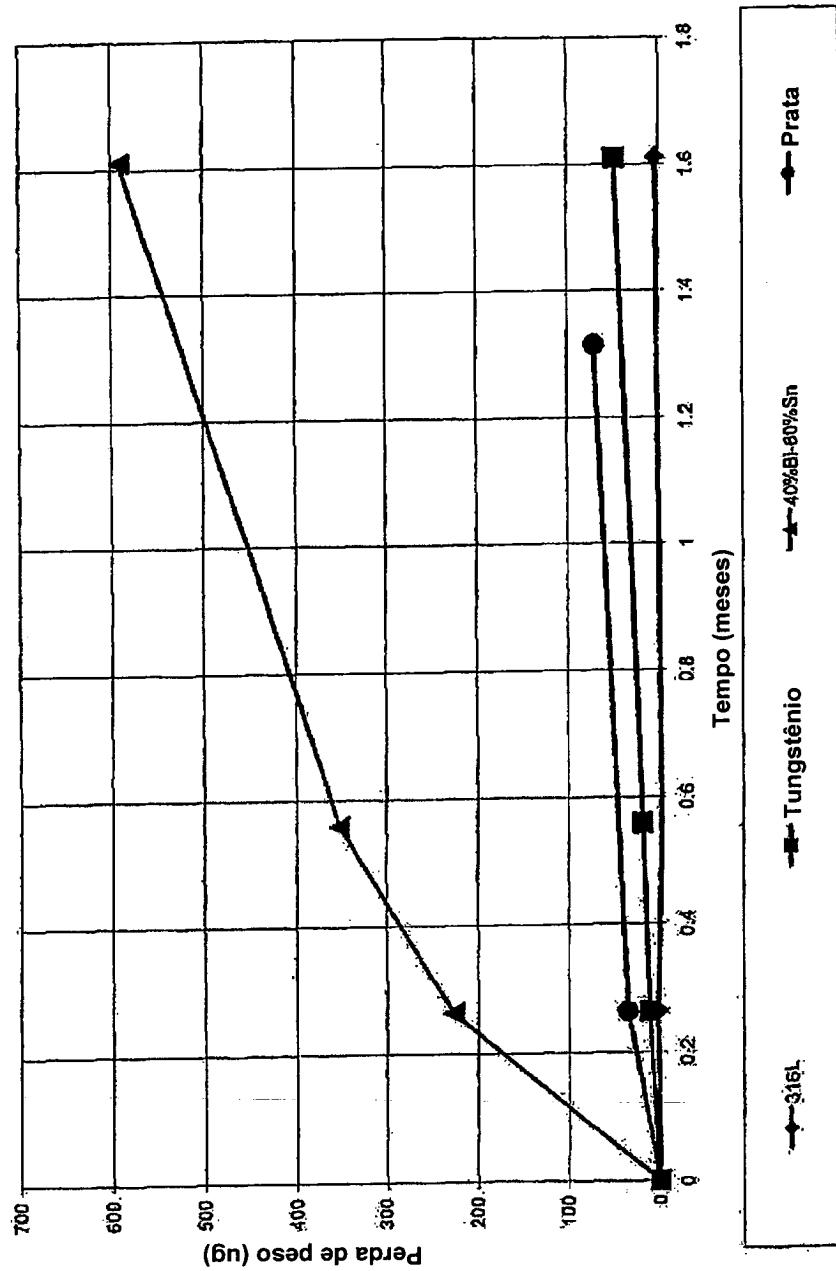
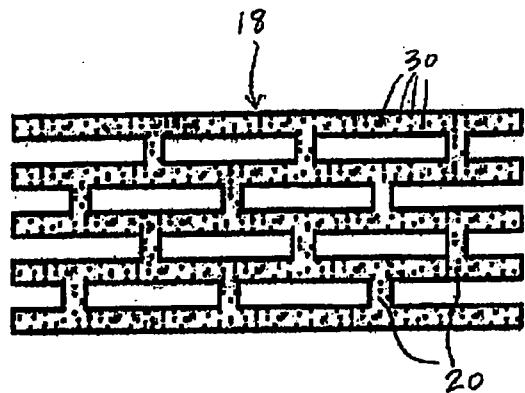
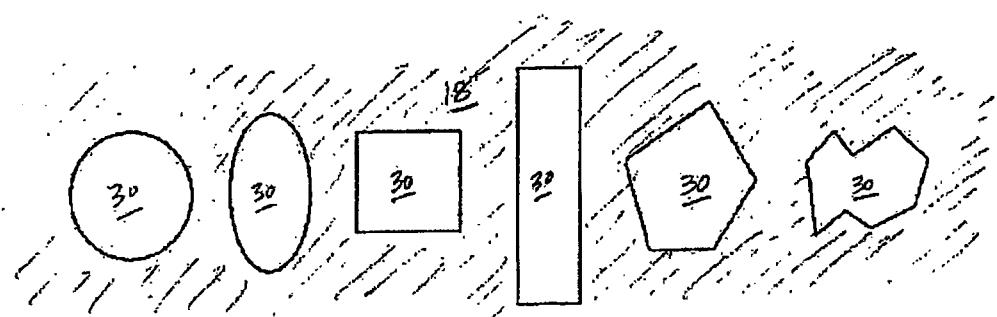
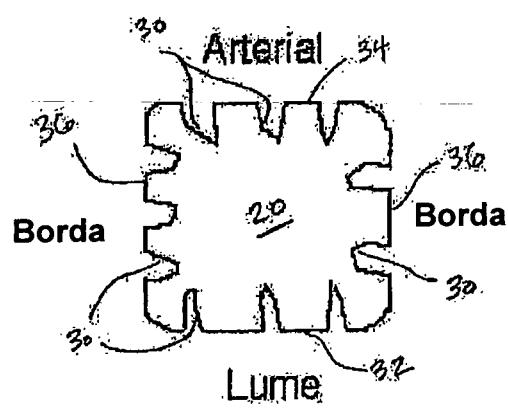
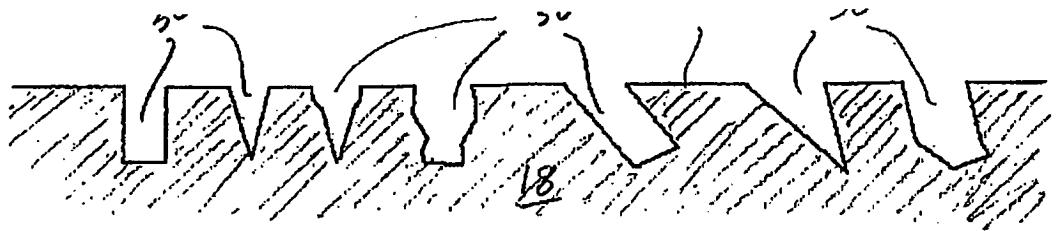
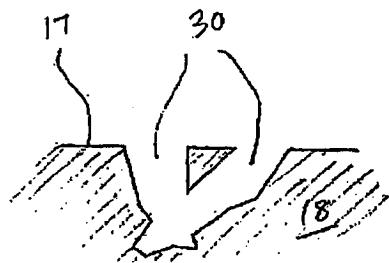


Figura 2B

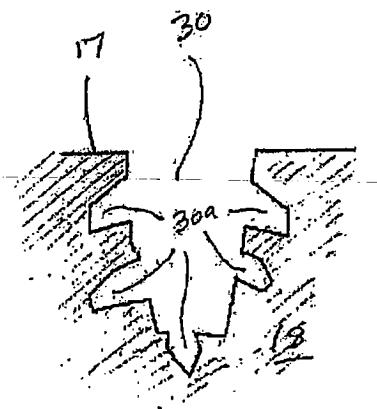
**FIG. 3****FIG. 4****FIG. 5**



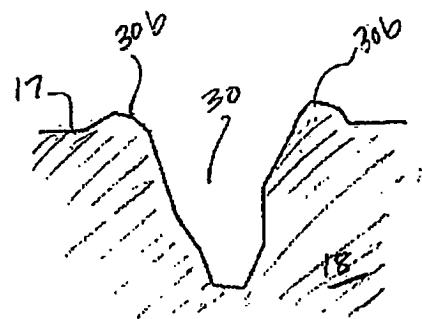
**FIG. 6**



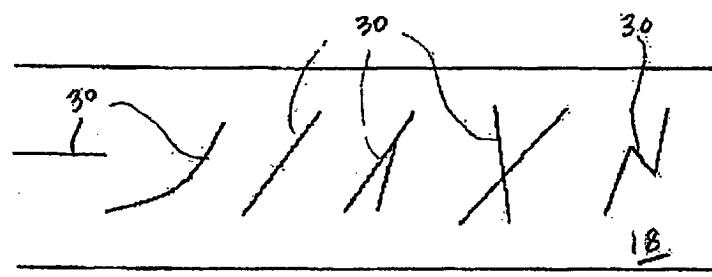
**FIG. 7**



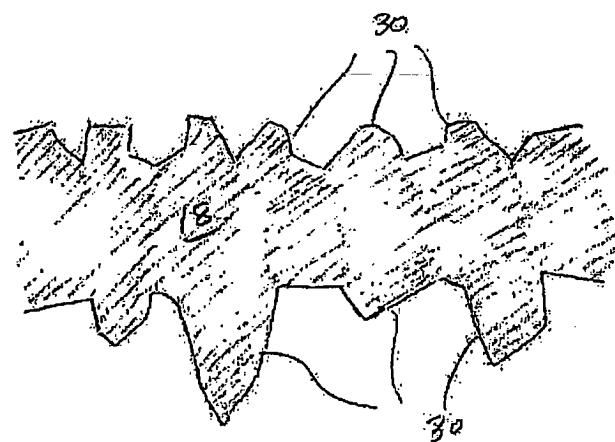
**FIG. 8**



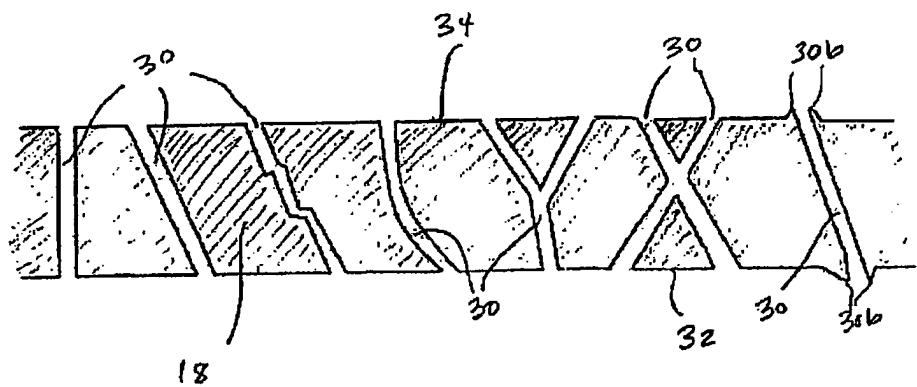
**FIG. 9**



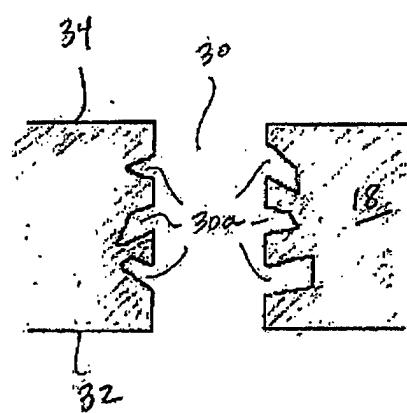
**FIG. 10**



**FIG. 11**



**FIG. 12**



**FIG. 13**

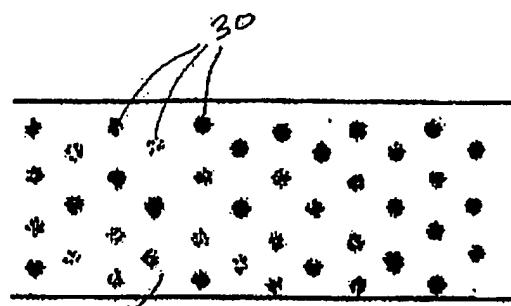


FIG. 14

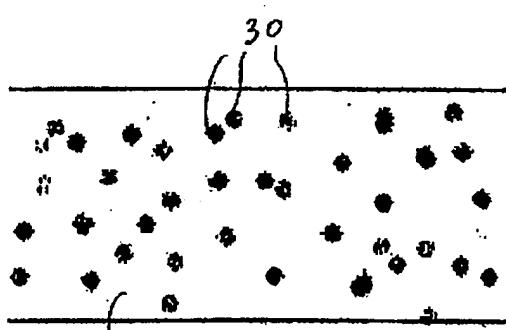


FIG. 15

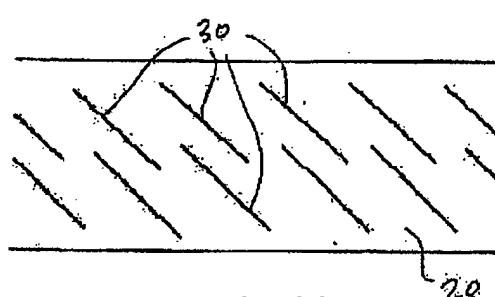


FIG. 16

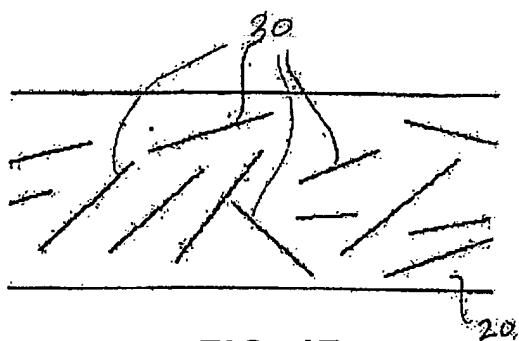


FIG. 17

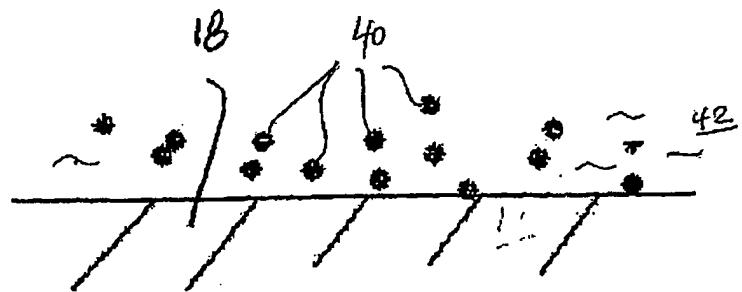


FIG. 18

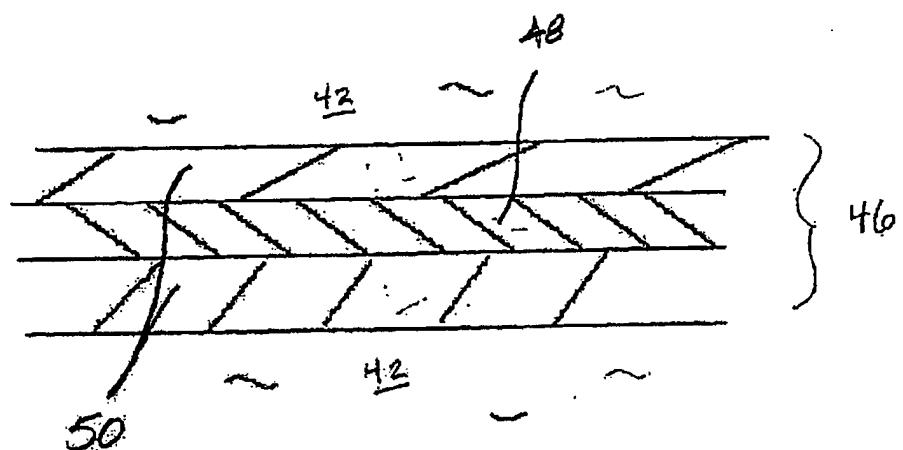


FIG. 19

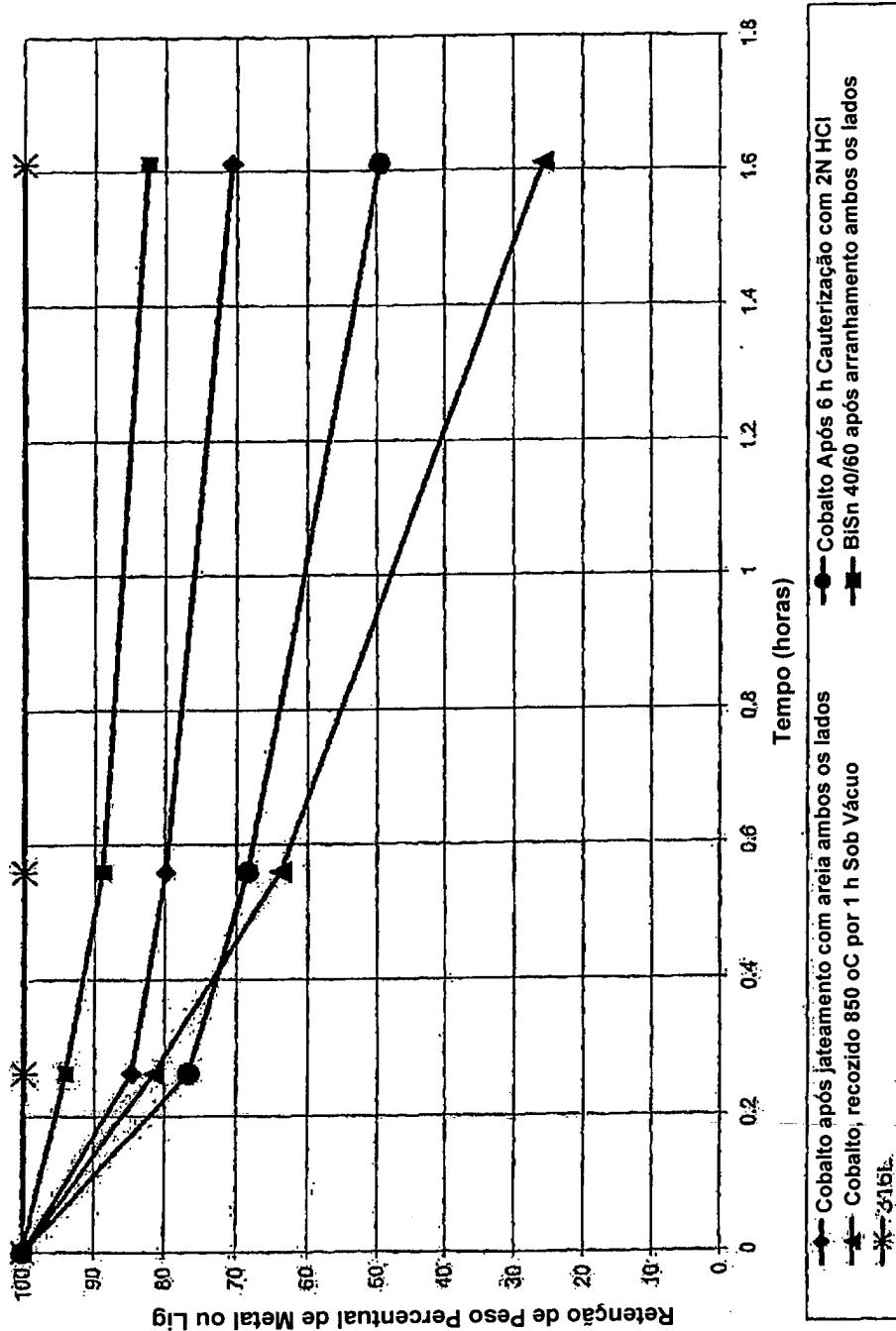


Figura 20

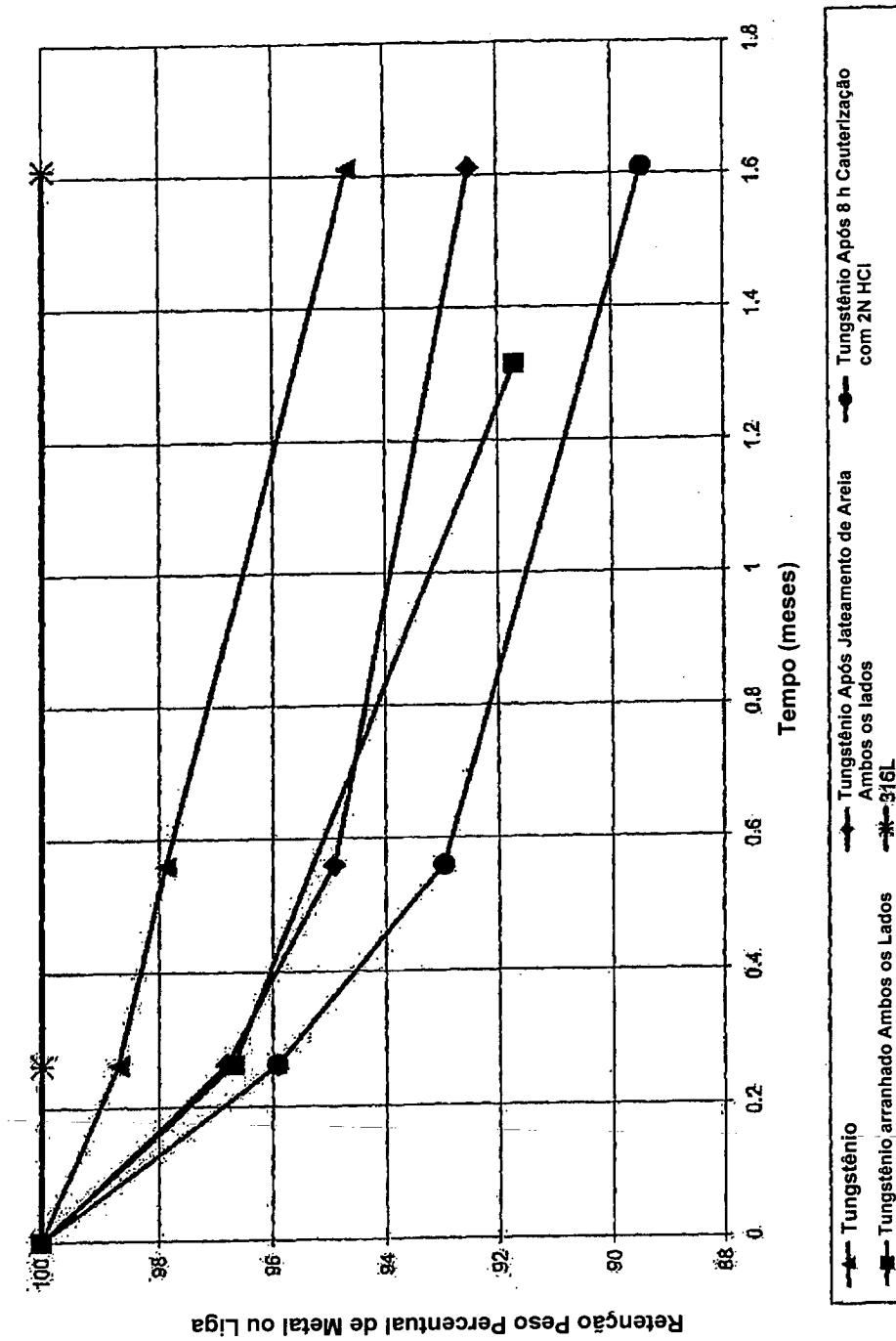


Figura 21

RESUMO**“ESTRUTURA DEGRADÁVEL, E, IMPLANTE DEGRADÁVEL”**

São fornecidos dispositivos e métodos para um dispositivo médico implantável, que é degradável durante um período de tempo clinicamente importante. Os dispositivos médicos podem ter a forma de implantes, implantes de enxerto, implantes vasculares, implantes não-vasculares, implantes de fechamento de ferimento, suturas, implantes de suprimento de medicamento, implantes de suprimento biológico, implantes do trato urinário, implantes inter-uterinos, implantes de órgãos, implantes ósseos incluindo placas ósseas, parafusos de osso, implantes dentários, discos espinhais ou similares. Em formas de realização preferidas, o dispositivo médico implantável compreende uma prótese luminal implantável, tal como stents vasculares e não-vasculares e enxertos de stents.

## REIVINDICAÇÕES

1. Estrutura degradável e implantável, caracterizada pelo fato de compreender:

um corpo implantável compreendendo um metal tendo pelo menos uma superfície; e

pelo menos uma característica indutora de corrosão sobre a pelo menos uma superfície, que faz com que pelo menos uma parte do corpo degrade-se em uma taxa maior do que a taxa sem a característica, em um ambiente fisiológico.

10 2. Estrutura de acordo com a reivindicação 1, caracterizada  
pelo fato do corpo implantável compreender um metal, uma liga metálica ou  
uma combinação deles.

3. Estrutura de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato do metal, liga metálica ou uma combinação deles compreender pelo menos um de cobalto, tungstênio, bismuto, prata, cobre, ferro, zinco, magnésio, zircônio, nióbio, irídio, índio, estanho, níquel e suas ligas.

4. Estrutura de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de pelo menos uma característica indutora de corrosão compreender uma cavidade, poro, furo parcial, vazio ou combinação destes.

20 5. Estrutura de acordo com a reivindicação 1, caracterizada  
pelo fato da pelo menos uma característica indutora de corrosão compreender  
uma irregularidade de superfície, entalhe, arranhão, risca, crista, projeção,  
textura, metal ou liga porosa sinterizada, superfície asperizada ou combinação  
destes.

25 6. Estrutura de acordo com a reivindicação 1, caracterizada  
pelo fato da pelo menos uma característica indutora de corrosão compreender  
um furo, um furo atravessante, poro sinterizado atravessante ou combinação  
destes.

## 7. Estrutura de acordo com a reivindicação 1, caracterizada

5 pelo fato do corpo implantável ter uma primeira superfície com uma primeira parte associada do corpo e uma segunda superfície com uma segunda parte associada do corpo e em que a primeira superfície tem características indutoras de corrosão presentes em uma densidade que faz com que a primeira parte associada degrade-se em uma taxa que difere da segunda parte associada.

8. Estrutura de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do corpo implantável compreender um stent.

10 9. Estrutura degradável implantável, caracterizada pelo fato de compreender:

15 um corpo implantável tendo uma primeira camada que se degrada em uma primeira taxa de degradação, em que a primeira camada compreende um metal, liga metálica ou suas combinações, e

15 uma segunda camada que se degrada em uma segunda taxa de degradação, que difere da primeira taxa, em que a segunda camada compreende um metal, liga metálica ou combinação deles.

em que as camadas fazem com que pelo menos uma parte da estrutura se degrade em um ambiente fisiológico.

20 10. Estrutura degradável implantável, caracterizada pelo fato de compreender:

um corpo implantável compreendendo um metal tendo uma taxa de degradação; e

25 uma camada que cobre pelo menos uma parte do corpo implantável, em que a camada controla a taxa de degradação do corpo implantável.

11. Estrutura degradável implantável, caracterizada pelo fato de compreender:

um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica

ou combinação deles, que tem pelo menos uma parte que se degrada em uma taxa de degradação, em que a taxa de degradação tem pelo menos duas fases de diferentes taxas de degradação.

12. Estrutura degradável, caracterizada pelo fato de  
5 compreender:

um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica ou suas combinações, que tem pelo menos uma parte que se degrada em uma taxa de degradação que varia ao longo de seu comprimento.

13. Estrutura degradável, caracterizada pelo fato de  
10 compreender:

um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica ou suas combinações, em que sua geometria afeta a taxa de degradação.

14. Estrutura degradável, caracterizada pelo fato de  
compreender:

15 um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica ou suas combinações, tendo uma taxa de degradação; e  
pelo menos um agente terapêutico que elui da estrutura  
implantável.

16. Estrutura degradável, caracterizada pelo fato de  
20 compreender:

um corpo implantável compreendendo um metal, liga metálica ou combinação deles, que tem pelo menos uma parte que degrada em uma taxa a aproximar-se da dissolução no ambiente fisiológico, em um período entre um mês a 5 anos.

25 16. Implante degradável, caracterizado pelo fato de  
compreender:

um corpo composto de um metal e tendo uma estrutura, em que dito metal e estrutura são selecionados para permitir que o corpo se degrade em um ambiente fisiológico, em um período de 1 mês a 5 anos.

17. Implante ou estrutura de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato do metal ser selecionado do grupo consistindo de ferro, cobalto, tungstênio, molibdênio, prata, cobre e zirconiomíndio, bismuto, estanho e níquel.

5 18. Implante de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato do metal ter uma pureza de pelo menos 90%, pelo menos 95% ou pelo menos 99,5%.

19. Implante de acordo com as reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato do metal ser uma liga de ferro.

10 20. Implante de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato da liga de ferro conter pelo menos 25% de ferro, pelo menos 50% de ferro, pelo menos 75% de ferro, pelo menos 90% ferro ou pelo menos 99% de ferro.

15 21. Implante de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato da liga de ferro ser um aço carbono.

22. Implante de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato do aço carbono conter pelo menos 0,05% a 3% de carbono, pelo menos 0,05% a 1% de carbono ou pelo menos 0,1% a 0,6% de carbono.

23. Implante de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato do aço carbono ser selecionado do grupo que consiste em um aço carbono série 1000, um aço de manganês série 1300, um aço de molibdênio série 4000, um cromo-molibdênio série 4100, um cromo-molibdênio série 4300, um aço de cromo – molibdênio série 8600, um aço de níquel cromo-molibdênio série 4600, um aço de cromo série 5100, um aço de cromo-vanádio série 6100, ou um aço de silício da série 9200.

24. Implante de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato da liga de ferro ser um ferro fundido contendo pelo menos 80% de ferro.

25. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 18, caracterizado pelo fato de que o metal compreende uma liga contendo prata.

26. Implante de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato da prata estar presente em pelo menos 25 % em peso, em pelo 5 menos 50% em peso, em pelo menos 75% em peso, em pelo menos 90 % em peso ou em pelo menos 95% em peso.

27. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o metal compreende uma liga contendo estanho.

10 28. Implante de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato do estanho estar presente em pelo menos 25 % em peso, em pelo menos 50 % em peso, em pelo menos 75 % em peso, em pelo menos 90 % em peso, em pelo menos 95 % em peso ou em pelo menos 98 % em peso.

15 29. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o metal compreende uma liga contendo cobalto.

20 30. Implante de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato do cobalto estar presente em pelo menos 25% em peso, em pelo menos 50 % em peso, em pelo menos 75 % em peso, em pelo menos 90 % em peso, em pelo menos 95 % em peso, ou em pelo menos 98 % em peso.

31. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o metal compreende uma liga contendo tungstênio.

25 32. Implante de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato do tungstênio estar presente em pelo menos 25 % em peso, em pelo menos 50 % em peso, em pelo menos 75 % em peso, em pelo menos 90 % em peso, em pelo menos 95 % em peso, ou em pelo menos 98 % em peso.

33. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato do metal compreender uma liga contendo

molibdênio.

34. Implante de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato do molibdênio estar presente em pelo menos 25 % em peso, em pelo menos 50 % em peso, em pelo menos 75 % em peso, em pelo menos 90 % em 5 peso, em pelo menos 95 % em peso, ou em pelo menos 98 % em peso.

35. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato do metal ter um valor de corrente de corrosão ( $I_{corr}$ ) na faixa de 0,0001 amp/cm<sup>2</sup> a 0,1 amp/cm<sup>2</sup>, na faixa de 0,001 amp/cm<sup>2</sup> a 0,01 amp/cm<sup>2</sup>, ou na faixa de 0,0025 amp/cm<sup>2</sup> a 0,008 amp/cm<sup>2</sup>.

10 36. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato do metal degradar-se em produtos de degradação biologicamente compatíveis.

15 37. Implante de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato dos produtos de degradação serem quimicamente os mesmos que as substâncias encontradas naturalmente em um corpo humano.

38. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato do metal ser dúctil.

20 39. Implante de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato do metal poder ser alongado por um fator de pelo menos 1,2 antes de romper, poder ser alongado por um fator de pelo menos 1,3 antes de romper, poder ser alongado em um fator de pelo menos 1,4 antes de romper, ou poder ser alongado em um fator de pelo menos 1,6 antes de romper-se.