

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

(21) **BR 10 2014 005731-5 A2**



(22) **Data de Depósito:** 12/03/2014

(43) **Data da Publicação:** 06/01/2015
(RPI 2296)

(54) **Título:** MÉTODO DE FABRICAÇÃO DE UM DISPOSITIVO DE OCLUSÃO MODIFICÁVEL

(51) **Int.Cl.:** A61M29/00

(30) **Prioridade Unionista:** 12/03/2013 US 13/796,415

(73) **Titular(es):** DEPUY SYNTHES PRODUCTS, LLC

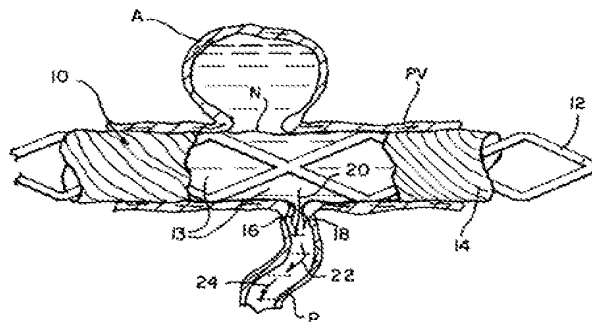
(72) **Inventor(es):** JONATHAN VANDE GEEST,
ROBERT SLAZAS

(57) **Resumo:** RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODO DE FABRICAÇÃO DE UM DISPOSITIVO DE OCLUSÃO MODIFICÁVEL".

A presente invenção refere-se a um método de fabricação de um material frangível para um dispositivo oclusivo adequado para o tratamento endovascular de um aneurisma em uma região de um vaso original de um paciente, que inclui selecionar o primeiro e o segundo dispositivos de aspersão que têm aberturas de bocal, e os primeiro e segundo controles ajustáveis de fluxo, respectivamente. Os primeiro e segundo dispositivos de aspersão são dispostos para que forneçam gotículas de um primeiro líquido que inclui ao menos um polímero biocompatível através do primeiro dispositivo de aspersão, e para que forneçam gotículas de um segundo líquido que inclui um não solvente para o polímero, através do segundo dispositivo de aspersão em um padrão de aspersão sobreposto em um substrato a uma distância selecionada previamente e a uma velocidade de translação relativa selecionada previamente.

20716167v1



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODO DE FABRICAÇÃO DE UM DISPOSITIVO DE OCLUSÃO MODIFICÁVEL"**.

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica a prioridade sobre o pedido US nº 13/076.474, depositado em 31 de março de 2011, que está aqui integralmente incorporado a título de referência.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção refere-se a implantes nos vasos corporais e, mais especificamente, à fabricação de dispositivos oclusivos que incluem stents que são irreversivelmente modificados com base nos diferenciais de pressão localizadas.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

[003] Defeitos e distúrbios vasculares, como aneurismas e outras malformações arteriovenosas, são especificamente difíceis de tratar quando situadas perto de tecidos importantes ou quando o pronto acesso a uma malformação não está disponível. Ambos os fatores dificultosos aplicam-se especialmente a aneurismas cranianos. Devido ao tecido cerebral sensível que circunda os vasos sanguíneos cranianos e ao acesso restrito, é um grande desafio, e muitas vezes arriscado, tratar cirurgicamente defeitos da vasculatura craniana.

[004] No tratamento de aneurismas por meio de métodos endovasculares, o objetivo é excluir o volume interno do saco do aneurisma da pressão e fluxo sanguíneo arterial. Como as paredes interiores do aneurisma são submetidas à pressão e/ou fluxo sanguíneo, há o risco do aneurisma se romper.

[005] Os tratamentos não cirúrgicos incluem dispositivos de oclusão vascular, como molas de embolização colocadas com o uso de sistemas de implantação de cateter. Em um procedimento presente-

mente preferencial para o tratamento de um aneurisma craniano, a extremidade distal de um cateter de aplicação de mola de embolização é inserida na vasculatura não craniana de um paciente, tipicamente através de uma artéria femoral na virilha, e guiada até um sítio de aplicação predeterminado dentro do crânio. O saco do aneurisma é então preenchido com material embólico que forma uma massa trombótica sólida que protege as paredes contra a pressão e fluxo sanguíneos.

[006] Uma desvantagem inerente aos tratamentos embólicos é que o volume do aneurisma fica mantido permanentemente em virtude da massa embólica sólida implantada dentro deles. Mesmo após as paredes do aneurisma terem sido aliviadas da influência da pressão e fluxo sanguíneos, as paredes não conseguem cicatrizar completamente, remodelar-se em uma formação menos dilatada, ou ser reincorporadas à parede original do vaso. Além disso, se o tamanho do aneurisma tiver criado qualquer lesão do tipo "efeito de massa" ao cérebro, a massa embólica implantada não permite que o aneurisma encolha significativamente após o tratamento.

[007] Quando se usa um método de oclusão do colo para tratar um aneurisma, a entrada ou "colo" do aneurisma é tratada, em vez do volume do aneurisma em si. Se a transferência de sangue através do colo puder ser minimizada, a estase do volume sanguíneo do aneurisma pode levar à formação de uma massa trombótica naturalmente, sem o implante de materiais embólicos. Uma massa trombótica natural é preferencial porque permite um aumento do nível de cura, incluindo distensão reduzida das paredes do aneurisma, e talvez possível reincorporação do aneurisma ao formato inicial do vaso original ao longo do plano do colo do aneurisma. O plano do colo é uma superfície imaginária onde a camada íntima da artéria original estaria se não fosse a formação do aneurisma.

[008] Um desafio significativo para muitas técnicas atuais de o-

clusão do colo é bloquear substancialmente o colo do aneurisma no vaso original sem impedir o fluxo para os vasos do tipo perfurantes que se ramificam a partir do vaso original, que têm diâmetros muito pequenos, que são numerosos em algumas localizações anatómicas, e que ainda alimentam clinicamente importantes regiões, especialmente no cérebro. Um exemplo é a artéria basilar, que tem muitos vasos perfurantes que alimentam a ponte e o tronco cerebral superior a partir da artéria basilar original. O uso de um dispositivo não discriminatório de oclusão do colo neste tipo de artéria pode causar, inadvertidamente, danos severos ao paciente, se as aberturas, conhecidas como "óstios", dos vasos perfurantes, forem bloqueadas.

[009] A configuração básica típica dos dispositivos oclusivos de colo é uma estrutura tubular similar a um stent. Estas estruturas podem ser tecidas ou tramadas a partir de várias fibras, cortadas a laser a partir de metal ou feitas de várias outras formas. Muitas têm suportes ou armações internas. O que a maioria tem em comum é uma simetria radial, o que significa que elas não cobrem uma porção, lado ou setor radial da artéria mais ou menos porosamente do que outros setores. Sua construção simétrica e, portanto, a cobertura das paredes das artérias, é relativamente homogênea ao redor de qualquer porção transversal ou seção transversal, salvo quando uma escora interna pode reduzir ainda mais a porosidade a partir de uma perspectiva de micro-nível.

[0010] Várias modalidades de uma prótese endoluminal vascular são descritas na patente US nº 6.187.036, concedida à Shaolian et al., por exemplo, incluindo uma modalidade que tem portas fixas de perfusão que podem ser alinhadas com as artérias divergentes. Esta prótese requer alinhamento cuidadoso das portas de perfusão com os vasos adjacentes.

[0011] Um exemplo de um dispositivo de oclusão direcionado à

vedação de um aneurisma ao mesmo tempo em que possibilita o fluxo para os vasos adjacentes é apresentando na Patente US nº 7.156.871 de Jones et al. Um stent expansível tem uma cobertura que é normalmente dissolvível no sangue, mas, ao ser ativada localmente por um agente de ativação, resiste à dissolução onde ativada. Este dispositivo exige a aplicação precisa do agente ativador separado.

[0012] Um outro tipo de sistema de oclusão de aneurisma é descrito por Bose et al. na Publicação de Patente US nº 2 007/0239261, que tem uma pluralidade de aberturas ou poros pré-formados que supostamente expandem em resposta a um diferencial de pressão hidrostática em um vaso de ramificação lateral. Várias possibilidades são mencionadas, incluindo a deflexão dos elementos dobráveis: tais como pequenas pás, alongamento elástico dos poros, e anulação da tensão superficial por aumento do diferencial de pressão.

[0013] As técnicas para revestimento de stents e outros dispositivos médicos incluem aqueles apresentados por Hossainy na patente US nº 7.556.837, concedida à Ruane et al., na publicação de patente US nº 2008/0167724, e por Milner et al. na publicação de patente US nº 2012/0179237. Uma técnica de fabricação de uma membrana tubular altamente porosa para uma prótese arterial é descrita por Soldani et al. em "Small diameter polyurethane-polydimethylsiloxane vascular prostheses made by a spraying, phase-inversion process", J. Materials Science: Materials in Medicine 3 (1992), páginas 106-113.

[0014] Portanto, é desejável fabricar um dispositivo que efetivamente oclua um colo de um aneurisma ou outra malformação arteriovenosa em um vaso original sem bloquear o fluxo para os vasos perfurantes que se comunicam com o vaso original.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0015] Um objetivo da presente invenção é fornecer um dispositivo de oclusão que bloqueie substancialmente o fluxo para um aneurisma

em um vaso original, que se adapte rapidamente a um diferencial de pressão em um óstio de um vaso perfurador para permitir que o fluxo penetre no interior do vaso perfurante

[0016] Um outro objetivo da presente invenção é fornecer um dispositivo de oclusão que seja sensível a uma característica de diferenciação entre o colo do aneurisma e o óstio de um vaso perfurante.

[0017] A presente invenção abrange um método de fabricação de um dispositivo oclusivo adequado para o tratamento endovascular de um aneurisma em uma região de um vaso original de um paciente, que inclui selecionar primeiro e segundo dispositivos de aspersão que têm primeira e segunda aberturas de bocal, e primeiro e segundo controles de fluxo ajustáveis, respectivamente. Uma posição de uma unidade a duas unidades é selecionada para o primeiro controle de fluxo, e uma posição de 0,25 unidades a uma unidade é selecionada para o segundo controle de fluxo. Em algumas modalidades, uma unidade é equivalente a uma revolução de um botão de controle de fluxo. O primeiro e o segundo dispositivos de aspersão são dispostos para fornecer gotículas de um primeiro líquido que inclui ao menos um polímero biocompatível através do primeiro dispositivo de aspersão, e fornecer gotículas de um segundo líquido que inclui um não solvente para o polímero através do segundo dispositivo de aspersão em um padrão de aspersão sobreposto em um substrato, a uma distância selecionada anteriormente de 25 cm a 35 cm e a uma velocidade de translação relativa previamente selecionada de 11 cm/segundos a 33 cm/segundo. O pelo menos um polímero e o não solvente são borrifados sobre o substrato para fazer com que o polímero biocompatível se desassocie da solução para formar o material frangível como uma membrana porosa.

[0018] Em certas modalidades, o substrato é um mandril, de preferência, substancialmente cilíndrico, e o pelo menos um polímero é biodegradável, como policaprolactona. Em algumas modalidades, o pri-

meiro líquido inclui adicionalmente um polímero biocompatível, como poliuretano, em uma razão de blenda de aproximadamente 80:20 a 50:50.

[0019] De preferência, o material frangível inicialmente fornece uma barreira substancial ao fluxo através do material frangível e é capaz de desgaste localizado na presença de um diferencial de pressão que surge em um óstio de um vaso perfurante que se comunica com o vaso original, em um período de tempo crítico para minimizar a isquemia a jusante do vaso perfurante. Em diversas modalidades, o método inclui colocar o material frangível sobre uma estrutura que tem uma porosidade fixa e dimensões adequadas para inserção na vasculatura do paciente para alcançar a região do aneurisma no vaso original. Em algumas modalidades, a estrutura inclui suportes metálicos.

[0020] Em certas modalidades, o material frangível inclui ao menos uma composição biodegradável. Em algumas modalidades, a estrutura inclui uma espuma porosa substancialmente não biodegradável, como uretano poroso solidificado, e o material frangível inclui ao menos uma composição biodegradável, como policaprolactona, entremeada em ao menos uma porção da espuma. Em uma modalidade, o material frangível é capaz de responder a um diferencial de pressão equivalente de um a cinquenta mm Hg e o período de tempo crítico é menor que dez minutos. Em algumas modalidades, o material frangível define aberturas tendo ao menos 10 microns de diâmetro antes da implantação no paciente e tem uma espessura na faixa entre 10 microns a 500 microns.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS E FOTOGRAFIAS

[0021] As modalidades preferenciais da invenção são explicadas em mais detalhes com referência aos desenhos e fotografias a seguir.

[0022] A Figura 1 é uma vista lateral esquemática de um dispositivo oclusivo inovador que tem um filme fabricado de acordo com a pre-

sente invenção sobrejacente a um suporte e posicionado em um vaso original abaixo de um aneurisma e acima de um vaso perfurante;

[0023] A Figura 2 é uma vista lateral esquemática similar de um outro dispositivo oclusivo inovador que tem fibras eletro-fiadas sobrejacentes a um suporte;

[0024] A Figura 3 é uma vista lateral esquemática de um outro dispositivo oclusivo inovador que tem uma estrutura porosa erodível, fabricado de acordo com a presente invenção, e que cobre um suporte;

[0025] A Figura 4A é uma vista em seção transversal parcial em perspectiva esquemática ampliada, de uma porção de uma modalidade alternativa do dispositivo mostrado na Figura 3 que tem uma estrutura porosa durável;

[0026] A Figura 4B é uma vista da estrutura porosa durável da Figura 4A após ter sido impregnada com uma material de carga que dissolve seletivamente;

[0027] A Figura 5 é uma vista superior esquemática de um sistema de separação de fases de aspersão, de acordo com a presente invenção;

[0028] A Figura 6 é um fluxograma que ilustra as etapas de fabricação, de acordo com a presente invenção;

[0029] A Figura 7 ilustra um gráfico da degradação de membranas formadas de acordo com a presente invenção com PCL puro em diferentes concentrações de lipase; e

[0030] As fotos de 1 a 4 são imagens de microscópio eletrônico de varredura de porções sucessivamente menores das fibras eletro-fiadas do dispositivo ilustrado na Figura 2 em ampliações de X15, X50, X200 e X2000, respectivamente.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PRESENTEMENTE PREFERENCIAIS

[0031] A invenção pode ser realizada pela utilização de separação

de fases por aspersão para fabricar um dispositivo oclusivo adequado para tratamento endovascular de um aneurisma em uma região de um vaso original em um paciente, com ao menos um tipo de estrutura de suporte, como espuma porosa ou suportes metálicos, e pelo menos um tipo de material frangível sustentado pela estrutura. A estrutura tem uma porosidade fixa e dimensões adequadas para inserção na vasculatura do paciente a fim de alcançar a região do aneurisma no vaso original. O material frangível inicialmente fornece uma barreira substancial ao fluxo através do material frangível, sendo capaz de ao menos uma ação dentre a ruptura localizada e a erosão localizada, na presença de um diferencial de pressão que surge em um óstio de um vaso perfurante que se comunica com o vaso original, em um período de tempo intenso para minimizar a isquemia a jusante do vaso perfurante.

[0032] Em particular, a presente invenção inclui a fabricação de tal dispositivo oclusivo por meio da seleção do primeiro e segundo dispositivos de aspersão com a primeira e a segunda aberturas do bocal e o primeiro e o segundo controles de fluxo ajustáveis, respectivamente. Uma posição de uma unidade a duas unidades é selecionada para o primeiro controle de fluxo, e uma posição de 0,25 unidades para uma unidade é selecionada para o segundo controle de fluxo. Em algumas modalidades, uma unidade é equivalente a uma revolução de um botão de controle de fluxo. O primeiro e o segundo dispositivos de aspersão são dispostos para fornecer uma névoa fina de gotículas de um primeiro líquido, que inclui ao menos um polímero biocompatível, através do primeiro dispositivo de aspersão, e fornecer uma névoa fina de gotículas de um segundo líquido, que inclui um não solvente, para o polímero, através do segundo dispositivo de aspersão em um padrão de aspersão sobreposto em um substrato a uma distância pré-selecionada de 25 cm a 35 cm, e a uma velocidade de translação rela-

tiva selecionada previamente de 11 cm/segundos a 33 cm/segundo. O pelo menos um polímero e o não solvente são borrifados sobre o substrato para fazer com que o polímero biocompatível se desassocie da solução para formar o material frangível como uma membrana porosa.

[0033] O termo "separação de fases por aspersão", como usado na presente invenção, inclui (1) a formação de uma primeira corrente de gotículas de uma solução de polímero e uma segunda correntes de gotículas de um não solvente, e (2) interseção da primeira e da segunda correntes de gotículas em um substrato, como um mandril. O não solvente faz com que o polímero se dissocie da solução para criar uma membrana porosa. O termo "separação de fases por aspersão" inclui um "processo de inversão de fase" conforme descrito por Soldani et al., citado acima. A separação de fases por aspersão para fabricar um material frangível adequado, de acordo com a presente invenção, é descrita em mais detalhes com relação às figuras 5 a 7 abaixo.

[0034] O Pedido original nº 13//076.474 de Robert S łazas et al., a publicação de patente US nº 2012/0253377, resultam da percepção de que o colo de um aneurisma em vaso original pode ser obstruído, sem obstruir também os vasos próximos, como os vasos perfurantes, se comunicando com o vaso original mediante o fornecimento de um dispositivo que desgasta ou rompe irreversivelmente, incluindo deformação, substancialmente apenas com base no diferencial de pressão e penetração do fluxo de fluido nos vasos perfurantes O dispositivo efetivamente detecta a presença de um óstio de um vaso perfurante e se modifica para permitir o fluxo para o óstio, minimizando assim a isquemia, enquanto continua a bloquear substancialmente o fluxo para o interior do aneurisma.

[0035] Quando se considera o sistema arterial como um sistema de tubulação de fluido não compressível, o aneurisma é uma perna morta que não é drenada pela conexão ao lado venoso de baixa pres-

são do sistema de tubulação. A curto prazo, sem considerar o crescimento ou a contração do volume do aneurisma, qualquer volume de fluido que seja transferido ao longo do plano do colo precisa deslocar uma quantidade igual de volume de líquido a partir do aneurisma de volta para o vaso original. O resultado é uma transferência líquida zero ao longo do plano do colo para o aneurisma.

[0036] Um vaso perfurante difere de um aneurisma, em virtude de o vaso perfurante não drenar diretamente ou indiretamente para o lado de pressão baixa do sistema de tubulação. Há uma transferência líquida positiva através do plano ostial porque uma dada quantidade de volume de fluido que atravessa o seu plano óstio entra no vaso perfurador através do seu óstio, perde-se a partir do lado de alta pressão do sistema e não força uma quantidade igual de volta para dentro do vaso original, como o aneurisma faz.

[0037] Em tal sistema de fluido não compressível, uma transferência líquida zero ao longo do plano do colo provoca um diferencial de pressão de zero ao longo do plano do colo. Por comparação, uma transferência líquida positiva através do plano ostial pode ser detectada por uma pressão diferencial positiva através do plano ostial. Portanto, o pressão diferencial é uma característica que um dispositivo pode usar para distinguir entre o colo de um aneurisma e os óstios dos vasos perfurantes. Uma vez que os dispositivos de oclusão do colo do tipo stent cobrem tanto um plano de colo quanto um plano ostial da mesma forma, os inventores da presente aplicação reconheceram que os dispositivos de oclusão do colo são necessários pois alteram as suas propriedades de impedimento do fluxo, de acordo com a presença de pressão diferencial através de suas paredes, do interior para o exterior.

[0038] A Figura 1 ilustra, esquematicamente, um dispositivo tubular, do tipo stent 10, fabricado de acordo com um técnica da presente

invenção, implantado em um vaso original PV (parent vessel), com um aneurisma superior A e um vaso perfurante P. O dispositivo 10 é substancialmente tubular e tem estrutura como suportes metálicos 12 definindo aberturas relativamente grandes 13 e sustentando um material frangível de cobertura 14 que inclui uma substância do tipo filme que é capaz de romper sempre que uma pressão diferencial previamente selecionada é atingida. O material frangível 14 é mostrado intacto ao longo de todo o exterior dos suportes 12, incluindo através do colo do aneurisma N, exceto onde rompido pela pressão diferencial, com as abas do filme resultante 16 e 18 se estendendo ligeiramente para o interior do óstio do vaso perfurante P. O fluxo do fluido penetrante do vaso original PV para dentro do vaso perfurante P é ilustrado pelas setas 20, 22 e 24.

[0039] O material de cobertura frangível 14 rompe o fluxo que de outro modo iria ocorrer para dentro do aneurisma A e, assim, permite que um trombo se forme no interior do aneurisma A. Ao mesmo tempo, o material de cobertura frangível 14 também permite que o sangue flua para dentro do vaso perfurador P para continuar a alimentar tecidos a jusante supridos por aquele vaso para minimizar a isquemia dentro desses tecidos a jusante. De preferência, o material frangível de cobertura 14 fornece uma barreira de fluxo no colo N por ao menos oito a doze semanas para permitir crescimento endotelial sobre o dispositivo 10.

[0040] O dispositivo 10 pode ser auto-expansível ou expandido por balão, com estrutura de suporte do tipo armação 12 feita por qualquer um dos vários métodos de fabricação típicos de stent. Os próprios suportes 12 são sólidos, tipicamente de metal, e não mudam o comportamento de acordo com o recurso de distinção de pressão diferencial através de um colo do aneurisma ou do óstio de um vaso de ramificação. Na modalidade preferencial, os suportes 12 servem como uma

armação autoexpansível fabricada por corte a laser de um padrão de suportes em um tubo de nitinol (NiTi). Os objetivos primários deste componente estrutural são facilitar a aplicação de um filme ou outro material frangível de cobertura 14 em um vaso alvo, e segurar o material de cobertura 14 em justaposição na parede do vaso, uma vez instalado. Se a cobertura 14 for suficiente, do ponto de vista estrutural, para permitir a aplicação e para manter a posição na artéria por si, esta armação 12 pode não ser necessária.

[0041] As áreas abertas 13 dentro da armação 12 são subsequentemente cobertas por um filme 14, que não responde de acordo com o nível da pressão diferencial sentida através de sua espessura de parede. Há uma pressão diferencial líquida positiva através do óstio do vaso ramificado e nenhuma através do colo de um aneurisma, tipicamente na faixa de cinquenta mm Hg. Este filme 14 pode ser produzido a partir de qualquer número de substâncias, contanto que tenha características mínimas de biocompatibilidade e frangibilidade na presença da pressão diferencial suficiente selecionada previamente. Composições biocompatíveis adequadas para o material frangível 14 incluem filmes ou matrizes de celulose, alginato, géis reticulados, e filmes de polímeros muito finos de materiais como uretano e / ou ácido poliglicólico. Uma técnica de acordo com a presente invenção para fabricar o filme 14, é descrita abaixo com relação à Figura 5. Em outras construções, o filme 14 não precisa ser erodível ou bioabsorvível, uma vez que é a ação de ruptura na presença de pressão diferencial suficiente que cria a modificação permanente, localizada do aumento do fluxo em toda a sua espessura de parede. De modo similar, apesar de os poros microscópicos ou outras aberturas com diâmetros médios podem ser formadas no filme 14, como descrito para outras modalidades abaixo, é aceitável que o filme 14 seja uma folha contínua de material, porque a ação de ruptura aumenta o fluxo quando necessário, como

detectado pela pressão diferencial suficiente para causar a ruptura.

[0042] A espessura da camada de filme é determinada pela sua resistência à ruptura desejada, mas não deve ocupar uma parte significativa da área da seção transversal da artéria de forma a minimizar a interferência do fluxo normal do fluido através do vaso original. Deseja-se menos que cinco por cento de ocupação de área. A espessura do filme é selecionada para que se obtenha uma frangibilidade desejada a uma pressão diferencial mínima em um período de tempo crítico para minimizar a isquemia a jusante do vaso perfurante. Em algumas construções, o período de tempo crítico está, de preferência, em um período menor que dez minutos, com mais preferência, menor que cinco minutos, em uma maioria de pacientes sob condições típicas, isto é, não incluindo condições de pressão arterial hipotérmicas ou artificialmente deprimidas. A resistência à ruptura deve ser ajustada de modo que o filme seja suficientemente resistente para sobreviver à aplicação e colocação no interior da artéria alvo, mas fraca o suficiente para romper na presença da pressão diferencial persistente líquida positiva através do óstio de pequenos vasos ramificados. Espera-se que os limites de resistência à ruptura estejam na faixa de 1 a 50 mm Hg de pressão diferencial.

[0043] Um dispositivo tubular alternativo 30, Figura 2, de acordo com a invenção original, tem suportes 32, os quais são semelhantes aos suportes 12, Figura 1, e definem as aberturas 33 relativamente grandes, Figura 2. O dispositivo 30 inclui, além disso, o material frangível 34, que é formado a partir de fibras muito finas 35 nesta construção, que estabelecem uma malha de rede porosa ou camada externa mate. O material frangível 34 tem uma densidade suficiente para interromper o fluxo normal de fluido no colo N para criar a estase dentro do aneurisma A para permitir que se forme um trombo no seu interior, um número suficiente de fibras 35 parte ou em separado para formar a

abertura 36 no óstio do vaso perfurador P quando um diferencial de pressão-limite for ultrapassado, para permitir que o sangue flua como ilustrado pelas setas 40 e 41.

[0044] Em uma construção preferencial, essas fibras 35 são aplicadas por "electro-spinning" (deposição eletrostática), onde um polímero liquefeito, como o fluoreto de polivinilideno (PVDF), ao sair de uma ponta do aplicador tem uma tensão aplicada ao mesmo, produzindo um cordão muito fino com uma espessura ou diâmetro médio de um nanômetro a cerca de dez microns. Vários controles durante a construção da camada de fibras podem ser manipulados, como a espessura dos cordões individuais, o número total de cordões aplicados, o ângulo no qual o cordão se situa na armação tubular, e os ângulos entre os cordões que se cruzam. Várias técnicas de electro-spinning (deposição eletrostática) podem ser utilizadas, como as descritas por Norton na patente US nº 2.048.651. Outras técnicas de electrospinning (deposição eletrostática) são descritas por Cooley, na patente US nº 692.631, por Morton, na patente US nº 705.691, e por Formhals, nas patentes US nºs 1.975.504 e 2.349.950 por exemplo. As características resultantes da camada de fibra conforme fabricada, antes da implantação, incluem uma área percentual coberta, poro médio ou tamanho da abertura, espessura total da parede, e permeabilidade hidráulica, que fornecem uma medição bruta da taxa de fluxo volumétrico de certos líquido através da camada, nesse caso, sangue. Em algumas construções, a espessura total da camada do material 34 é de cerca de 10 microns a cerca de 500 microns, com mais preferência, de 30 microns a 200 microns. O diâmetro médio de abertura entre as fibras, conforme medido a partir de imagens de um microscópio eletrônico de varredura ao longo de um plano substancialmente paralelo à superfície do material 35, é, de preferência, ao menos 10 microns antes da implantação em um paciente. As aberturas médias de cerca de

10 microns permitem que uma pequena quantidade de sangue total, incluindo eritrócitos, passe através das paredes laterais do dispositivo 30 para fornecer algum alimento aos tecidos circundantes, enquanto fornece inicialmente uma barreira substancial ao fluxo através do material 34. Como uma ou mais fibras rompem na presença de pressão diferencial suficiente, como no óstio do vaso perfurante P, o sistema de abertura 36 é, de preferência, formado para ter de 50 a 500 microns, mais tipicamente, de 100 a 300 microns de diâmetro.

[0045] Uma construção do dispositivo 30 é mostrada nas FOTOS 1a 4, como imagens de microscopia eletrônica de varredura de porções sucessivamente menores de fibras resultantes de electro-spinning do dispositivo 30 em ampliações crescentes de X15, X50, X200 e X2000, respectivamente. O lado esquerdo da FOTO 1 mostra fibras removidas para expor os suportes metálicos que ficam subjacentes e dão suporte às fibras, sendo que os suportes definem aberturas grandes maiores do que um milímetro nesta construção. Uma barra branca horizontal ilustra um comprimento de um mm para fornecer uma indicação de escala.

[0046] A FOTO 2 é uma ampliação da camada externa da manta de fibras aproximadamente no centro da FOTO 1. Uma pequena barra branca horizontal mostra um comprimento de 100 microns. A FOTO 3 é uma ampliação adicional que mostra uma barra branca mais longa que também tem um comprimento de 100 microns e revela a natureza tridimensional da manta de fibra. A FOTO 4 mostra claramente a porosidade da manta da fibra, com uma barra branca horizontal de 10 microns por escala.

[0047] O mecanismo por meio do qual um número suficiente dessas fibras "partem" ou separam na presença de pressão diferencial suficiente é principalmente que a fibras individuais quebram, isto é, sofrem ruptura em áreas localizadas de maior fluxo de fluidos. Em

construções alternativas, uma mistura de materiais biologicamente duráveis e degradáveis é utilizada para as fibras. Em regiões da rede de fibras que cobre o óstio de um vaso ramificado, a pressão diferencial local é líquida positiva e causa um fluxo permeável persistente através da espessura da parede da camada. Essas fibras rompidas na região da camada que cobre o óstio de uma vaso ramificado servem para aumentar o fluxo sanguíneo para o vaso ramificado, de preferência em comparação com a região que cobre o colo do aneurisma. Os fatores controláveis na construção da camada de fibra frangível 34, Figura 2, devem ser ajustados de modo que as fibras 35 quebrem em áreas com pressão diferencial selecionada previamente para ser uma pressão de ruptura limite entre 1 e 50 mmHg. A espessura da camada de fibra é determinada pela sua resistência à ruptura, mas não deve ocupar uma quantidade significativa de área da seção transversal na artéria. Menos que cinco por cento de ocupação de área é desejado. Em algumas construções, um número suficiente de fibras rompem ou desgastam dentro de um período de tempo crítico, para minimizar a isquemia a jusante do vaso perfurador, isto é, de preferência dentro de um período inferior a dez minutos, com mais preferência, inferior a cinco minutos, em uma maioria de pacientes sob condições típicas, ou seja, não incluindo as condições de pressão arterial hipotérmica ou artificialmente reduzida.

[0048] O dispositivo tubular 50, Figura 3, é outra modalidade adicional da invenção original, construído com suportes 52 dispostos como uma armação para definir áreas abertas ou células 53. Esta armação 52 pode ser autoexpansível ou expandida por balão, pode ser feita por meio de qualquer dentre vários métodos de fabricação típicos. A armação 52 é então coberta, de acordo com uma técnica da presente invenção, com a camada 54 que tem poros muito finos 55 e permite uma quantidade limitada de fluxo através da espessura de sua parede

na presença de uma pressão diferencial líquida positiva. Esta camada 54 pode ser construída por vários métodos, por exemplo, formação de espuma, liofilização, extração gasosa, gravura a água-forte, aquecimento ou deposição. Um método atualmente preferencial é descrito abaixo com relação às figuras 5 a 7. O material da camada 54 pode ser qualquer material biocompatível que seja submetido à erosão devido ao fluxo de fluidos e/ou erosão resultante da bioabsorção, incluindo o consumo por células vivas. Na modalidade preferencial, a policaprolactona (PCL) é depositada em uma matriz algo esparsa, de modo que seja porosa como um material a granel. Outros materiais potenciais incluem ácido polilático (APL), ácido poliglicólico (AMG), polissacarídeos, compostos coloidais e alguns produtos lipídicos.

[0049] Em uma configuração alternativa, conforme mostrado nas figuras 4A e 4B, uma estrutura 60 de um material durável, não erodível, não-bioabsorvível é construída primeiro. Esta estrutura elástica flexível, tal como uma espuma de uretano solidificada ou politetrafluoretileno (PTFE) expandido, tem poros relativamente grandes 62, de modo que a estrutura 60, por si só, abrange muito pouco da área aberta, tem um tamanho médio de poros muito grande, e tem uma permeabilidade hidráulica que é demasiadamente grande para impedir ou restringir o fluxo, suficientemente, para um aneurisma. Em outras palavras, a estrutura 60, que pode ser reforçada com suportes de metal, estabelece uma porosidade máxima para um dispositivo, de acordo com a presente invenção. Embora os poros 62 sejam mostrados em seção transversal com passagens relativamente retas, como a passagem 72, por uma questão de simplicidade da ilustração, em muitas construções, as passagens são mais complexas e convolucionadas. Os poros 62 são formados, de preferência, para terem de 50 a 500 microns em média de diâmetro, mais tipicamente, de 100 a 300 microns em média de diâmetro, como medido a partir das imagens do micros-

cópio eletrônico de varredura ao longo de um plano substancialmente paralelo à superfície do material de estrutura 60.

[0050] Após a fabricação da estrutura 60, uma segunda substância 64 que é passível de erosão é intersticialmente combinada com a estrutura 60, de modo a formar um dispositivo 66, Figura 4B. O segundo material 64, como PCL ou outros materiais mencionados acima, é depositado de preferência, como partículas ou uma espuma microporosa, de modo que o material 64 tem um nível desejado de porosidade, isto é, não é um material a granel impermeável. Em certas construções, o material 64 define aberturas tendo um diâmetro médio, de preferência, de ao menos 10 microns antes da implantação em um paciente. Aberturas médias de cerca de 10 microns permitem que uma pequena quantidade de sangue total, incluindo eritrócitos, passe através das paredes laterais do dispositivo 66, como indicado pela seta de fluxo interno 68 que entra no interior da passagem 72 e a seta de fluxo externo 70 que emerge da passagem 72, para fornecer algum alimento aos tecidos circundantes, ao mesmo tempo que inicialmente oferece uma barreira substancial ao fluxo através do dispositivo 66. Nas áreas de pressão diferencial líquida positiva, ao longo do óstio de vasos de ramificação, o fluxo penetrante persistente através da parede da camada combinada irá fazer com que o segundo material 64 responda preferencialmente, erodindo, incluindo tipicamente biodegradação, mais rapidamente em um ou mais poros 62. O primeiro propósito do material da estrutura 60 é impor um limite superior no aumento da porosidade e, dessa forma, do fluxo, em relação àquele da própria estrutura 60, após todo o segundo material 64 ter sido removido. Seu segundo propósito é intensificar a erosão, geralmente incluindo biodegradação, do segundo material 64, concentrando a pressão diferencial fornecida pelo vaso ramificado a uma área porosa menor. Isso irá otimizar a natureza preferencial pela qual a camada combinada do dis-

positivo 66 irá sofrer erosão acima dos vasos de ramificação mais rapidamente do que no corpo geral do dispositivo, incluindo acima de um colo do aneurisma.

[0051] Um método atualmente preferencial de fabricação de camadas frangíveis utiliza separação de fases por aspersão estabelecida por ao menos dois dispositivos de aspersão. Como ilustrado esquematicamente na Figura 5, um sistema de aspersão 100 inclui um aparelho de aspersão 101 com um primeiro dispositivo de aspersão 102 que tem um bocal ajustável 104, um botão de ajuste da abertura do bocal 106, e um botão de controle do fluxo 108. Um segundo dispositivo de aspersão 110 tem um bocal ajustável 112, um botão de ajuste da abertura do bocal 114, e um botão de controle de fluxo 116. Um giro ou rotação completa do botão de controle do fluxo 108 ou botão 116 é chamado de uma revolução ou "rev". Os dispositivos de aspersão 102 e 110 são montados em um bráquete 120 que, em algumas construções, inclui um carrinho para o aparelho de aspersão 101, móvel em uma direção, como indicado pela seta 122. As aberturas dos bocais 104 e 112 são ajustadas para criar padrões de aspersão 130 e 132, respectivamente, que se sobrepõem à zona de coleta 134 de um mandril cilíndrico 140. Em certas construções, o mandril 140 é movido em uma direção, como representado pela seta 142. Os bocais 104 e 112 são posicionados a distâncias previamente selecionadas PD e WD, respectivamente, a partir da região de coleta 134. Os dispositivos de aspersão adequados incluem as pistolas de aspersão AOM Asturo 878 WB Mini HVLP, disponíveis junto à Asturo Spray Equipment, Rio Rancho, Novo México.

[0052] Atualmente, as faixas preferenciais de configurações para sistema de aspersão 100 incluem aquelas mostradas na Tabela I:

Parâmetro	Configuração baixa	Configuração alta
Velocidade relativa de translação	11 cm/segundo	33 cm/segundo
Distância	25 cm	33 cm
Diâmetro do bocal do polímero	0,8 mm	1,2 mm
Diâmetro do bocal do não solvente	0,8 mm	1,2 mm
Fluxo do polímero	1 rev	2 rev
Fluxo do não solvente	0,25 rev	1 rev

[0053] Os parâmetros mostrados na Tabela I são presentemente preferenciais para a liberação de uma primeira solução de polímero de policaprolactona e poliuretano, de preferência, em uma razão de blend de 80:20 a 50:50, através do primeiro dispositivo de aspersão 102 e para a liberação de água como o não solvente através do segundo dispositivo de aspersão 110. Em certas construções, o mandril 140 é girado em torno do seu eixo longitudinal a uma velocidade de 600 revoluções por minuto para formar uma membrana porosa tubular. Este processo é conduzido de preferência a uma temperatura e pressão padrão, com a umidade relativa de preferência mantida em menos de vinte por cento.

[0054] A Figura 6 é um fluxograma que descreve as etapas para o sistema operacional 100, Figura 5. O diâmetro efetivo da abertura do bocal do polímero 104 é definido, etapa 150, e um fluxo para a solução de polímero é selecionada, etapa 152. De modo similar, o diâmetro efetivo de abertura do bocal do não solvente 112 é definido, etapa 154, e um fluxo para a solução de não solvente é selecionado, etapa 152. A velocidade de translação relativa entre o aparelho de aspersão 101 e o mandril 120 é selecionada, etapa 158, e a distância da aspersão PD e WD é definida, etapa 160. O sistema 100 é, então, operado nos parâmetros selecionados previamente para fabricar a membrana porosa,

etapa 162.

[0055] A Figura 7 é um gráfico mostrando a degradação das membranas formadas, de acordo com a presente invenção, com PCL puro em diferentes concentrações de lipase; A porcentagem de massa remanescente é mostrada no eixo Y e o número de dias nos quais a medições foram feitas é mostrado no eixo X. A solução de imersão foi trocada a cada três dias, e os resultados são mostrados para as três amostras em cada concentração. A curva 170 mostra os pontos de conexão dos segmentos em linha reta conectando os pontos ao longo do tempo, com a curva de ajuste da função exponencial 172, para concentrações de lipase de 0,95 mg/mL. De modo similar, as curvas 174 e 176 mostram a massa remanescente do diâmetro externo ao longo do tempo para concentrações de lipase de 0,095 mg/mL e 0,0095 mg/mL de lipase, respectivamente. As curvas 174 e 176 são melhor aproximadas com funções cúbicas em vez de funções exponenciais. Também é mostrada uma única curva sobreposta 178 para concentrações de lipase de 0,00095 e 0,000095 mg/mL de lipase, respectivamente.

[0056] Dessa forma, embora tenham sido mostradas, descritas e indicadas características inovadoras fundamentais da invenção, conforme aplicado a uma modalidade preferencial da mesma, será compreendido que várias omissões, substituições e alterações na forma e nos detalhes dos dispositivos ilustrados, e em sua operação, podem ser realizadas pelos versados na técnica sem que se desviem do espírito e escopo da invenção. Por exemplo, é expressamente previsto que todas as combinações daqueles elementos e/ou etapas que desempenham substancialmente a mesma função, substancialmente da mesma maneira, alcancem os mesmos resultados dentro do escopo da invenção. Substituições de elementos de uma modalidade descrita por outros também são completamente previstas e contempladas. Deve-se

compreender, ainda, que os desenhos não estão necessariamente em escala, porém, são meramente conceituais por natureza. Pretende-se, portanto, que a invenção seja limitada apenas conforme indicado pelo escopo das reivindicações em anexo.

[0057] Cada patente concedida, pedido de patente pendente, publicação, artigo de jornal, livro ou qualquer outra referência citada na presente invenção está incorporado a título de referência em sua integridade.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de fabricação de um material frangível para um dispositivo oclusivo adequado para tratamento endovascular de um aneurisma em uma região de um vaso original em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende:

selecionar um primeiro dispositivo de aspersão tendo uma primeira abertura de bocal ajustável e um primeiro controle de fluxo ajustável;

selecionar um segundo dispositivo de aspersão que tem uma segunda abertura de bocal ajustável e um segundo controle de fluxo ajustável;

selecionar uma posição de uma unidade a duas unidades para o primeiro controle de fluxo;

selecionar uma posição de 0,25 unidade a uma unidade para controle do segundo fluxo;

dispor o primeiro e o segundo dispositivos de aspersão para que forneçam gotículas de um primeiro líquido, incluindo pelo menos um polímero biocompatível através do primeiro dispositivo de aspersão e para que forneçam gotículas de um segundo líquido que inclui um não solvente para o polímero através do segundo dispositivo de aspersão em um padrão de aspersão sobreposto em um substrato, a uma distância de 25 cm a 35 cm;

selecionar uma velocidade de translação relativa de 11 cm/segundo a 33 cm/segundo entre (i) o primeiro e o segundo dispositivos de aspersão e (ii) o substrato; e

aspirar o polímero e o não solvente sobre o substrato para fazer com que o polímero biocompatível se dissocie da solução para formar o material frangível como uma membrana porosa.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o substrato é um mandril.

3. Método de acordo com um reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que o substrato é um mandril substancialmente cilíndrico.

4. Método de acordo com um reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um polímero é policaprolactona.

5. Método de acordo com um reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que to primeiro líquido inclui adicionalmente poliuretano.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o material frangível, após a implantação no vaso original, inicialmente fornece uma barreira substancial ao fluxo através do material frangível, e é passível de erosão localizada, na presença de um diferencial de pressão que surge em um óstio de um vaso perfurante que se comunica com o vaso original, em um período de tempo crítico para minimizar a isquemia a jusante do vaso perfurante.

7. Método de acordo com uma reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que inclui adicionalmente, antes da implantação, colocar o material frangível sobre uma estrutura que tem uma porosidade fixa e que tem dimensões adequadas para inserção na vasculatura do paciente para alcançar a região do aneurisma no original vaso.

8. Método de fabricação de um material frangível para um dispositivo oclusivo adequado para tratamento endovascular de um aneurisma em uma região de um vaso original em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende:

selecionar um primeiro dispositivo de aspersão tendo uma primeira abertura de bocal ajustável e um primeiro controle de fluxo ajustável;

selecionar um segundo dispositivo de aspersão que tem uma segunda abertura de bocal ajustável e um segundo controle de fluxo ajustável;

configurar a primeira abertura ajustável do bocal para que tenha um diâmetro entre 0,8 mm a 1,2 mm;

configurar a segunda abertura ajustável do bocal para que tenha um diâmetro entre 0,8 mm a 1,2 mm;

selecionar uma posição de uma unidade a duas unidades para controle do primeiro fluxo;

selecionar uma posição de 0,25 unidades a uma unidade para controle do segundo fluxo;

dispor o primeiro e o segundo dispositivos de aspersão para que forneçam gotículas de um primeiro líquido que inclui pelo menos um polímero biocompatível e ao menos um polímero biodegradável através do primeiro dispositivo de aspersão e para que forneçam gotículas de um segundo líquido que inclui um não solvente ao polímero através do segundo dispositivo de aspersão em um padrão de aspersão sobreposto em um substrato, a uma distância de 25 cm a 35 cm;

selecionar uma velocidade de translação relativa de 11 cm/segundo a 33 cm/segundo entre (i) o primeiro e o segundo dispositivos e (ii) o substrato; e

aspergir os polímeros e o não solvente sobre o substrato para fazer com que ao menos um dos polímeros se dissocie da solução para formar o material frangível como uma membrana porosa.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o substrato é um mandril substancialmente cilíndrico.

10. Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um polímero biodegradável é policaprolactona.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um polímero biocompatível é poliuretano.

12. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o material frangível, após a implantação no vaso ori-

ginal, inicialmente fornece uma barreira substancial ao fluxo através do material frangível, e é passível de erosão localizada, na presença de um diferencial de pressão que surge em um óstio de um vaso perfurante que se comunica com o vaso original, em um período de tempo crítico para minimizar a isquemia a jusante do vaso perfurante.

13. Método de acordo com uma reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que inclui adicionalmente, antes da implantação, colocar o material frangível sobre uma estrutura que tem uma porosidade fixa e que tem dimensões adequadas para inserção na vasculatura do paciente para alcançar a região do aneurisma no vaso original.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a estrutura inclui suportes metálicos.

15. Método de acordo com uma reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma quantidade substancial da área superficial do material frangível define aberturas de pelo menos 10 microns de diâmetro antes da implantação no paciente.

16. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o material frangível tem uma espessura na faixa entre 10 microns a 500 microns antes da implantação em um paciente.

17. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o material frangível é capaz de responder a um diferencial de pressão equivalente a um a cinquenta mm Hg.

18. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o período de tempo crítico é menor do que dez minutos.

19. Método de acordo com uma reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o segundo líquido inclui água como o não solvente.

20. Dispositivo oclusivo, caracterizado pelo fato de que é formado pelo método, como definido na reivindicação 7.

21. Dispositivo oclusivo, caracterizado pelo fato de que é formado pelo método, como definido na reivindicação 13.

FIG. 1

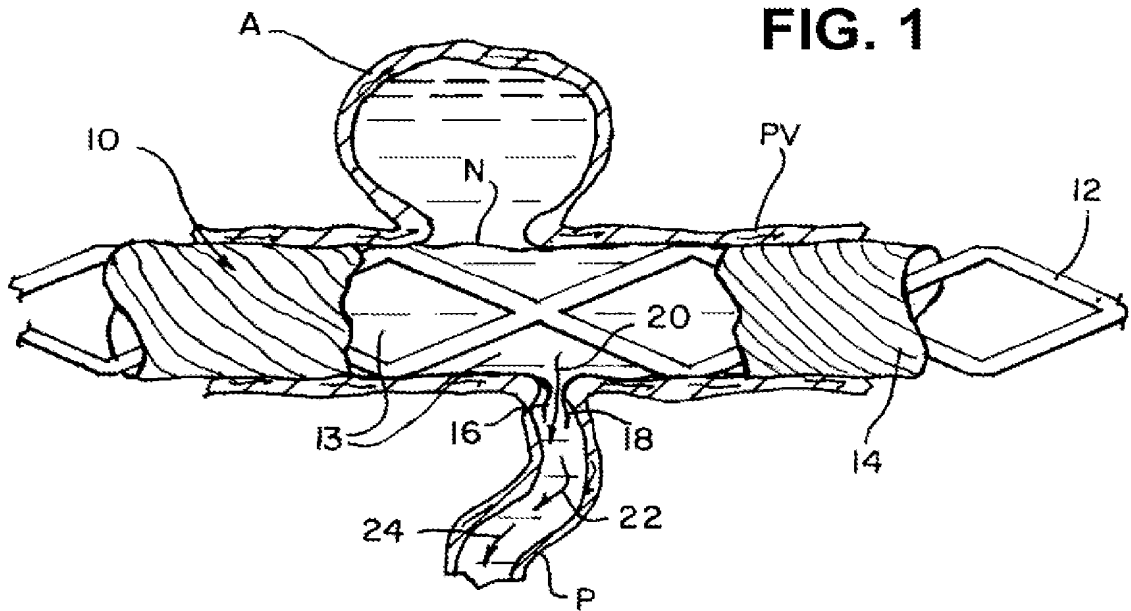
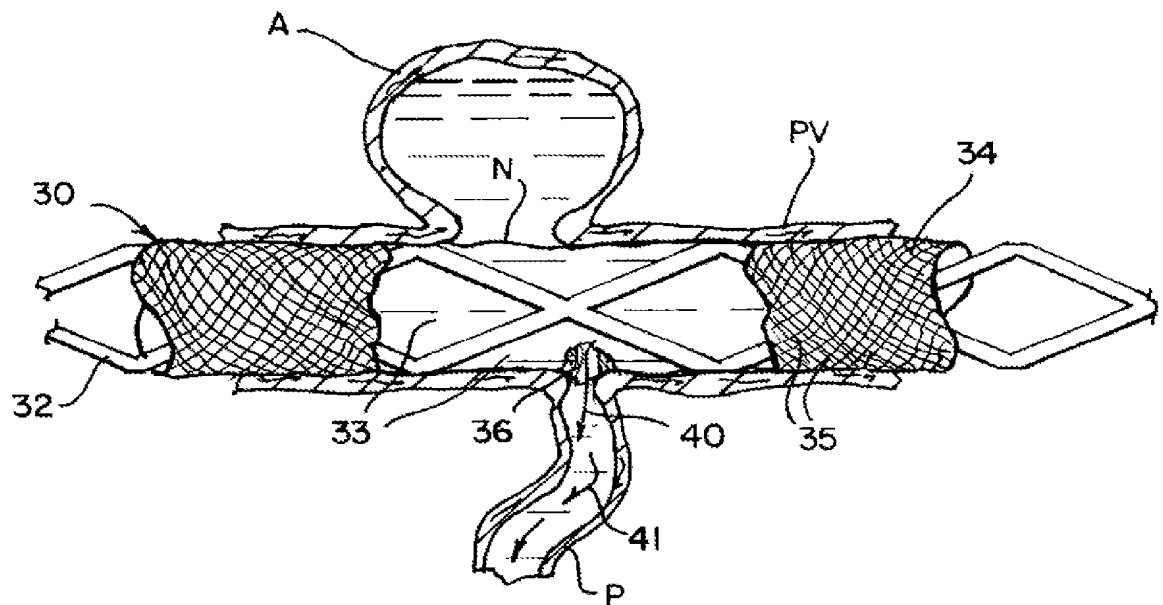


FIG. 2



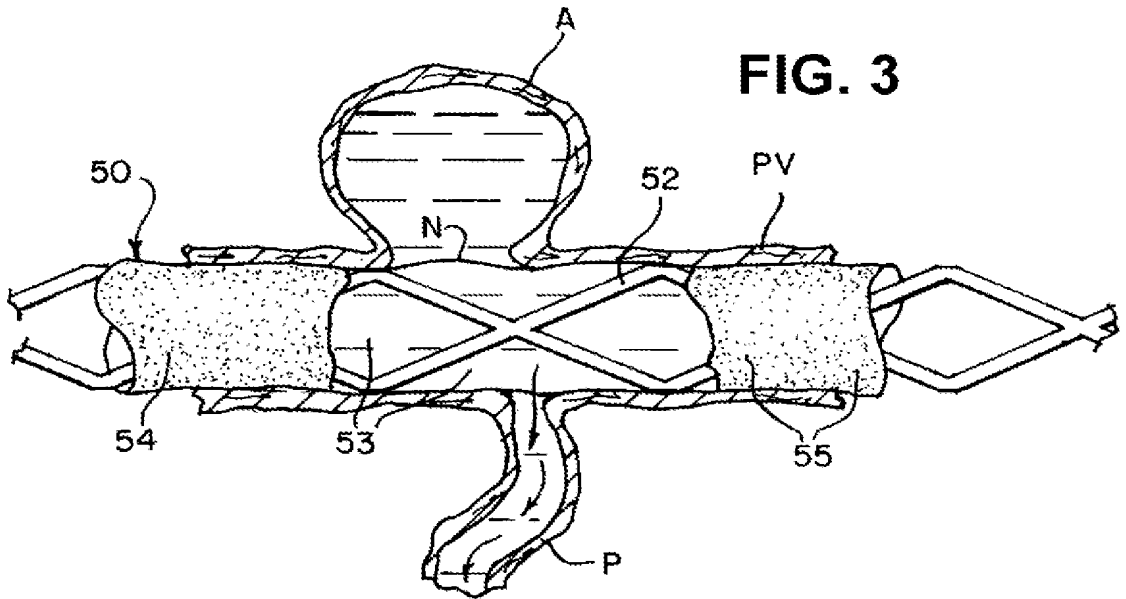


FIG. 4A

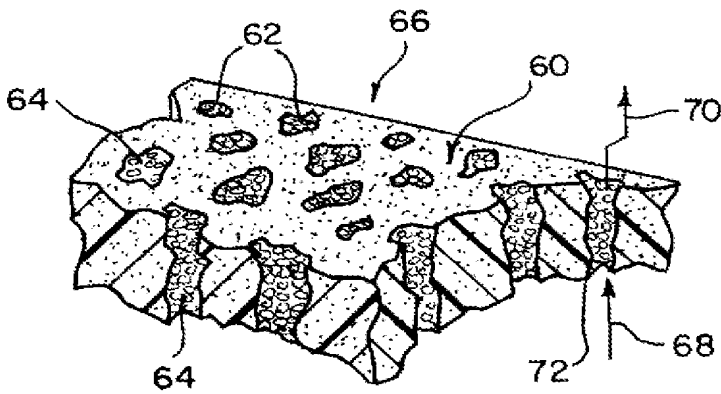
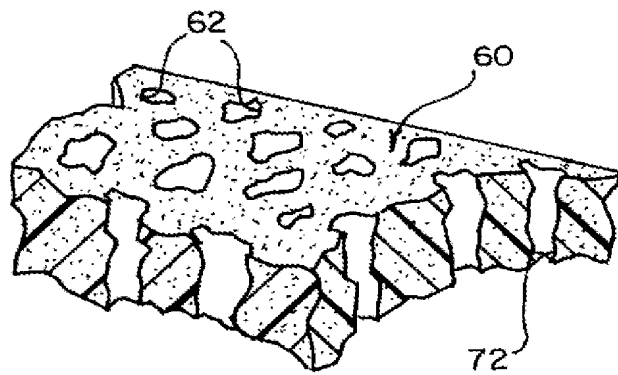
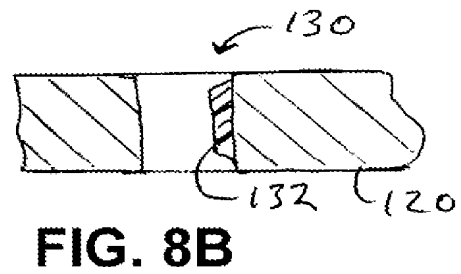
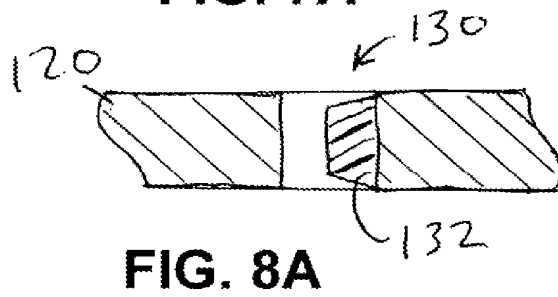
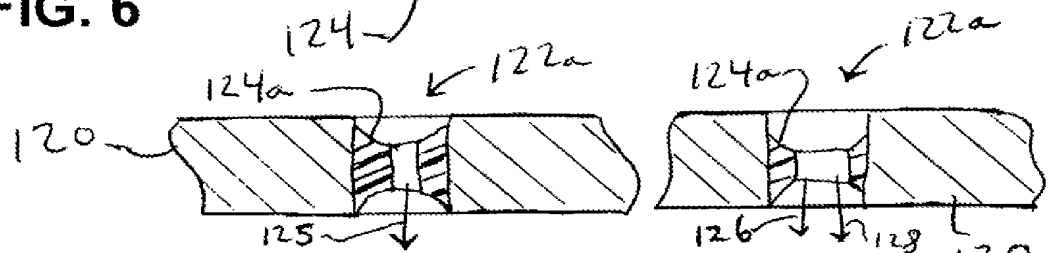
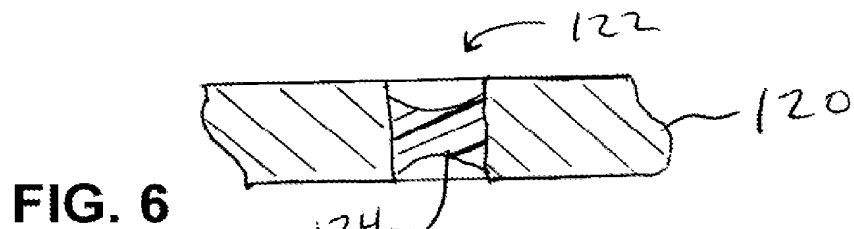
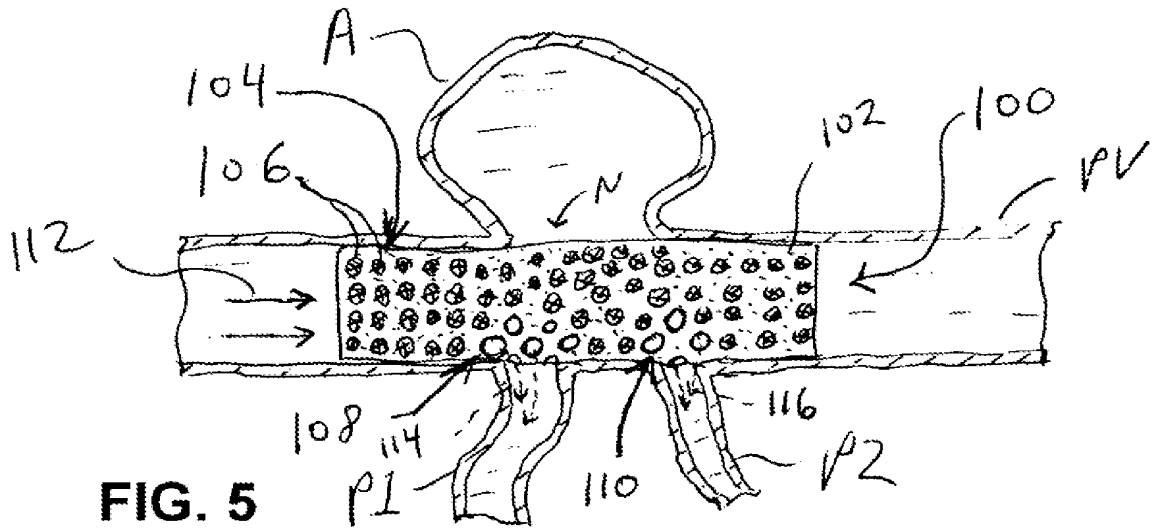


FIG. 4B



RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODO DE FABRICAÇÃO DE UM DISPOSITIVO DE OCLUSÃO MODIFICÁVEL"**.

A presente invenção refere-se a um método de fabricação de um material frangível para um dispositivo oclusivo adequado para o tratamento endovascular de um aneurisma em uma região de um vaso original de um paciente, que inclui selecionar o primeiro e o segundo dispositivos de aspersão que têm aberturas de bocal, e os primeiro e segundo controles ajustáveis de fluxo, respectivamente. Os primeiro e segundo dispositivos de aspersão são dispostos para que forneçam gotículas de um primeiro líquido que inclui ao menos um polímero biocompatível através do primeiro dispositivo de aspersão, e para que forneçam gotículas de um segundo líquido que inclui um não solvente para o polímero, através do segundo dispositivo de aspersão em um padrão de aspersão sobreposto em um substrato a uma distância selecionada previamente e uma velocidade de translação relativa selecionada previamente.