



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0801367-5 B1



(22) Data do Depósito: 30/04/2008

(45) Data de Concessão: 10/03/2020

(54) Título: MATERIAL CONJUGADO E APARELHO MÉDICO IMPLANTÁVEL COM REVESTIMENTO FORNECIDO PELO MATERIAL CONJUGADO

(51) Int.Cl.: A61L 31/10; A61L 31/16; A61L 33/08; A61F 2/00; A61F 2/91.

(52) CPC: A61L 31/10; A61L 31/16; A61L 33/08; A61F 2/0077; A61F 2/91.

(30) Prioridade Unionista: 30/04/2007 US 11/741,997.

(73) Titular(es): CORDIS CORPORATION.

(72) Inventor(es): JONATHON Z. ZHAO.

(57) Resumo: REVESTIMENTO PARA DISPOSITIVO MÉDICO TENDO CONJUGADO ANTITROMBÓTICO. A presente invenção refere-se a processos para produção de conjugado antitrombótico do tipo pente, no qual substancialmente todas as cadeias laterais de poli (álcool vinílico) (PVA) são estendidas por polimerização por abertura de anel, para formar um copolímero, no qual substancialmente todas as partes terminais são conjugadas a uma molécula antitrombótica. Além disso, um processo é proporcionado para aplicar um revestimento, compreendendo um conjugado antitrombótico do tipo pente, a pelo menos uma parte de um dispositivo implantável, para impedir ou reduzir a formação de trombose na superfície do dispositivo. Uma primeira ou subcamada do revestimento é preparada por mistura de um material polimérico e um agente biologicamente ativo com um solvente, formando, desse modo, uma solução homogênea. Uma segunda ou camada externa, compreendendo um conjugado antitrombótico do tipo pente, pode ser aplicada nas camadas internas contendo fármaco, usando, por exemplo, um processo de revestimento por imersão ou revestimento por aspersão. Alternativamente, o conjugado antitrombótico do tipo pente pode ser usado como um material matriz, para encapsular um agente farmacêutico, para formar microsferas ou nanosferas antes de depositá-las em um dispositivo médico.

**"MATERIAL CONJUGADO E APARELHO MÉDICO IMPLANTÁVEL COM
REVESTIMENTO FORNECIDO PELO MATERIAL CONJUGADO"**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um material para aplicação a
5 pelo menos uma parte da superfície de um artigo ou para implantação dentro
de um artigo. Em particular, essa invenção refere-se a um polímero bioab-
sorbível do tipo pente, tendo um conjugado de composição antitrombótica,
em que um agente anti-restenose pode estar contido dentro da matriz poli-
mérica do polímero bioabsorvível. Essa invenção também refere-se a um
10 dispositivo tendo o conjugado revestido na sua superfície ou contido dentro
do próprio dispositivo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A estenose é o estreitamento ou constrição de um vaso, resul-
tante do acúmulo de gordura, colesterol e outras substâncias com o tempo.
15 Em casos graves, a estenose pode ocluir completamente um vaso. Procedi-
mentos intervencionais têm sido empregados para abrir os vasos estenosa-
dos. Um exemplo de um procedimento intervencional é a angioplastia coro-
nária transluminal percutânea (PTCA) ou angioplastia coronária de balão.
Nesse procedimento, um cateter de balão é inserido e expandido na parte
20 constrita do vaso, para eliminar um bloqueio. Cerca de um terço de pacien-
tes que sofrem PTCA sofre de restenose, em que o vaso fica bloqueado de
novo, dentro período de cerca de seis semanas do procedimento. Desse
modo, as artérias com restenose podem ter que sofrer outra angioplastia.
Para evitar PTCA adicionais, dispositivos médicos implantáveis tais como
25 "stents" têm sido colocados dentro do vaso seguinte à PTCA, ou em lugar da
PTCA. Não obstante, a restenose pode ainda resultar, mesmo com a implan-
tação de um stent.

A restenose pode ser inibida por um procedimento comum, que
consiste em inserir um stent na região afetada da artéria, em vez da, ou jun-
30 tamente com a, angioplastia. Um stent é um tubo feito de metal ou plástico,
que pode ter paredes sólidas ou paredes enredadas. A maior parte dos

stents é metálica e auto-expansível ou expansível por balão. A decisão de sofrer um procedimento de inserção de stent depende de certas características da estenose arterial. Esses incluem o tamanho da artéria e a localização da estenose. A função do stent é escorar a artéria, que tenha sido recentemente alargada por uso de angioplastia, ou, se essa não foi usada, o stent é usado para impedir recuo elástico da artéria. Os stents são tipicamente implantados por meio de um cateter. No caso de um stent expansível por balão, o stent é deformado a um pequeno diâmetro e desliza por um cateter de balão. O cateter é, então manobrado pela vasculatura do paciente para o local da lesão ou a área que foi recentemente alargada. Uma vez em posição, o stent é expandido e travado no local. O stent fica permanentemente na artéria, a mantém aberta, aperfeiçoa o fluxo sanguíneo pela artéria, e aliviar os sintomas (usualmente, dor no peito).

Os stents não são completamente eficazes em impedir restenose no local do implante. A restenose pode ocorrer pelo comprimento do stent e/ou depois das extremidades dela. Os médicos têm recentemente empregado novos tipos de stents, que são revestidos com um filme polimérico fino, carregado com um fármaco que inibe a proliferação de células lisas. O revestimento é aplicado ao stent, antes da inserção dele na artéria, usando métodos bem conhecidos na área, tal como técnica de evaporação de solvente. A técnica de evaporação de solvente consiste na mistura do polímero e do fármaco em um solvente. A solução compreendendo polímero, fármaco e solvente pode ser então aplicada à superfície do stent por imersão ou aspersão. O stent é, então submetida a um processo de secagem, durante o qual o solvente é evaporado, e o material polimérico, com o fármaco disperso nele, forma uma camada de filme fina no stent.

O mecanismo de liberação do fármaco do material polimérico depende da natureza do material polimérico e do medicamento a ser incorporado. O fármaco se difunde pelo polímero para a interface polímero - fluido e, então para o fluido. A liberação pode ocorrer por degradação do material polimérico. A degradação do material polimérico pode ocorrer por hidrólise ou por um processo de digestão enzimática, provocando a liberação do fár-

maco incorporado para o tecido circundante.

Uma consideração importante no uso de stents revestidos é a taxa de liberação do fármaco do revestimento. É desejável que uma quantidade terapêutica eficaz do fármaco seja liberada do stent por um período de tempo razoavelmente longo, para cobrir a duração dos processos biológicos seguintes e um procedimento de angioplastia ou a implantação de um stent. A liberação por explosão, uma alta taxa de liberação imediatamente seguinte à implantação, é um problema indesejável e persistente. Ainda que tipicamente não prejudicial ao paciente, uma liberação por explosão "desperdiça" o suprimento limitado do fármaco por liberação de várias vezes a quantidade eficaz requerida e abrevia a duração do período de liberação. Várias técnicas foram desenvolvidas em uma tentativa de reduzir a liberação por explosão. Por exemplo, a patente U.S. 6.258.121 B1 de Yang et al. descreve um método de alterar a taxa de liberação por mistura de dois polímeros com diferentes taxas de liberação e os incorporando em uma única camada.

Uma dificuldade potencial associada com a implantação de um stent eluidor de fármaco (DES) é que trombose pode ocorrer em diferentes momentos após a implantação ou disposição. A trombose é a formação de coágulos sanguíneos em ou próximos a um dispositivo implantado no vaso sanguíneo. O coágulo é usualmente formado por uma agregação de fatores sanguíneos, principalmente plaquetas e fibrina, com captura de elementos celulares. A trombose, como a estenose, provoca freqüentemente obstrução vascular no ponto da sua formação. Ambas as restenose e trombose são duas condições sérias e potencialmente fatais que requerem intervenção médica. Uma formação de trombo na superfície de um stent é freqüentemente letal, levando a uma alta taxa de mortalidade de entre 20 a 40% nos pacientes sofrendo de uma trombose em um vaso.

Embora efetivos na redução de restenose, alguns dos componentes dos revestimentos utilizados para impedir a restenose podem aumentar o risco de trombose. Os stents eluidores de fármaco não são tipicamente associados com um aumento de trombose aguda e subaguda (SAT), ou uma trombose de médio prazo (30 dias após implante do stent), seguinte à im-

17

plantação do stent. Os estudos de acompanhamento clínico de longo prazo, no entanto, sugerem que esses dispositivos podem estar envolvidos com o aumento de taxas incidentes de trombose de prazo muito longo (LST). Embora o aumento de LST tenha sido verificado como sendo inferior a 1%, uma alta taxa de mortalidade é usualmente associada com a LST. Um modo de impedir isso é incluir um revestimento de um anticoagulante, tal como heparina, no dispositivo.

Um modo de abordar a formação de trombose de stent é por uso de um anticoagulante, tal como heparina. A heparina é uma substância que é bem conhecida pela sua capacidade anticoagulante. É bem conhecido na área aplicar um revestimento polimérico fino carregado com heparina na superfície de um stent, usando a técnica de evaporação de solvente. Por exemplo, a patente U.S. 5.837.313 de Ding et al. descreve um método de preparação de uma composição de revestimento de heparina. Uma dificuldade para o uso de heparina é, no entanto, que não coexiste bem com agentes que impedem a restenose. Por exemplo, se a heparina for misturada com um agente antitrombótico dentro de um revestimento polimérico, a natureza hidrofílica da heparina vai interferir com o perfil de eluição desejado para o agente anti-restenose. Por exemplo, o agente terapêutico é embutido na matriz de um revestimento polimérico por processamento de solvente. Se um agente anticoagulante é também embutido na matriz polimérica, vai atrair água de uma maneira descontrolada. Isso pode acontecer durante a manufatura, ou quando o dispositivo revestido é implantado, e vai afetar adversamente a estabilidade ou eficiência do agente e/ou interferir com o perfil de eluição desejado.

Não obstante, várias abordagens foram propostas para a combinação de agentes antitrombóticos e terapêuticos dentro dos revestimentos para um dispositivo médico implantável. A patente U.S. 5.525.348 de Whitbourne descreve um método de complexação de agentes farmacêuticos (incluindo heparina) com componentes de amônio quaternário ou outros tensoativos iônicos, e ligados com polímeros insolúveis em água como uma composição de revestimento antitrombótico. Esse método sofre da possibilidade

13

de introduzir polímero derivado naturalmente, tal como celulose, ou um derivado da mesma, que é de natureza heterogênea e pode provocar reações inflamatórias indesejadas no local de implantação. Esses complexos iônicos entre um agente antitrombótico, tal como heparina, e um polímero veículo carregado de forma oposta também podem afetar negativamente a integração do revestimento, e se agentes farmacêuticos adicionais estiverem presentes, podem afetar a estabilidade de armazenamento e a cinética de liberação desses agentes farmacêuticos.

Uma abordagem ligeiramente diferente é descrita nas patentes U.S. 6.702.850, 6.245.753 e 7.129.224 de Byun, nas quais agentes antitrombóticos, tais como heparina, são conjugados covalentemente a um polímero não absorvível, tal com um poli (ácido acrílico), antes de uso em uma formulação de revestimento. A hidrofobia geral desses conjugados é ainda ajustada por adição de um agente hidrofóbico, tal como octadecilamina, que é uma amina com uma cadeia de hidrocarboneto longa. Essa abordagem tem várias desvantagens potenciais, tal como a conhecida toxicidade do poli (ácido acrílico), após a heparina ser metabolizada *in vivo*. A adição de uma amina hidrofóbica também aumenta a preocupação de compatibilidade do tecido e a reprodução das reações de substituição de cada etapa. Além do mais, os componentes remanescentes do revestimento não são biodegradáveis.

Outra abordagem antitrombótica é descrita nas patentes U.S. 6.559.132 de Holmer, 6.461.665 de Scholander e 6.767.405 de Eketrop, nas quais uma molécula veículo, tal com quitosana, é conjugada com uma superfície metálica ativada de um dispositivo médico. Deste então, heparina é covalentemente conjugada à uma molécula intermediária. Esse processo pode ser repetido várias vezes, até que uma camada antitrombótica desejada seja obtida. Alternativamente, esse revestimento pode ser obtido em um modo de processo em batelada. Essa abordagem não é, no entanto, facilmente aplicável a um dispositivo médico, que é revestido com um revestimento polimérico que contém um ou mais agentes farmacêuticos. Alguns desses agentes anti-restenose bem-sucedidos, tais como sirolimus, podem ser danificados

durante esses processos de conjugação, especialmente aqueles processos nos quais estão envolvidos processos aquosos.

O pedido de patente internacional WO 2005/097223 A1 de Stucke et al. descreve um método no qual uma mistura de heparina conjugada com agentes de reticulação fotoativos com outros polímeros durabal dissolvidos ou dispersos, tais como poli (metacrilato de butila) e polivinilpirrolidona, em uma mesma solução de revestimento e reticulados com luz UV na solução ou após o revestimento ser aplicado. A desvantagem potencial dessa abordagem é que o um ou mais fármacos incorporados podem ser afetados adversamente pela luz UV de alta energia, durante o processo de reticulação, ou pior, o um ou mais fármacos podem ser reticulados nos polímeros matrizes se possuírem grupos funcionais que podem ser ativados pela energia UV.

Outra abordagem geral, como a descrita no pedido de patente U.S. 2005/0191333 A1, U.S. 2006/0204533 A1 e o WO 2006/099514 A2, todos de Hsu, Li-Chien et al., usa um complexo de baixo peso molecular de heparina e um contra-íon (estearilcônio heparina), ou um complexo de polieletrólito de alto peso molecular, tal como dextrana, pectina, para formar uma forma de complexo de entidade antitrombótica. Esses complexos antitrombóticos são ainda dispersos em uma matriz polimérica, que pode compreender ainda um fármaco. Essas abordagens criam uma matriz heterogênea de um fármaco e de uma espécie hidrofílica de heparina, em que a espécie hidrofílica atrai água, antes e depois da implantação para afetar adversamente a estabilidade e a cinética de liberação do fármaco. Além disso, as funções antitrombóticas desejadas de heparina e do agente similar devem ser preferivelmente localizadas na superfície, não sendo eluídas para longe da superfície de um dispositivo médico revestido.

Desse modo, persiste uma necessidade para um material de revestimento que pode satisfazer os requisitos severos, como descritos acima, para aplicação em pelo menos uma superfície de um dispositivo médico e que pode ser preparado por um processo que é compatível com os agentes farmacêuticos ou terapêuticos sensíveis impregnados nos revestimentos.

Isso ajuda a satisfazer uma necessidade para um revestimento que trata ambas a restenose e impede a trombose, quando aplicado na superfície externa de um stent eluidor de fármaco.

RESUMO DA INVENÇÃO

5 Um conjugado entre uma heparina e um polímero bioabsorvível tipo pente, com um grupo terminal carboxila livre, e um dispositivo tendo o conjugado aplicado na sua superfície ou embutido dentro da sua estrutura são proporcionados. A camada mais externa do revestimento compreende o conjugado da presente invenção, que impede a formação de trombose, e
10 também serve para modular a cinética de liberação do ou dos agentes contidos dentro de uma ou mais camadas internas do revestimento.

Uma primeira ou subcamada do revestimento é preparada por mistura de um material polimérico e um agente biologicamente ativo com um solvente, formando, desse modo, uma solução homogênea. O material poli-
15 mérico pode ser selecionado de uma ampla faixa de materiais sintéticos, mas, em uma concretização exemplificativa, um poli (lactídeo-a-glicolídeo) (PLGA) é usado. O agente biologicamente ativo é selecionado, dependendo dos resultados terapêuticos desejados. Por exemplo, um fármaco antiproliferativo, tal como paclitaxel, um imunossupressor, tal como uma rapamicina, e/ou um fármaco antiinflamatório, tal como dexametasona, podem ser incluí-
20 dos na camada interna. Uma vez preparada, a solução pode ser aplicada ao dispositivo por um processo de imersão ou aspersão. Durante a secagem, o solvente evapora, e uma camada fina do material polimérico carregado com o agente biologicamente ativo é deixado revestido no stent. Deve-se notar
25 que a presente invenção não é limitada a apenas uma camada interna ou agente biologicamente ativo por camada. Está dentro do escopo dessa invenção adicionar um ou mais agentes biologicamente ativos distintos a cada camada e/ou ter mais de uma camada interna carregada com um agente biologicamente ativo.

30 A segunda ou camada externa compreende um conjugado de heparina - polímero bioabsorvível antitrombótico. Esse revestimento pode ser aplicado sobre as camadas internas contendo fármaco usando, por e-

xemplo, um processo de revestimento por imersão ou de revestimento por aspersão. Em uma concretização exemplificativa da presente invenção, a camada externa compreendendo um conjugado de heparina - polímero bioabsorvível antitrombótico, que pode ser dissolvido em um sistema solvente misto compreendendo acetato de etila (EA) e isopropanol (IPA). A solução é então aspergida sobre a superfície do dispositivo, que já foi revestida com a camada contendo agente, como descrito acima. Após secagem, o conjugado de heparina - polímero bioabsorvível antitrombótico se mantém na camada externa do revestimento, permitindo que o agente da camada interna seja eluído por ele.

O dispositivo revestido é inserido em uma área afligida de um corpo, por exemplo, um vaso como a artéria coronária, usando um procedimento adequado, que depende das propriedades do dispositivo. Uma vez no lugar, o dispositivo vai manter o vaso aberto. O agente biologicamente ativo vai ser liberado da primeira camada, proporcionando, desse modo, o resultado terapêutico desejado, tal como inibição de proliferação de células lisas. O conjugado de heparina - polímero bioabsorvível antitrombótico, na camada mais externa, fica parcialmente hidratado e impede a coagulação de sangue no e em torno do dispositivo, inibindo, desse modo, a trombose e a trombose do dispositivo subaguda. Além disso, o conjugado de heparina - polímero bioabsorvível antitrombótico, na camada mais externa, pode reduzir ou impedir adicionalmente a liberação por explosão do agente biologicamente ativo da camada interna contendo fármaco, permitindo, desse modo, que a liberação ocorra por um período de tempo relativamente extenso.

Alternativamente, uma partícula pode ser tratada por utilização de polímero do tipo pente e um conjugado de heparina, como um veículo para um agente terapêutico dentro da sua matriz polimérica. Nessa concretização, o agente é um pouco associado com o núcleo hidrofóbico do polímero pente. O agente é co-dissolvido com o conjugado, usando um solvente que é posteriormente evaporado criando partículas com o agente nos seus núcleos. Essas partículas são idealmente adequadas para colocação dentro da estrutura de um dispositivo. Por exemplo, um dispositivo pode ter aspec-

tos estruturais, tais como cavidades, entalhes, dobras ou canais tendo partículas neles. Isso permite que partículas tendo diferentes propriedades sejam colocadas em vários locais ao longo do dispositivo. Além disso, partículas tendo pelo menos dois agentes diferentes podem ser localizadas na mesma região estrutural. O agente é liberado da característica estrutural, na medida em que as partículas se degradam. Simultaneamente, a presença de heparina vai impedir trombose no local de colocação do dispositivo.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

As características e vantagens da invenção vão ficar evidentes para aqueles versados na técnica, a partir da descrição detalhada apresentada abaixo, em que:

a figura 1 é uma representação esquemática de uma polimerização por abertura de anel de um dímero de lactona (lactídeo) com poli (álcool vinílico) (PVA), como o iniciador que forma um polímero do tipo pente.

A figura 2 é uma representação esquemática da conjugação de heparina a polímero bioabsorvível do tipo pente de PLA iniciado com PVA.

A figura 3 é uma representação esquemática de um revestimento tendo o conjugado de poliéster do tipo pente biodegradável de heparina da presente invenção, presente em uma camada externa aplicada à superfície de um dispositivo.

A figura 4 é uma vista esquemática mostrando um conjugado de heparina - polímero bioabsorvível antitrombótico da presente invenção, combinado com um fármaco para formar nanopartículas ou microesferas.

A figura 5 é uma vista isométrica de um dispositivo médico expansível, com partículas colocadas seletivamente nas características estruturais do dispositivo.

A figura 6 é uma vista em seção transversal de um dispositivo médico expansível tendo partículas de acordo com a presente invenção, em uma primeira pluralidade de furos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Uma ou mais camadas de composições poliméricas são aplicadas a um dispositivo médico para proporcionar um revestimento nele, ou são

carregadas dentro de uma característica estrutural do dispositivo médico. As composições poliméricas executam diferentes funções. Por exemplo, uma camada pode compreender um revestimento de base que permite que camadas adicionais fiquem aderentes a ele. Uma ou mais camadas adicionais podem conduzir agentes bioativos dentro das suas matrizes poliméricas. Alternativamente, um único revestimento pode ser aplicado, em que a composição é tal que o revestimento executa múltiplas funções, tais como permitir que o revestimento fique aderente ao dispositivo e alojar um agente que impede trombose. Outras funções incluem alojar um agente para impedir restenose.

A natureza química de um agente pode limitar o número de agentes que um revestimento pode conduzir. Por exemplo, um agente antitrombótico tende a ser hidrofílico, enquanto que um agente antiproliferativo tende a ser comparativamente hidrofóbico. Por conseguinte, deseja-se embutir um agente hidrofóbico dentro da matriz de um revestimento polimérico para limitar a sua exposição à água e controlar a sua eluição da matriz. A presente invenção suporta dois agentes tendo diferentes propriedades bem próximas, proporcionando um conjugado entre um anticoagulante, tal como heparina, e um polímero bioabsorvível com um grupo terminal de carboxila livre. Essa configuração vai resultar no agente de heparina hidrofílico sendo orientado substancialmente para longe do agente hidrofóbico, que reside dentro da matriz polimérica. Desse modo, quando aplicado a um dispositivo médico, o revestimento tendo o conjugado garante que o agente antitrombótico é substancialmente orientado para longe de quaisquer agentes hidrofóbicos, que podem estar contidos dentro da matriz polimérica.

As seguintes definições são proporcionadas para facilidade de entendimento da presente invenção e não devem ser consideradas, de modo algum, como limitantes da descrição da invenção.

Como aqui usado, "stent" significa uma estrutura geralmente tubular, construída de qualquer material biocompatível, que é inserido em um conduto, para manter o lúmen aberto e impedir fechamento, devido a um estrangulamento ou compressão externa.

Como aqui usado, "agente biologicamente ativo" significa um fármaco ou outra substância que tem valor terapêutico a um organismo vivo, incluindo sem limitação, agentes antitrombóticos, anticâncer, anticoagulantes, antiplaquetas, trombolíticos, antiproliferativos, antiinflamatórios, agentes
 5 que inibem restenose, inibidores de células de músculos lisos, antibióticos, e similares, e/ou misturas dos mesmos, e/ou qualquer substância que possa auxiliar outra substância em executar a função de proporcionar valor terapêutico a um organismo vivo.

Os fármacos anticâncer exemplificativos incluem acivicina, aclaurubicina, acodazol, acronicina, adozelesina, alosina, aldesleucina, alopurinol
 10 sódico, altretamina, aminoglutetimida, amonafide, ampligênio, ansacrina, androgênios, anguidina, glicinato de afidicolina, asaley, asparaginase, 5-azacitidina, azatioprina, Bacillus calmette-guerin (BCG), Anfifol de Baker (solúvel), beta-2'-deoxitioguanosina, bisantreno hcl, sulfato de bleomicina, busulfan, butionina sulfoximina, ceracemida, carbetimer, carboplatina, carmustina, cloroambucil, cloroquinoxalina-sulfenamida, clorozotocina, cloromicina
 15 A3, ciplatina, cladribina, corticosteróides, Corynebacterium parvum, CPT-11, crisnatol, ciclocitidina, ciclofosfamida, citarabina, citembena, maleato de dabibis, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina HCl, deazauridina, dexrazoxano, dianidrogallactitol, diaziquona, dibromodulcitol, didemnina B, ditiocarbamato de dietila, diglicolaldeído, diidro-5-azacitidina, doxorubicina, equinomicina, edatrexato, edelfosina, eflomitina, solução de Elliot, elsamitrucina, epirubicina, esorubicina, fosfato de estramustina, estrogênios, etanidazol, etiofos, etoposida, fadrazol, fazarabina, fenretinida, filgrastima, finasteride,
 25 flavona - ácido acético, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracil, Flusol®, flutamida, nitrato de gálio, gencitabina, acetato de goseerelina, hepsulfama, hexametileno bisacetamida, homoarringtonina, sulfato de hidrazina, 4-hidroxiandrostenediona, hidroziuréia, idarubicina HCl, ifosfamida, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, interleucina-1 alfa e beta, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-6, 4-ipomeanol, iproplatina, isotretinoína, leucovorin cálcico, acetato de leprolida, levamisol, daunorubicina lipossômica, doxorubicina encapsulada lipossômica, lomustina, lonidamina, maitasina,
 30

cloridrato de mecloretamina, melfalan, menogaril, merbarone, 6-mercaptopurina, mesna, resíduo de extração com metanol de *Bacillus calmette-guerin*, metotrexato, N-metilformamida, mifepristona, mitoguazona, mitomicina-C, mitotano, cloridrato de mitoxantrona, fator estimulador de colônias de monócitos / macrófagos, nabilona, nafoxidina, neocarzinostatina, acetato de octreotídeo, ormaplatina, oxaliplatina, paclitaxel, pala, pentostatina, piperazinadiona, pipobroman, pirarubicina, piritrexim, cloridrato de piroxantrona, PIXY-321, plicamicina, porfimer sódico, prednimustina, procarbazona, progestinas, pirazofurina, razoxano, sargramostim, semustina, espirogermânio, espiromustina, estreptonigrin, estreptozocin, sulofenur, suramin sódico, tamoxifeno, taxotere, tegafur, teniposida, tereftalamidina, teroxirona, tioguanidina, tiotepa, injeção de timidina, tiazofurin, topotecan, toremifeno, tretinoína, cloridrato de trifluoperazina, trifluridina, trimetrexato, fator de necrose de tumor, mostarda de uracila, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinorelbina, Yoshi 864, zorubicina e misturas dos mesmos.

Os fármacos antiinflamatórios exemplificativos incluem os fármacos antiinflamatórios não esteróides clássicos (NSAIDS), tais como aspirina, diclofenac, indometacina, sulindac, cetoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, tenoxicam, tolmetin, cetorolac, oxaprosina, ácido mefenâmico, fenopropeno, nambutemetona (relafen), acetaminofeno (Tylenol®) e misturas dos mesmos; inibidores COX-2, tais como nimesulida, NS-398, flosulid, L-745337, celecoxib, rofecoxib, SC-57666, DuP-697, parecoxib sódico, JTE-522, valdecoxib, SC-58125, etoricoxib, RS-57067, L-748780, L-761066, APHS, etodolac, meloxicam, S-2474, e misturas dos mesmos; glicocorticóides, tais como hidrocortisona, cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, meprednisona, triancinolona, parametasona, fluprednisolona, betametasona, dexametasona, fludrocortisona, desoxicorticosterona, e misturas dos mesmos; e misturas dos mesmos.

Como aqui usado, "quantidade efetiva" significa uma quantidade de agente farmacologicamente ativo que é atóxico mas suficiente para proporcionar o local ou efeito sistêmico desejado e um desempenho a uma razão benefício / risco razoável atendendo a qualquer tratamento médico.

A figura 3 ilustra uma concretização exemplificativa de um ou mais revestimentos da presente invenção aplicados a uma superfície 2. A superfície 2 é localizada em, por exemplo, um dispositivo médico implantável. O revestimento compreende uma primeira ou camada interna 4 de filme polimérico carregado com um agente biologicamente ativo que, por exemplo, impede a proliferação e a migração de células lisas. A primeira camada ou revestimento 4 pode conter mais de um agente biologicamente ativo.

Uma maneira na qual o agente é colocado dentro da matriz do polímero envolve o uso de um solvente ou mistura de solventes, em que o agente e o polímero são dissolvidos nele. Na medida em que a mistura seca, o solvente é removido deixando o agente embutido dentro da matriz do polímero. Os polímeros exemplificativos que podem ser usados para a produção da primeira / camada interna polimérica incluem poliuretanos, poli (tereftalato de etileno) (PET), copolímero de PLLA - poli (ácido glicólico) (PGA) (PLGA), policaprolactona (PCL), copolímero de poli (hidroxibutirato / hidroxivalerato) (PHBV), polivinilpirrolidona (PVP), politetrafluoroetileno (PTFE, Teflon®), poli (metacrilato de 2-hidroxietila) (poli-HEMA), poli (éter - uretano - uréia), silicones, substâncias acrílicas, epóxidos, poliésteres, uretanos, parlenos, polímeros de polifosfazeno, fluoropolímeros, poliamidas, poliolefinas e misturas dos mesmos. Os polímeros bioabsorvíveis exemplificativos que podem ser usados para a produção do filme polimérico interno / primeiro incluem policaprolactona (PCL), poli-D, ácido L-láctico (DL-PLA), poli (ácido L-láctico) (L-PLA), poliidroxibutirato, polidioxanona, poliortoéster, polianidrido, poli (ácido glicólico), polifosfoéster, poliaminoácidos, poli (carbonato de trimetileno), poliiminocarbonato, poli (oxalatos de alquilenos), polifosfazenos, e policarbonatos alifáticos.

Uma segunda ou camada mais externa 6 pode compreender um conjugado de heparina - copolímero bioabsorvível antitrombótico com fortes propriedades anticoagulantes. A segunda camada de conjugado de heparina - polímero bioabsorvível antitrombótico pode ter, adicionalmente, o efeito de impedir uma liberação por explosão do agente biologicamente ativo disperso na primeira ou camada interna 4, resultando em um período de liberação

22

relativamente mais longo no qual a camada 4 pode conter mais de um agente biologicamente ativo. Além disso, o conjugado 6 orienta a heparina hidrofílica 8 substancialmente para longe da camada interna hidrofóbica 4.

Para fins ilustrativos da presente invenção, o ou os revestimentos são aplicados a um dispositivo médico, tais como stents e/ou enxerto de stent. Em geral, os stents são feitas de metal, tais como aqueles fabricados de aço inoxidável ou ligas de cobalto - cromo. Os stents podem ser, no entanto, também fabricados de materiais poliméricos. Deve-se também entender que qualquer substrato, dispositivo médico ou parte deles, tendo contato com fluido orgânico ou similares, podem ser também revestido com a presente invenção. Por exemplo, outros dispositivos, tais como filtros de vena cava e dispositivos de anastomose podem ser usados com os revestimentos tendo agentes neles, ou os próprios dispositivos podem ser fabricados com materiais poliméricos, que têm fármaco contidos neles. Quaisquer dos stents ou outros dispositivos médicos aqui descritos podem ser utilizados para liberação de fármaco local ou regional. Os stents expansíveis por balão podem ser utilizadas em qualquer número de vasos ou condutos, e são particularmente bem adequadas para uso em artérias coronárias. Os stents auto-expansíveis, por outro lado, são particularmente bem adequadas para uso em vasos nos quais a recuperação de esmagamento é um fator crítico, por exemplo, na artéria carótida.

É desejável, mas não necessário, que os primeiro 4 e segundo 6 revestimentos ou camadas cubram pelo menos uma parte de toda a superfície do stent 2. A aplicação da primeira camada 4 é feita por um processo de evaporação de solvente ou algum outro método conhecido, tal como revestimento de aspersão de lançamento de solvente. O processo de evaporação de solvente compreende combinar o material polimérico e o agente biologicamente ativo com um solvente, tal como tetraidrofurano (THF), que são depois agitados para formar uma mistura. Um material polimérico ilustrativo da primeira camada compreende poliuretano, e um agente biologicamente ativo ilustrativo compreende uma rapamicina. A mistura é aplicada à superfície 2 do stent por aspersão da solução no stent ou por imersão do stent na solu-

25

ção. Após a mistura ter sido aplicada, o stent é submetida a um processo de secagem, durante o qual o solvente é evaporado e o material polimérico e o agente biologicamente ativo formam um filme fino no stent. Alternativamente, uma pluralidade de agentes biologicamente ativos pode ser adicionada à primeira camada 4.

A segunda ou camada mais externa 6 do revestimento de stent compreende um conjugado de heparina - polímero bioabsorvível antitrombótico. O conjugado de heparina - polímero bioabsorvível antitrombótico pode ser solúvel em solventes orgânicos ou misturas de solventes orgânicos de polaridade variável. A heparina 8 pode compreender uma heparina não fracionada, uma heparina fracionada, uma heparina de baixo peso molecular, uma heparina dessulfatada e heparinas de várias fontes de mamíferos. Os agentes antitrombóticos exemplificativos podem incluir: antagonista de vitamina K, tais como Acenocoumarol, Clorindione, Dicumarol (Dicoumarol), Difenadiona, Biscoumacetato de Etila, Fenprocoumon, Fenindiona, Tioclomarol, Warfarina; inibidores de agregação antiplaquetas do grupo da heparina, tais como Antitrombina III, Bemiparina, Dalteparina, Danaparóide, Enoxaparin, Heparin, Nadroparin, Parnaparin, Reviparin, Sulodexide, Tinzaparin; outros inibidores de agregação de plaquetas tais como Abciximab, Ácido Acetilsalicílico (Aspirina), Aloxiprin, Beraprost, Ditazol, Carbasalate cálcico, Cloricromen, Clopidogrel, Dipiridamol, Eptifibatide, Indobufen, Iloprost, Picotamida, Prasugrel, Prostaciclina, Ticlopidina, Tirofiban, Treprostinil, Triflusal; anticoagulantes enzimáticos tais como Alteplase, Ancrod, Anistreplase, Brinase, Drotrecogin alfa, Fibrinolisina, Proteína C, Reteplase, Saruplase, Estreptocinase, Tenecteplase, Urocinase; inibidores de trombina diretos tais como Argatroban, Bivalirudin, Dabigatran, Desirudin, Hirudin, Lepirudin, Melagatran, Ximelagatran; e outros antitrombóticos tais como Dabigatran, Defibrotide, Sulfato de Dermatan, Fondaparinux, Rivaroxaban.

Como mostrado nas figuras 1 e 2, um conjugado de heparina - polímero bioabsorvível antitrombótico exemplificativo é preparado como descrito a seguir. Primeiro, como mostrado na figura 1, um dímero cíclico de d,1-

lactídeo é polimerizado a uma temperatura elevada de cerca de 140°C, na presença de um catalisador de octoato estanho ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) e uma quantidade predeterminada de poli (álcool vinílico) (PVA, suficientemente hidrolisado para ser solúvel em água), como o iniciador de abertura de anel. A polimerização de abertura de anel resulta em um produto final que contém um homopolímero de poliéster com grupos terminais de hidroxila. O peso molecular de cada polímero é determinado pela razão entre o dímero cíclico e o iniciador de PVA. Quanto mais alta a razão entre o dímero cíclico para o iniciador, mais alto o peso molecular do copolímero de PVA-PLA.

10 Em uma concretização da presente invenção, os grupos hidroxila em uma extremidade do copolímero de PVA - PLA final podem ser ainda convertidos em um grupo hidroxila, que pode ser empregado na reação de conjugação subsequente com uma molécula de heparina. Embora qualquer molécula de heparina, uma heparina recombinante, derivados de heparina
15 ou análogos de heparina (tendo, de preferência, um peso de 1.000 - 1.000.000 de daltons), possa ser usada na reação de acoplamento para produzir o conjugado de heparina - copolímero bioabsorvível antitrombótico final, prefere-se usar uma heparina dessulfatada, para aumentar a eficiência de acoplamento da reação.

20 Uma vez que o conjugado de heparina - polímero bioabsorvível antitrombótico seja preparado, a segunda camada compreendendo o conjugado de heparina - polímero bioabsorvível antitrombótico pode ser aplicada diretamente na primeira camada, usando o método de evaporação de solvente ou outro método adequado. Após o solvente ter sido evaporado da
25 superfície de um dispositivo médico implantável, um filme fino compreendendo conjugado de heparina - polímero bioabsorvível antitrombótico é formado na superfície mais externa do dispositivo. Alternativamente, o copolímero biocompatível antitrombótico pode ser processado em formas de microsferas ou nanosferas, que também contêm um fármaco, antes de ser adicionado a um dispositivo médico eluidor de fármaco.
30

Os exemplos apresentados a seguir ilustram a criação do conjugado e usos de acordo com o princípio da presente invenção.

I. EXEMPLO 1 - PREPARAÇÃO DE UM PLA BIODEGRADÁVEL DO TIPO PENTE POR MEIO DE UMA POLIMERIZAÇÃO DE ABERTURA DE ANEL DE DÍMEROS DE LACTONA (LACTÍDEO) COM POLI (ÁLCOOL VINÍLICO) (PVA), COMO O INICIADOR.

5 Como mostrado na figura 1, uma quantidade predeterminada de d,1-lactídeo (da Purac, EUA) é transferida para um reator de vidro de fundo redondo seco, equipado com uma barra de agitação magnética. Uma quantidade predeterminada de poli (álcool vinílico) (por exemplo, Elvanol 70-03 inteiramente hidrolisado da Du Pont, Inc.) e Octoato Estanoso (Sigma, St. Louis, EUA) é adicionada ao reator de vidro. O reator de vidro é, então, vedado com um tampão e submetido por três vezes a um ciclo de gás de argônio e vácuo, para remover o ar e o oxigênio dentro do reator. O reator vedado é depois gradualmente aquecido a 140°C sob vácuo e mantido agitado com a barra de agitação magnética. Ao completar-se a reação, o polímero é
10 dissolvido em cloreto de metileno e precipitado em metanol e seco sob vácuo e baixo nível de calor.

II. EXEMPLO 2 - PREPARAÇÃO DE CONJUGADO DE HEPARINA - POLÍMERO BIOABSORVÍVEL ANTITROMBÓTICO DO TIPO PENTE

20 Como mostrado na figura 2, um PLA do tipo pente, tal como o criado de acordo com o Exemplo 1 acima, é dissolvido em dimetilformamida (DMF) anidra, seguida por dissolução em anidrido succínico e dicicloexilcarbodiimida (DCC). A solução resultante é mantida por 5 horas à temperatura ambiente sob vácuo. O subproduto, diciclohexiluréia (DCU), e DCC e NHS não reagidos são removidos por filtração. O produto intermediário resultante
25 é, então, reprecipitado em metanol e seco em estufa a vácuo. O produto intermediário capeado na extremidade de ácido carboxílico é depois ativado por adição de N-hidroxilsuccinimida (NHS) em dimetilformamida e ainda reagido com heparina por 4 horas, à temperatura ambiente, para produzir o conjugado do tipo pente final de conjugado de heparina - polímero biodegradável do tipo pente da presente invenção. O conjugado final é precipitado e
30 seco por congelamento.

III. EXEMPLO 3 - REVESTIMENTO DE UM STENT ELUIDORA DE MEDI-

CAMENTO COM UMA CAMADA MAIS EXTERNA COMPREENDENDO UM CONJUGADO DE HEPARINA - POLÍMERO ABSORVÍVEL DO TIPO PENTE

Como mostrado na figura 3, a superfície 10 de um stent de liga cobalto - cromo é revestida por aspersão com uma solução polimérica contendo fármaco, que pode compreender, por exemplo, PLGA contendo acetato de etila (EA) e rapamicina. A razão ponderal entre PLGA e rapamicina é 2:1. Após secagem da camada contendo fármaco 20, uma solução de revestimento contendo um conjugado de heparina - polímero absorvível do tipo pente é revestida por aspersão na primeira camada contendo medicamento 20. Após secagem da camada, um filme fino 30 contendo o conjugado de heparina - polímero absorvível do tipo pente é formado na superfície mais externa.

Os revestimentos, tais como aqueles descritos acima, podem ser finos, tipicamente de 5 a 8 microns de profundidade. A área superficial de um dispositivo, tal como um stent, é comparativamente muito grande, de modo que todo o volume do agente benéfico tem uma rota de difusão muito curta, para descarregá-lo no tecido circundante. O perfil de liberação de fármaco cumulativo resultante é caracterizado por uma grande explosão inicial, seguida por uma rápida aproximação a um assíntoto, em vez da desejada "liberação prolongada uniforme" ou liberação linear. Deseja-se frequentemente variar o modelo de eluição de um agente terapêutico de um dispositivo, tal como um stent. Além disso, deseja-se também variar a quantidade de agente em diferentes locais ao longo do dispositivo. Isso pode ser feito por colocação de um agente dentro de uma característica estrutural do dispositivo.

Como mostrado na figura 5, um dispositivo expansível tem uma pluralidade de características estruturais que facilitam a colocação de um agente no dispositivo. O dispositivo médico expansível 10, ilustrado na figura 5, pode ser cortado de um tubo de material, para formar um dispositivo expansível cilíndrico. O dispositivo médico expansível 10 inclui uma pluralidade de seções cilíndricas 12 interligadas por uma pluralidade de elementos de ligação com ponte 14. Os elementos de ligação com ponte 14 permitem que

o dispositivo flexione axialmente, quando passa pela rota tortuosa de vasculatura a um local de disposição, e permitem que o dispositivo flexione axialmente, quando necessário corresponder à curvatura de um lúmen. Uma rede de suportes alongados 18, que são interligadas por articulações dúcteis 20 e suportes circunferenciais 22, compreende os tubos cilíndricos 12. Durante a expansão do dispositivo médico 10, as articulações dúcteis 20 se deformam enquanto que os suportes 18 não são deformados. Outros detalhes de um exemplo do dispositivo médico expansível são descritos na patente U.S. 6.241.762, aqui incorporada na sua totalidade por referência.

Os suportes alongados 18 e os suportes circunferenciais 22 incluem características, tais como as aberturas 30, alguns dos quais são enchidos seletivamente com um agente para liberação para o lúmen, no qual o dispositivo médico expansível é implantado. A profundidade das aberturas 30 é ditada pela espessura dos suportes 22. Outras características estruturais podem incluir seções ou pequenas covas salientes, cortes, aberturas alongadas, material adicionado e qualquer característica que possa capturar ou conter um material que se deseja colocar no dispositivo expansível. Além disso, outras partes do dispositivo 10, tal como os elementos de ligação com ponte 14, podem incluir características estruturais. No exemplo particular mostrado na figura 5, as aberturas 30 são proporcionadas em partes não deformáveis do dispositivo 10, tais como os suportes 18, de modo que as aberturas fiquem não deformáveis e o agente seja transferido sem risco de ser fraturado, expelido ou danificado de outro modo, durante expansão do dispositivo. Uma descrição adicional de um exemplo da maneira na qual o agente benéfico pode ser carregado dentro das aberturas 30 é descrito na patente U.S. 6.764.507, aqui incorporada na sua totalidade por referência.

Para facilitar a colocação de um ou mais agentes dentro de uma característica estrutural de um dispositivo, como mostrado na figura 5, uma partícula 40 pode ser criada utilizando o conjugado de polímero do tipo pente e heparina como um veículo para o agente terapêutico, como mostrado na figura 4. Nessa concretização, o agente 42 é um pouco associado com o núcleo hidrofóbico 46 do polímero tipo pente 44. O agente 42 é co-dissolvido

28

com o conjugado, usando-se um solvente, que é posteriormente evaporado, criando as partículas com o agente nos núcleos delas. Essas partículas são idealmente adequadas para colocação dentro da estrutura de um dispositivo, tal como ilustrado na figura 5. Por exemplo, um dispositivo pode ter características estruturais, tais como cavidades, entalhes, dobras ou canais tendo partículas neles. Isso permite que partículas tendo diferentes propriedades sejam colocadas em vários locais ao longo do dispositivo. Além do mais, as partículas tendo pelo menos dois diferentes agentes podem ser localizadas dentro da mesma característica estrutural. Além do mais, as partículas tendo pelo menos dois diferentes agentes podem ser localizadas dentro da mesma característica estrutural. O agente é liberado da característica estrutural, na medida em que as partículas se degradam. Simultaneamente, a presença de heparina vai impedir trombose no local de colocação do dispositivo.

A figura 6 ilustra uma vista em seção transversal de uma abertura 50 no dispositivo 10 da figura 5. Uma pluralidade de partículas 40 é colocada entre duas camadas 52 e 54. As camadas 52 e 54 podem ser variadas em composição e espessura, para controlar a exposição de partículas 40 a um meio físico aquoso. Isso vai controlar a liberação de agente de dentro do núcleo das partículas 40. Adicionalmente, as partículas podem ser misturadas dentro de um único material e colocadas dentro da abertura 50 do dispositivo 10.

Os exemplos de métodos para a formação de nanopartículas e micropartículas, para colocação em ou dentro de uma característica estrutural de um dispositivo, são apresentados abaixo.

IV. EXEMPLO 4 - FORMAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS USANDO UM POLÍMERO ABSORVÍVEL DO TIPO PENTE - HEPARINA E PACLITAXEL

Vinte miligramas de Paclitaxel e 200 mg de poli (lactídeo-α-glicolídeo), PLGA50/50, são dissolvidos em 16 mL de cloreto de metileno com agitação suave. A solução formada é transferida para 250 mL de solução aquosa contendo 4% de poli (álcool vinílico) (PVA), como um emulsificante. A solução combinada é submetida a ultra-som, com uma saída de energia de 50 mW, em um modo pulsante de um aparelho de ultra-som por

90 segundos. A emulsão é, então agitada de um dia para o outro, à temperatura ambiente, para remover o solvente. Isso forma nanosferas contendo Paclitaxel, que são coletadas por centrifugação a 12.000 rpm por 30 min e posteriormente lavadas com água deionizada por 4 vezes, para remover o excesso de emulsificantes. O produto é depois seco por congelamento, antes de aplicação.

V. EXEMPLO 5 - FORMAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS USANDO UM POLÍMERO ABSORVÍVEL DO TIPO PENTE - HEPARINA E PACLITAXEL

Vinte miligramas de Paclitaxel e 200 mg de poli (lactídeo-
glicolídeo), PLGA50/50, são dissolvidos em 16 mL de acetato de etila (EA)
com agitação branda. Oitenta mililitros de água (água de grau de injeção,
WFI) são aquecidos até 50°C, e mantidos agitados por uma placa de agita-
ção magnética. Uma quantidade predeterminada de emulsificante (PVA, 0,4
g) é adicionada para formar uma solução aquosa. A solução é, então resfria-
da à temperatura ambiente, sob agitação constante. Acetato de etila (3,2
mL) é adicionado à solução aquosa, sob agitação branda. Uma solução de
Paclitaxel e PLGA é, então lentamente despejada na solução aquosa emulsi-
ficada, que está sendo agitada a 500 rpm. A emulsão é mais agitada por 4
horas, à temperatura ambiente, para solidificar as microsferas. As microsfe-
ras finais são, então coletadas por filtração e lavadas 2 vezes com água
WFI. As microsferas finais são secas por congelamento de um dia para o
outro, antes de uso subsequente.

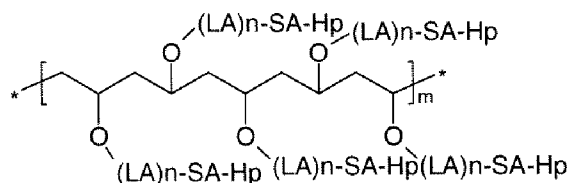
A figura 4 mostra as partículas feitas de acordo com os exem-
plos mencionados acima, colocadas dentro de uma abertura do dispositivo
mostrada na figura 5. As partículas podem ser colocadas dentro dessas a-
berturas por um método de deposição de pó seco, tal como um processo de
deposição eletrostático. Esse dispositivo contendo partículas pode ser ainda
processado para modular a cinética de liberação do fármaco com um pro-
cesso, tal como um processo de aspersão de solvente, para modular ainda
mais a cinética de liberação, a abertura podendo ser coberta também por
coberturas adicionais, para ajustar a cinética de liberação do medicamento.

Embora a presente invenção tenha sido descrita acima com re-

- lação às concretizações preferidas particulares, vai ser evidente para aqueles versados na técnica que várias modificações e variações podem ser feitas nesses projetos, sem afastar-se do espírito ou dos atributos essenciais da presente invenção. Conseqüentemente, deve-se fazer referência às reivindicações em anexo, em vez de ao relatório descritivo precedente, como
- 5 indicativa do âmbito da invenção. As descrições são proporcionadas para fins ilustrativos e não são intencionadas para limitar a invenção, nem são intencionadas, de modo algum, para restringir o âmbito, campo de uso ou constituir qualquer manifesto de palavras de exclusão.

REIVINDICAÇÕES

1. Material conjugado, **caracterizado** por compreender um copolímero biocompatível e bioabsorvível, apresentando uma estrutura do tipo pente, que compreende poli (álcool vinílico) e um poliéster biodegradável, e em que as cadeias laterais do copolímero são conjugadas a um agente anti-trombótico de molécula de heparina, o copolímero compreendendo um copolímero PVA-PLA e tendo a seguinte estrutura:



- em que n é um número inteiro de 2 a 1000; e m é um número inteiro de 100 a 5000; LA é uma unidade repetitiva de ácido láctico; SA é ácido succínico; e Hp é heparina.

2. Material conjugado, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo peso molecular do poli (álcool vinílico) ser igual ou inferior a 50.000 dáltons.

3. Aparelho médico implantável, **caracterizado** por apresentar um revestimento fornecido pelo material conjugado, conforme definido na reivindicação 1 ou 2, compreendendo:

- um primeiro polímero bioabsorvível aplicado a uma superfície do mesmo com um agente contido dentro do primeiro polímero bioabsorvível; e em que o material conjugado é aplicado à parte de topo do primeiro polímero bioabsorvível.

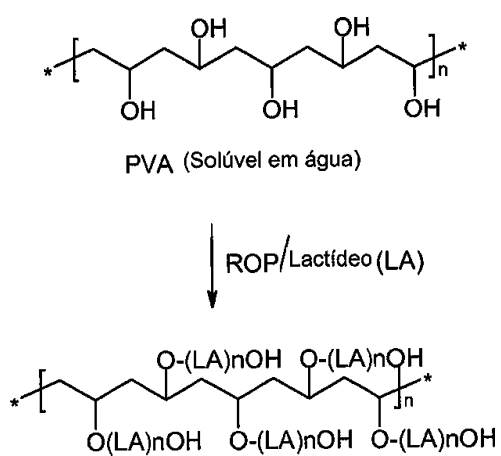


FIG. 1

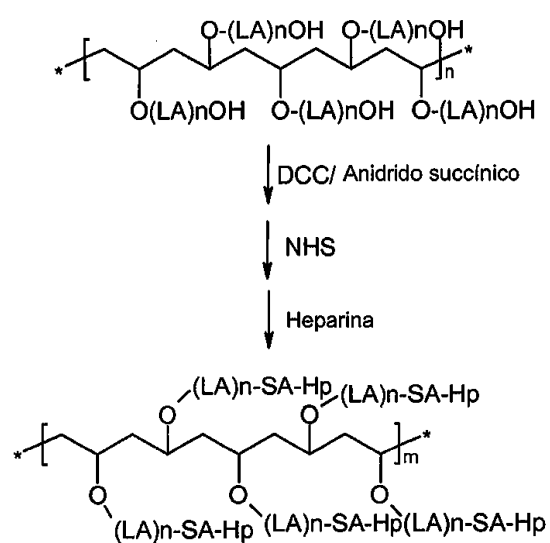


FIG. 2

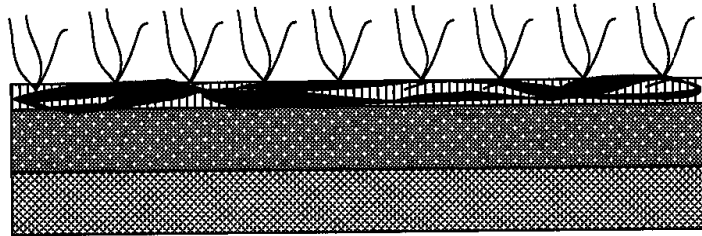


FIG. 3

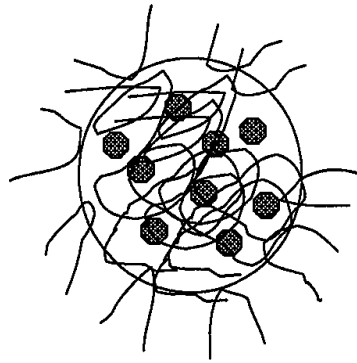


FIG. 4

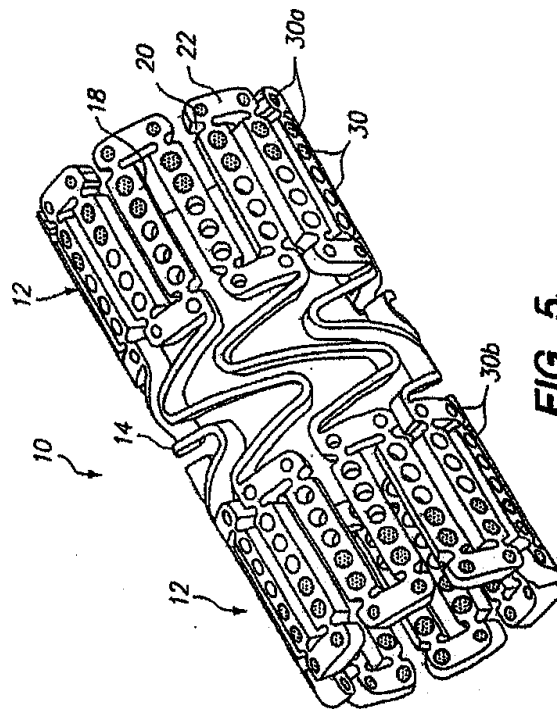


FIG. 5

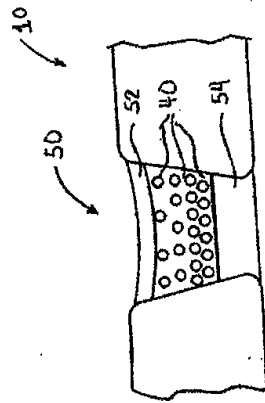


FIG. 6