

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2001.03.13</b>	(73) Titular(es): <b>KABUSHIKI KAISHA KYOTO IRYO SEKKEI FURUHASHI YAMASHINA BUILDING 4, KANDA- CHO SHINOMIYA YAMASHINA-KU KYOTO-SHI KYOTO 607-8035</b> <b>JP</b>
(30) Prioridade(s): <b>2000.03.13 JP 2000073983</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2011.03.23</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2012.08.22 223/2012</b>	(72) Inventor(es): <b>KEIJI IGAKI</b> <b>JP</b>
	(74) Mandatário: <b>MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA RUA DOS BACALHOEIROS, Nº 4 1100-070 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **MATERIAL LINEAR PARA ENDOPRÓTESE INTRAVASCULAR E ENDOPRÓTESE INTRAVASCULAR QUE UTILIZA O MESMO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO INCLUI UM MATERIAL LINEAR UTILIZADO PARA UMA ENDOPRÓTESE IMPLANTADA NUM VASO SANGUÍNEO TAL COMO A ARTÉRIA CORONÁRIA, E UMA ENDOPRÓTESE INTRAVASCULAR QUE EMPREGA ESTE MATERIAL LINEAR. O MATERIAL LINEAR FORMA-SE POR UM POLÍMERO BIODEGRADÁVEL DE POLI-(ÁCIDO L-LÁCTICO), E TEM UMA CRISTALINIDADE, TAL COMO SE MEDE MEDIANTE CALORIMETRIA DIFERENCIAL, DE 15 A 60%. O MATERIAL LINEAR É UM MONOFILAMENTO QUE TEM UM DIÂMETRO DE 0,08 MM A 0,30 MM. ESTE MONOFILAMENTO CONFORMA-SE A DAR LUGAR A UMA ESTRUTURA TUBULAR UTILIZADA COMO A ENDOPRÓTESE INTRAVASCULAR.

## RESUMO

### MATERIAL LINEAR PARA ENDOPRÓTESE INTRAVASCULAR E ENDOPRÓTESE INTRAVASCULAR QUE UTILIZA O MESMO

A presente invenção inclui um material linear utilizado para uma endoprótese implantada num vaso sanguíneo tal como a artéria coronária, e uma endoprótese intravascular que emprega este material linear. O material linear forma-se por um polímero biodegradável de poli-(ácido L-láctico), e tem uma cristalinidade, tal como se mede mediante calorimetria diferencial, de 15 a 60%. O material linear é um monofilamento que tem um diâmetro de 0,08 mm a 0,30 mm. Este monofilamento conforma-se a dar lugar a uma estrutura tubular utilizada como a endoprótese intravascular.

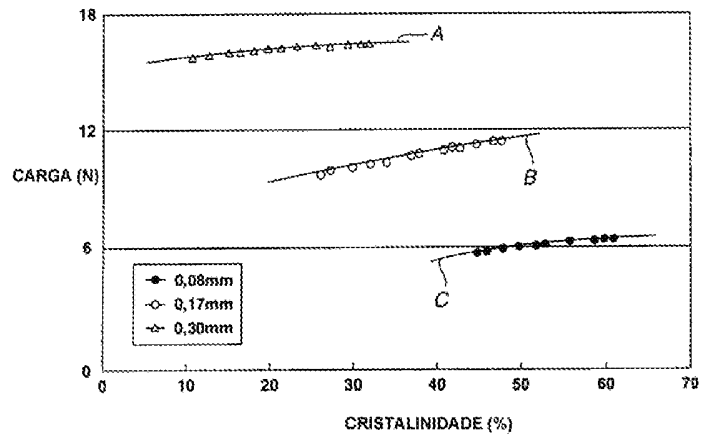


FIG.2

## DESCRIÇÃO

### **MATERIAL LINEAR PARA ENDOPRÓTESE INTRAVASCULAR E ENDOPRÓTESE INTRAVASCULAR QUE UTILIZA O MESMO**

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a um material linear utilizado para uma endoprótese implantada no vaso sanguíneo de, por exemplo, a artéria coronária, e a uma endoprótese intravascular que emprega este material linear.

Se a estenose forma-se no vaso sanguíneo de, por exemplo, a artéria coronária, aplica-se habitualmente uma denominada angioplastia transluminal percutânea (PTA). A PTA é a operação de inserir uma parte de formação de balão anexa às proximidades da extremidade distal de um cateter na parte do vaso sanguíneo que sofre estenose, e expandir a parte de formação de balão para expandir a parte do vaso sanguíneo que sofre estenose para melhorar o fluxo sanguíneo. Habitualmente, uma endoprótese intravascular implanta-se para prevenir a reestenose do vaso sanguíneo no sítio da PTA.

A endoprótese serve para manter a permeabilidade do vaso sanguíneo durante o período requerido, a evitar a reestenose no sítio submetido à PTA.

Desde que se notificou que uma endoprótese de metal é eficaz no tratamento da cardiopatia isquémica, conseguiu-se um progresso notável na utilização clínica da endoprótese coronária. A endoprótese coronária é altamente promissora, não só no que se refere ao seu efeito profilático contra a

obstrução aguda, senão também na prevenção em longo prazo da reestenose e o seu efeito terapêutico frente a lesões para as que a PTCA considera-se inadequada. Portanto, a endoprótese coronária utiliza-se amplamente em operações tais como a intervenção cardíaca. Ensaios clínicos comparativos a empregar angioplastia só com um balão e a empregar angioplastia tanto com um balão como com uma endoprótese demonstraram que as taxas de aparição de obstrução coronária aguda e de reestenose diminuem ambas quando se emprega angioplastia tanto com um balão como com uma endoprótese.

As endopróteses de metal são confiáveis nos resultados a curto e médio prazo tal como se divulga em muitos informes. Contudo, em ensaios em longo prazo sinalou-se a possibilidade de acontecimentos inesperados contra, por exemplo, a artéria coronária.

Numa endoprótese de metal, não há nenhum método terapêutico convencional estabelecido contra a reestenose na endoprótese. Por exemplo, a aplicação de novo de PTCA com a aparição de reestenose na endoprótese (reestenose em endoprótese) pode ser um método previsto. Contudo, posto que a endoprótese já foi implantada e permanece no vaso sanguíneo, faz-se difícil expandir o balão, a dificultar, portanto, a aplicação de novo de PTCA.

Quando a reestenose se produz numa zona longa ou em múltiplas ramificações, um método utilizado frequentemente é o de implantar várias endopróteses de metal uma junto à outra. Mediante toracotomia cirúrgica, uma operação de derivação para conservar o fluxo sanguíneo a conectar uma derivação ao vaso sanguíneo para evitar o sítio de estenose é uma técnica eficaz contra a reestenose em endoprótese. Contudo, algumas

endopróteses de metal não se mostram facilmente em angiografia e, se uma endoprótese de metal permanece implantada na parte alvo enquanto vai a conectar-se a derivação, tem que abandonar-se a própria operação de derivação. Isto é uma carga significativa para o paciente.

Actualmente, estão em andamento investigações em quanto à compatibilidade do fluxo sanguíneo e o metal. Posto que o metal é hidrófilo e tende a formar trombos, as propriedades de formação de trombos da endoprótese de metal apresentam um grave problema. Portanto, para o fim de prevenção da obstrução trombótica na parte com a endoprótese implantada, é indispensável uma operação terapêutica antitrombótica concentrada. Contudo, sempre há o risco associado de complicações hemorrágicas adicionais.

Por estas razões, a implantação de uma endoprótese de metal que permaneça permanentemente no corpo apresenta um problema.

O principal objectivo de implantar uma endoprótese é evitar a obstrução coronária aguda e reduzir a frequência de aparição de reestenose. Notifica-se que, posto que a obstrução coronária aguda e a reestenose são fenómenos que se relacionam entre si durante um determinado período, só requerem tratamento temporário. Portanto, é desejável que a função da endoprótese possa manter-se só durante um período requerido de maneira que a endoprótese não permanecerá no organismo vivo como substância estranha uma vez que cumpriu o seu papel. Em particular, posto que o aumento na taxa de reestenose diminui após aproximadamente seis meses, é necessário manter a função da endoprótese durante este período de tempo de seis meses.

TAMAI H *et al.* descrevem uma endoprótese intravascular feita de um monofilamento de PLLA de massa molecular de 183 kD com um desenho helicoidal em zig-zag. A espessura do monofilamento é de 0,17 mm (“A biodegradable poly-l-lactic acid coronary stent in the porcine coronary artery”, 1999, JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIOLOGY, VOL. 12, N.º 6, PÁGINA(S) 443 - 449)

Em vista das funções físicas, requerem-se as seguintes propriedades da endoprótese:

(a) propriedades mecânicas: de maneira que, como elemento estrutural, é necessário que a endoprótese possua suficientes propriedades mecânicas para manter o vaso sanguíneo aberto durante um período de tempo especificado; e

(b) propriedades de expansão/contração: de maneira que é necessário que o diâmetro da endoprótese diminua durante a colocação numa região alvo e que aumente até um diâmetro desejado no sítio de lesão alvo; e

(c) capacidade de colocação: de maneira que; é necessário que a endoprótese se implante correctamente na região alvo da artéria coronária sem migração, retorcimento, distorção ou ruptura.

#### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

Um objecto da presente invenção é proporcionar um material linear novo utilizado para uma endoprótese e uma endoprótese intravascular que satisfaça estes requisitos, tal como se revela na reivindicação 1.

Um objecto mais específico da presente invenção é proporcionar um material linear novo utilizado para uma endoprótese e uma endoprótese intravascular que tenha capacidade de biodegradação, propriedades antitrombóticas superiores e uma função física superior, e que possa manejar-se da mesma maneira que uma endoprótese de metal.

Os inventores da presente invenção realizaram constantes investigações durante um longo período, cujos resultados conduziram à conclusão de que, a seleccionar um polímero biodegradável de poli-(ácido L-láctico) para o material de endoprótese e a otimizar a sua cristalinidade, as funções físicas e a capacidade de biodegradação após um determinado período podem fazer-se mutuamente compatíveis. A presente invenção foi completada a basear-se nesta informação.

Isto é, a presente invenção proporciona um material linear para uma endoprótese intravascular, a estar formado o material linear por um polímero biodegradável de poli-(ácido L-láctico) com uma cristalinidade tal como se mede mediante calorimetria diferencial de varredura de 15 a 60%.

Além disso, a presente invenção proporciona uma endoprótese intravascular formada mediante a conformação de um material linear a dar lugar a uma estrutura tubular, em que o material linear está formado por um polímero biodegradável de poli-(ácido L-láctico) que tem uma cristalinidade tal como se mede mediante calorimetria diferencial de varredura de 15 a 60%.

A presente endoprótese intravascular tem um diâmetro exterior de 2 a 5 mm, a ser a espessura do material linear de 0,08 a 0,30 mm. Pode formar-se, por exemplo, por um monofilamento de poli-(ácido L-láctico).

O poli-(ácido L-láctico) é um polímero biodegradável que, quando se coloca no organismo vivo, absorve-se no mesmo, a desaparecer uma vez decorrido um período de tempo predeterminado.

As propriedades físicas deste poli-(ácido L-láctico) estão significativamente afectadas pela cristalinidade. Além disso, as propriedades antitrombóticas também estão influenciadas pela cristalinidade. A ajustar esta cristalinidade a de 15 a 60%, mantêm-se as propriedades mecânicas assim como a capacidade de expansão/contractão e a capacidade de colocação. Além disso, a fixar a cristalinidade ao intervalo anterior, a endoprótese formada a empregar este material linear mostra resistência radial à abertura durante um período especificado, após o qual desaparece rapidamente.

As aplicações e méritos específicos adicionais possibilitados pela presente invenção se esclarecem a seguir no presente documento com referência aos diversos desenhos.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

A figura 1 é um gráfico que mostra a relação entre a cristalinidade do monofilamento de PLLA na imersão durante seis meses numa solução salina fisiológica a 37°C e a carga de ruptura.

A figura 2 é um gráfico que mostra a relação entre a cristalinidade na formação do monofilamento de PLLA e a carga de ruptura.

A figura 3 é um gráfico que mostra a relação entre a cristalinidade do monofilamento de PLLA e o alongamento à ruptura.

A figura 4 é uma vista esquemática que mostra o processo de contracção de uma endoprótese intravascular tricotada.

A figura 5 é uma vista esquemática que mostra o procedimento de implantação da endoprótese intravascular tricotada no vaso sanguíneo.

A figura 6 é uma vista esquemática que mostra um método alternativo de contrair uma endoprótese intravascular tricotada.

A figura 7 é uma vista em planta esquemática que mostra uma endoprótese intravascular ilustrativa obtida a conformar um monofilamento de PLLA em conformação em zig-zag a dar lugar a uma forma cilíndrica.

A figura 8 é uma vista em planta esquemática que mostra o estado dobrado de um monofilamento que constitui uma parte de corpo principal da endoprótese.

A figura 9 é uma vista em planta ampliada que mostra uma parte da parte de corpo principal da endoprótese.

As figuras 10A - 10G são vistas esquemáticas que mostram um monofilamento de PLLA ilustrativo num estado não tricotado não tecido.

A figura 11 é uma vista esquemática que mostra uma endoprótese intravascular ilustrativa obtida a conformar um monofilamento de PLLA num estado não tricotado não tecido a dar lugar a uma forma cilíndrica.

A figura 12 é uma vista esquemática que mostra outra endoprótese intravascular ilustrativa obtida a conformar um monofilamento de PLLA num estado não tricotado não tecido a dar lugar a uma forma cilíndrica.

## **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

Em referência às figuras, explicam-se em detalhe formas de realização preferidas de um material linear para uma endoprótese intravascular e uma endoprótese intravascular de acordo com a presente invenção.

O material linear para uma endoprótese intravascular de acordo com a presente invenção é um produto de tipo filamento formado de poli-(ácido L-láctico) e pode ser de qualquer configuração adequada tal como de monofilamento ou multifilamento. Contudo, uma configuração de monofilamento é preferível se se tem em conta a configuração de endoprótese tal como se explica mais adiante. Embora o diâmetro do monofilamento possa fixar-se arbitrariamente, pode estar limitado, por exemplo, pelo tamanho da endoprótese intravascular para a sua implantação na artéria coronária. Uma endoprótese intravascular para a sua implantação na artéria coronária tem de 10 a 50 mm de comprimento, formada como uma estrutura tubular de ao redor de 5 mm de diâmetro e contráctil até aproximadamente 2 mm para a sua implantação no vaso sanguíneo. O monofilamento que constitui a endoprótese intravascular que pode contrair-se, portanto, até um diâmetro de 2 mm não deve ter uma espessura maior de 0,3 mm. Além disso, o monofilamento que constitui a endoprótese intravascular requer uma resistência específica tal como se explica mais adiante, e com o fim de tricotar-se ou dobrar-se numa conformação em zig-zag para formar uma estrutura tubular, requer uma taxa de alongamento específica e um alongamento à ruptura específico. Em relação com isso, o monofilamento de poli-(ácido L-láctico) que constitui uma endoprótese intravascular das dimensões mencionadas

anteriormente, requer uma espessura não inferior a 0,08 mm de diâmetro.

A poli-(L-lactida), denominada mais adiante PLLA, pertence a um poliéster alifático biodegradável, e é quimicamente um polímero que resulta da condensação por desidratação do ácido láctico, e que se obtém com a polimerização de um isómero óptico L de ácido láctico unicamente.

Embora o peso molecular médio em peso de PLLA pode fixar-se arbitrariamente para que possa incorporar-se num material linear, o peso molecular médio em peso preferivelmente não é inferior a 55000. As propriedades mecânicas saturam-se a um peso molecular médio em peso não inferior a 55000, de maneira que o poli-(ácido L-láctico) permanece sem alterações na sua resistência ou módulo de elasticidade se o peso molecular aumenta mais além deste valor. Especificamente, o peso molecular médio em peso de poli-(ácido L-láctico) é de 70000 a 400000 para a sua aplicação prática e preferivelmente de 100000 a 300000. Em particular, se o monofilamento tem um diâmetro de 0,08 a 0,30 mm, tal como se descreveu anteriormente, o peso molecular médio em peso preferivelmente não é inferior a 100000.

Se se considera a PLLA como material biodegradável, a taxa de decomposição de PLLA determina-se mediante o peso molecular, a cristalinidade e o diâmetro e a área superficial mencionados anteriormente do monofilamento. Em particular, na PLLA cristalina, a cristalinidade e o diâmetro do monofilamento afectam significativamente à taxa de decomposição.

Quando uma endoprótese intravascular de estrutura tubular se forma utilizando o monofilamento de PLLA e esta endoprótese se implanta num vaso sanguíneo, diminui conseqüentemente a resistência com a decomposição. Em particular, quando a cristalinidade é baixa, a resistência diminui enormemente e a velocidade de decomposição é rápida. Por esta razão, há um limite mínimo para a cristalinidade em relação com as características de retenção de forma em que a endoprótese conserva a forma do vaso sanguíneo durante um período predeterminado à medida que se decompõe. Tal como se mencionou anteriormente, dado que após a implantação num vaso sanguíneo, requer-se um período de retenção de forma de seis meses da endoprótese, o período observacional de alterações nas características mecânicas do monofilamento de PLLA durante a decomposição fixou-se em seis meses.

Os inventores formaram uma endoprótese como uma estrutura tubular de 10 a 50 mm de comprimento tal como se mencionou anteriormente e aproximadamente de 5 mm de diâmetro. Com o fim de produzir uma endoprótese intravascular cujo diâmetro possa contrair-se até aproximadamente 2 mm para a sua inserção num vaso sanguíneo, produziu-se um monofilamento de PLLA com um diâmetro de 0,3 mm (A), 0,17 mm (B) e 0,08 mm (C). Estes monofilamentos de PLLA submergiram-se em solução salina fisiológica a 37°C durante 6 meses e observaram-se a sua cristalinidade e cargas de ruptura. Obteve-se o resultado tal como se mostra na figura 1.

A carga de ruptura do tântalo amplamente utilizado numa endoprótese de metal é de mais de 6 N. Numa endoprótese intravascular que utiliza o monofilamento de PLLA, a endoprótese intravascular forma-se como uma estrutura tubular de aproximadamente 5 mm de diâmetro e de 10 a 50 mm de

comprimento. O diâmetro da endoprótese contrai-se até aproximadamente 2 mm para a sua inserção num vaso sanguíneo. Seis meses após a implantação no vaso sanguíneo de uma endoprótese intravascular da formação anterior, se para manter a permeabilidade do vaso sanguíneo se requer uma resistência similar à de uma endoprótese de metal, é necessária uma carga de ruptura não inferior a 6 N. Para conseguir isto, é necessário que a cristalinidade não seja inferior a 25% inclusive para um monofilamento A de 0,3 mm de diâmetro, tal como se mostra claramente na Fig.1.

Um monofilamento de PLLA com capacidade de bioabsorção implanta-se no corpo e, à medida que se descompõe, o grau de cristalização aumenta. Isto é, a parte amorfa descompõe-se em primeiro lugar.

Na figura 2 mostra-se a relação entre a cristalinidade e a carga na formação de cada um dos monofilamentos A, B e C cujos diâmetros mostram-se na figura 1. Isto é, nos monofilamentos A, que têm, cada um, um diâmetro de 0,3 mm, quando se submergiram numa solução salina fisiológica a 37°C durante seis meses, conseguiu-se a cristalinidade de 25% requerida para uma carga de ruptura não inferior a 6 N. No momento de formação dos monofilamentos, a cristalinidade era de aproximadamente 15%.

A partir dos resultados mostrados nas figuras 1 e 2, a supor a espessura máxima possível do monofilamento de PLLA para formar uma endoprótese intravascular das dimensões mencionadas anteriormente, requer-se uma cristalinidade de 15% mínima no momento de formação do monofilamento.

Se se considera a aplicação do fio de polímero biodegradável à endoprótese intravascular, se requer que a PLLA que vai utilizar-se mostre funções físicas superiores.

Portanto, investigou-se o intervalo óptimo de cristalinidade da PLLA no que se refere às funções físicas.

Em vista de que a PLLA é um material estrutural da endoprótese intravascular, podem considerar-se factores tais como o módulo de elasticidade e a resistência (propriedades mecânicas), a facilidade de dobramento e trabalhabilidade (rendimento de expansão/contractão) e a facilidade de arqueamento e flexibilidade (rendimento de colocação).

Destes, o módulo de elasticidade e a resistência (propriedades mecânicas) são os mais cruciais. O módulo de elasticidade e a resistência representam os factores relevantes à força com a que se mantém aberto o vaso sanguíneo pela endoprótese como elemento estrutural. Portanto, o módulo de elasticidade e a resistência são preferivelmente equivalentes ou superiores aos da endoprótese de metal. No caso da endoprótese de metal que utiliza fio de tântalo, com um diâmetro de 126  $\mu\text{m}$ , a resistência à ruptura é de aproximadamente 6 N, enquanto que o módulo de elasticidade é de aproximadamente 50 GPa.

Com o fim de conseguir uma resistência equivalente ou superior à de uma endoprótese de metal, é necessário que a cristalinidade do monofilamento de PLLA no momento de formação não seja inferior a 15%, tal como se explicou anteriormente. Quanto maior é a cristalinidade, maior é a resistência. Desde este ponto de vista, é desejável uma cristalinidade o mais alta possível.

Contudo, se a cristalinidade aumenta, o alongamento à ruptura diminui, isto é, a PLLA torna-se dura e quebradiça.

Das funções físicas mencionadas anteriormente, requer-se a facilidade de dobramento em vista das capacidades de expansão/contracção e colocação. Isto é, requer-se um alongamento à ruptura adequado. Por exemplo, se vai conformar-se um material linear a dar lugar a uma endoprótese, requer-se rendimento de expansão/contracção. Se o material linear rompe-se no procedimento, um material deste tipo é totalmente inútil.

Se se forma uma endoprótese intravascular com um comprimento de 10 a 50 mm e uma espessura de 2 a 5 mm tal como se mencionou anteriormente e se processa como uma estrutura cilíndrica mediante tricotado a dar lugar a uma conformação tubular ou mediante dobramento a dar lugar a uma conformação em zig-zag, o monofilamento empregado como material linear deve poder curvar-se ou dobrar-se sem rachar-se nem romper-se durante o processamento. Com o fim de conseguir isto, embora dependendo do diâmetro do material linear, se se emprega um monofilamento de PLLA com um diâmetro de 0,08 a 0,3 mm com o fim de formar a endoprótese intravascular tal como se descreveu anteriormente, revelou-se durante o procedimento de fabricação de endoprótese que se requer um alongamento à ruptura não inferior a 15% como limite de dobramento ou curvatura.

Além disso, se se investigam as medidas do monofilamento de PLLA tal como se descreveu anteriormente, encontra-se que a capacidade de uma curva ou dobramento está influenciada pelo alongamento à ruptura e o alongamento à ruptura altera com a cristalinidade.

A figura 3 mostra a relação entre a cristalinidade e o alongamento à ruptura de monofilamentos de PLLA A, B e C com diâmetros de 0,30 mm, 0,17 mm e 0,08 mm, respectivamente. Para cada um dos monofilamentos A, B e C, o alongamento à ruptura altera de acordo com a cristalinidade tal como se mostra na figura 3. Portanto, para conseguir um monofilamento de PLLA com um alongamento à ruptura não inferior a 15% para um diâmetro de 0,08 mm, a cristalinidade deve ser de 60% ou menos. Posto que em realidade o monofilamento de PLLA com uma cristalinidade de 60% ou menos realmente era duro e quebradiço, romper-se-ia facilmente e não poderia formar a endoprótese intravascular mencionada anteriormente.

A conformação em secção transversal do monofilamento é arbitrária e pode ser, por exemplo, circular ou elíptica. Contudo, como a taxa de decomposição está afectada pela conformação em secção transversal e de superfície do monofilamento, e é proporcional em relação com a sua área superficial, é necessário ter em conta a espessura do monofilamento, junto com a sua cristalinidade.

Entre outras propriedades requeridas da endoprótese intravascular estão as suas propriedades antitrombóticas. Agora se examinarão as propriedades antitrombóticas da PLLA.

Entre os indícios que indicam as propriedades antitrombóticas de um material, está a capacidade de adesão a trombócitos, obtida mediante a medição com o método de coluna. Quanto maior é a capacidade de adesão a trombócitos de um material em investigação, menores chegam a ser as suas propriedades antitrombóticas, de maneira que o material não é adequado como material de endoprótese.

Se o material de endoprótese é de uma estrutura denominada de microdomínios em que se dispõem alternativamente diferentes propriedades ou materiais, a adesão a trombócitos pode suprimir-se num certo grau. A estrutura de microdomínios é uma estrutura tal em que as propriedades físicas do material diferem nas microunidades. O poliuretano segmentado conhece-se entre os polímeros que mostram estruturalmente propriedades antitrombóticas.

Num material de polímero de alto peso molecular, quanto maior é a cristalinidade, menos provável é que se produza a adesão trombocítica. Contudo, isto não significa que seja desejável uma cristalinidade superior.

A PLLA mencionada anteriormente adopta a estrutura de microdomínios cristalina e amorfa de maneira que, na PLLA, considera-se que a cristalinidade está intimamente relacionada com as propriedades antitrombóticas.

Contudo, na PLLA que tem uma cristalinidade excessivamente alta, notificou-se que os produtos de decomposição em forma de cristais de tipo agulha tendem a produzir inflamação quando se deixam durante um tempo prolongado no corpo. Portanto, evita-se preferivelmente uma cristalinidade excessivamente alta por motivos de segurança.

Para este fim, é necessário que a cristalinidade da PLLA utilizada como material linear para a endoprótese intravascular de acordo com a presente invenção esteja num intervalo de desde 15 até 60% no momento da formação de PLLA.

A seguir no presente documento explica-se a configuração da endoprótese intravascular formada pelo monofilamento de PLLA.

Em primeiro lugar, comenta-se a endoprótese intravascular produzida tricotando o monofilamento mencionado anteriormente.

Posto que a endoprótese intravascular produz-se basicamente tricotando um único fio, é possível formar uma endoprótese intravascular conformada cilíndrica ou tubular que é mais homogênea que um material têxtil tecido obtido mediante o cruzamento da teia e a trama.

Além disso, esta endoprótese intravascular tricotada pode passar através de um vaso sanguíneo serpenteante para alcançar a região alvo mais facilmente que uma endoprótese de metal ou uma endoprótese formada de material têxtil tecido. Isto é, a endoprótese intravascular formada por uma tela tricotada mostra capacidade de avance por qualquer vaso serpenteante e pode implantar-se numa parte dobrada do vaso sanguíneo, e a endoprótese tubular tricotada tem uma marcada força de expansão em que é menos provável que perda a sua forma oca. A endoprótese intravascular tubular tricotada, com um diâmetro de aproximadamente 5 mm, fixa-se por calor mediante tratamento térmico a um diâmetro não maior de aproximadamente 2 mm com o fim de inserir e carregar a endoprótese intravascular tubular tricotada num vaso sanguíneo de diâmetro mais fino no organismo vivo. Este procedimento de fixação por calor mostra-se na figura 4.

Na figura 5 mostra-se de maneira conceitual o procedimento de implantar a endoprótese intravascular fixada por calor mediante o cateter 4 que tem um balão 5 no vaso sanguíneo.

Na figura 6 mostra-se um método alternativo de contrair a endoprótese intravascular tricotada a partir de um

monofilamento de PLLA. A vantagem do método mostrado na figura 6 é que, posto que não se utiliza um tubo formado por um metal ou uma resina resistente ao calor, a endoprótese pode montar-se directamente na parte de formação de balão nas proximidades da extremidade distal do cateter.

Esta endoprótese intravascular 1 é uma endoprótese intravascular formada tricotando um fio de PLLA (monofilamento 2 de PLLA) a dar lugar a uma conformação cilíndrica ou tubular. Esta tela tricotada é superior a uma tela tecida em características de suavidade e retenção de forma em relação com outras classes de telas, tais como uma tela não tecida de tipo feltro ou uma tela tecida formada mediante fios de teia e trama habituais. Esta endoprótese intravascular tricotada fixa-se por calor adicionalmente para mostrar efeitos mais excepcionais nas características de suavidade e retenção de forma.

A endoprótese intravascular 1 tubular, tricotada a partir de fio de PLLA, tem um diâmetro de aproximadamente 4 a 5 mm, e implanta-se num tubo 3 de metal ou resina resistente ao calor com um diâmetro interior de aproximadamente 1 a 3 mm; preferivelmente, 2 mm. Ou fixa-se por calor posteriormente, ou fixa-se por calor durante a sua implantação gradual no tubo 3. Isto produz uma endoprótese intravascular fixada por calor a um diâmetro de aproximadamente 2 mm (veja-se a figura 4).

Se este procedimento de fixação por calor realiza-se quando a endoprótese intravascular tubular tricotada é de diâmetro relativamente maior, ou o elemento tubular fixa-se por calor quando é de um diâmetro reduzido, o filamento, o fio ou o laço na extremidade terminal da tela tricotada mostra bom

rendimento de retenção de forma, de maneira que a fixação por calor permite não só características de retenção de forma, senão que também minimiza a tensão que aplicaria de outro modo a endoprótese intravascular à parede interior do vaso sanguíneo do organismo vivo.

O material linear, utilizado para tricotar a endoprótese intravascular da presente invenção, pode fazer-se variável na sua conformação em secção transversal mais facilmente que na endoprótese intravascular formada de metal. Isto é, se o filamento produzido mediante fiação é de secção transversal oca ou perfilada, ou se se utiliza um fio de monofilamento ou multifilamento, é possível controlar a afinidade com o organismo vivo ou o seu rendimento de retenção de forma.

Se, vários meses após haver-se descomposto e haver-se absorvido a endoprótese intravascular da presente invenção no tecido do organismo vivo, produz-se reestenose no vaso sanguíneo, pode voltar a implantar-se e carregar-se uma endoprótese intravascular no mesmo sítio no vaso sanguíneo. Isto deve-se a que se utiliza um polímero biodegradável.

Além disso, se uma lâmina fina de uma tela não tecida de tipo feltro, formada do polímero biodegradável, e trabalhada a dar lugar a um elemento de conformação tubular, mostra características de retenção de forma e elasticidade comparáveis com as da endoprótese intravascular tricotada da presente invenção, também pode utilizar-se em lugar do produto tricotado.

A seguir no presente documento explica-se uma endoprótese intravascular 11, obtida dobrando um monofilamento de PLLA a

dar lugar a uma conformação em zig-zag que posteriormente se forma a dar lugar a uma conformação cilíndrica.

Esta endoprótese intravascular 11 inclui uma parte de corpo principal da endoprótese 13, obtida dobrando um monofilamento 12 de PLLA que mostra propriedades de memória de forma a dar lugar a uma conformação em zig-zag, e a formar posteriormente o produto resultante a dar lugar a uma conformação tubular, tal como se mostra na figura 7.

O monofilamento 12 de PLLA enrola-se a dar lugar a uma conformação em espiral, á medida que se dobra a dar lugar a uma conformação em zig-zag para formar conformações em V consecutivas, para completar a parte tubular principal da endoprótese 13, tal como se mostra na figura 8. Neste momento, o monofilamento 12 enrola-se em espiral, a ser um lado da conformação em V 14 uma parte linear curta 14a e a ser o outro lado uma parte linear longa 14b. Ao ter um ângulo  $\theta_1$  de abertura aproximadamente igual das partes 14 dobradas formadas no monofilamento 12, e ao ter comprimentos aproximadamente iguais da parte linear curta 14a e a parte linear longa 14b, os vértices das partes dobradas vizinhas 14 entram em contacto mútuo, tal como se mostra na figura 9. Pelo menos uma parte dos vértices nas partes dobradas vizinhas 14 que entram em contacto mútuo unem-se entre si. O monofilamento 12, que constitui a parte de corpo principal da endoprótese 13, conserva a sua conformação tubular havendo-se unido entre si os vértices das partes dobradas 14, tal como se mostra na figura 9.

As partes dobradas, que têm vértices que entram em contacto mútuo, unem-se a esquentar e fundir as partes de união que

vão a unir-se a uma temperatura não inferior ao ponto de fusão  $T_f$ .

A seguir no presente documento explica-se uma forma de realização em que o monofilamento de PLLA forma-se a dar lugar a uma endoprótese no estado não tricotado não tecido.

Basicamente, esta endoprótese processa-se a envolver um único fio sem tricotar nem tecer ao redor da periferia de um elemento tubular ou cilíndrico para formar um tubo ou cilindro. Contudo, o fio não se enrola simplesmente ao redor da periferia do elemento tubular ou cilíndrico. Especificamente, tal como se mostra nas figuras 10A a 10G, permite-se que o monofilamento 22 de PLLA serpenteie para formar laços para formar uma massa plana do monofilamento 22 de PLLA. Este artigo plano implanta-se então ao redor da superfície periférica do elemento tubular ou cilíndrico para formar uma conformação curvilínea.

A figura 11 mostra um exemplo deste tipo para a endoprótese intravascular 21 na que se forma o fio de PLLA serpenteante a dar lugar a uma conformação tubular. A figura 12 mostra outro caso de uma endoprótese intravascular 21 em que se forma o monofilamento de PLLA a dar lugar a uma endoprótese num estado não tricotado não tecido. Num caso adicional, conforma-se um monofilamento 22 de PLLA em laço num tubo de maneira similar.

#### Aplicabilidade industrial

Tal como fica claro a partir da explicação anterior, a presente invenção pode oferecer um material linear para uma endoprótese intravascular que tem funções físicas superiores e de capacidade de absorção adequada. Mediante o emprego

deste material, é possível proporcionar uma endoprótese intravascular que mostra resistência radial à abertura durante um período predeterminado, após o qual desaparece rapidamente.

07-11-2012

## REIVINDICAÇÕES

1. Endoprótese intravascular formada mediante a conformação de um material polimérico a dar lugar a uma estrutura tubular que tem características de retenção de forma e elasticidade adequadas para a implantação vascular, **caracterizada por** o material polimérico estar formado por um polímero biodegradável de poli-(ácido L-láctico), e por as características de retenção de forma e elasticidade adequadas para a implantação vascular conseguirem-se a fixar a cristalinidade do poli-(ácido L-láctico) a de 15 a 60%, tal como se mede mediante calorimetria diferencial de varredura.

2. Endoprótese, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** após a implantação num vaso sanguíneo, a endoprótese conservar a forma do vaso sanguíneo durante um período de seis meses à medida que se descompõe.

3. Endoprótese, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o peso molecular médio em peso de dito poli-(ácido L-láctico) não ser inferior a 55000.

4. Endoprótese, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o peso molecular médio em peso de dito poli-(ácido L-láctico) ser de 70000 a 400000.

07-11-2012

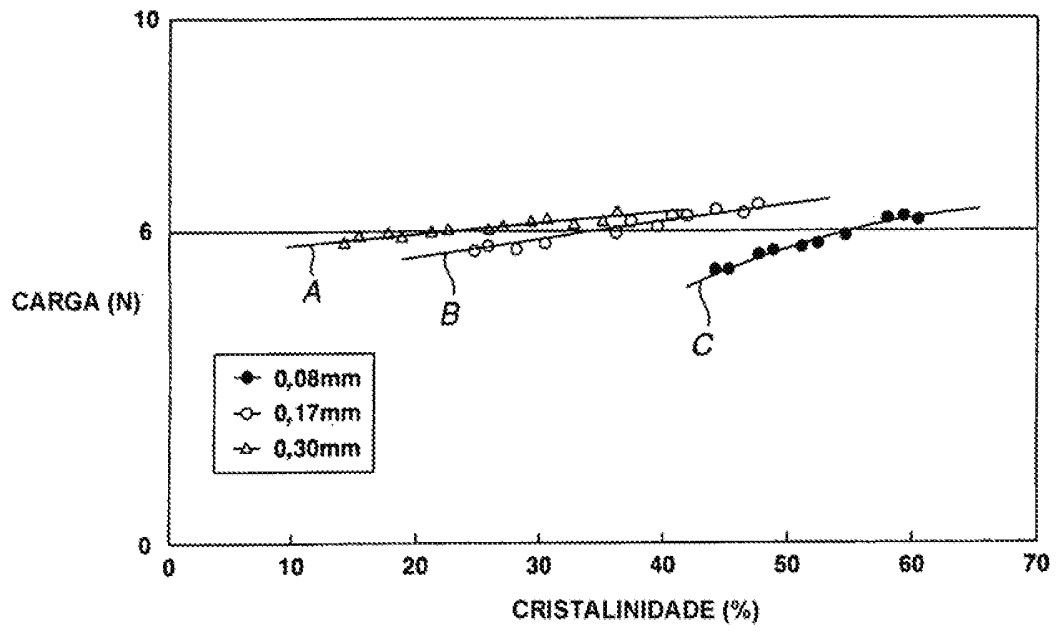


FIG.1

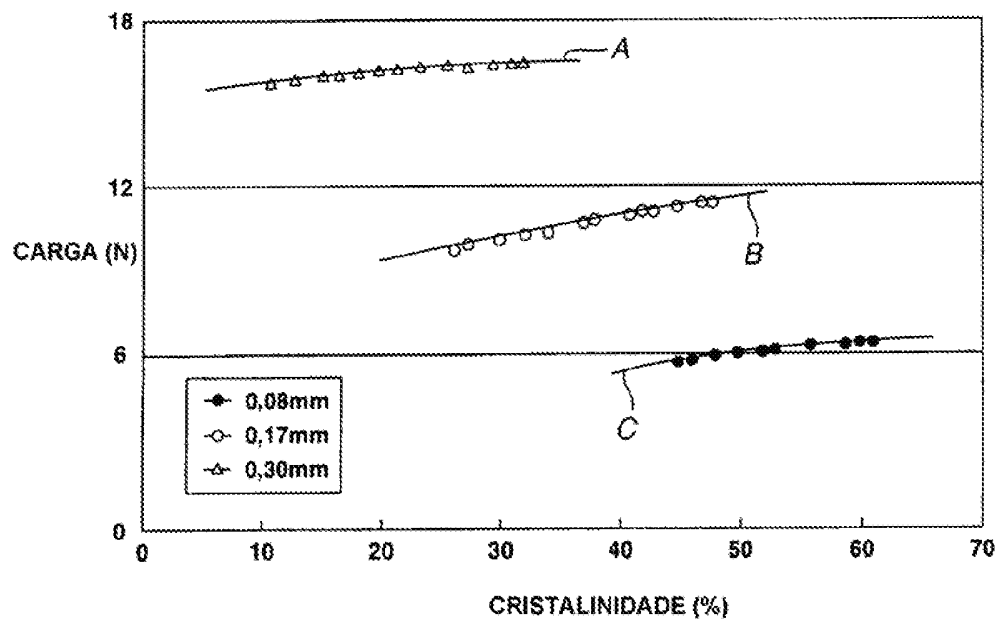


FIG.2

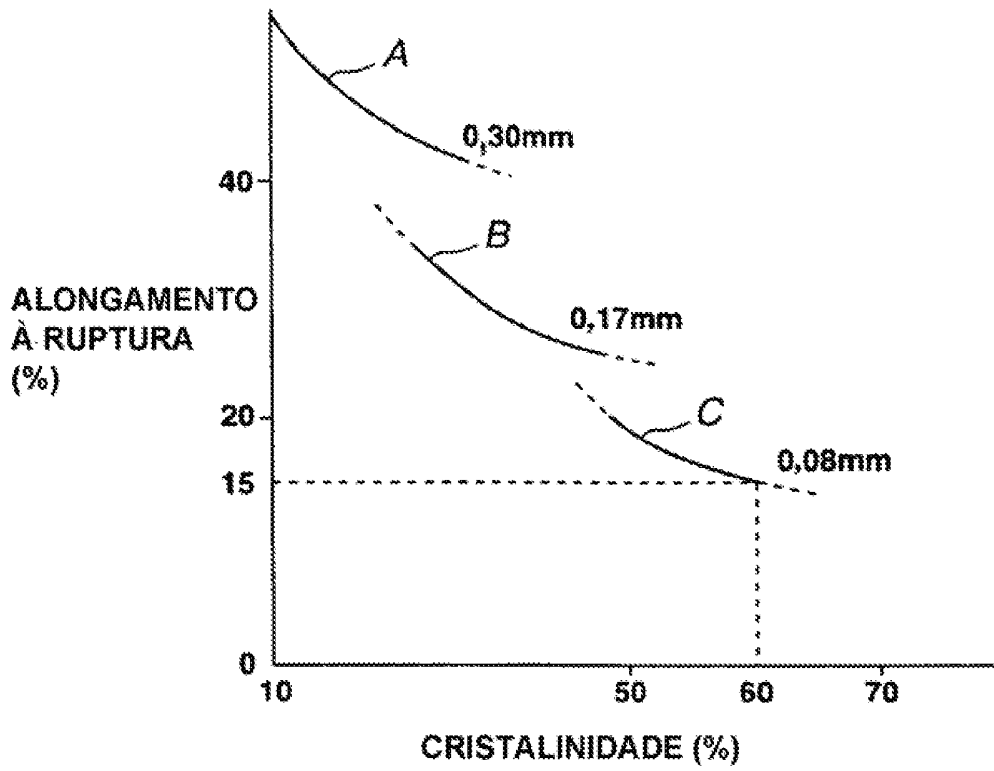


FIG.3



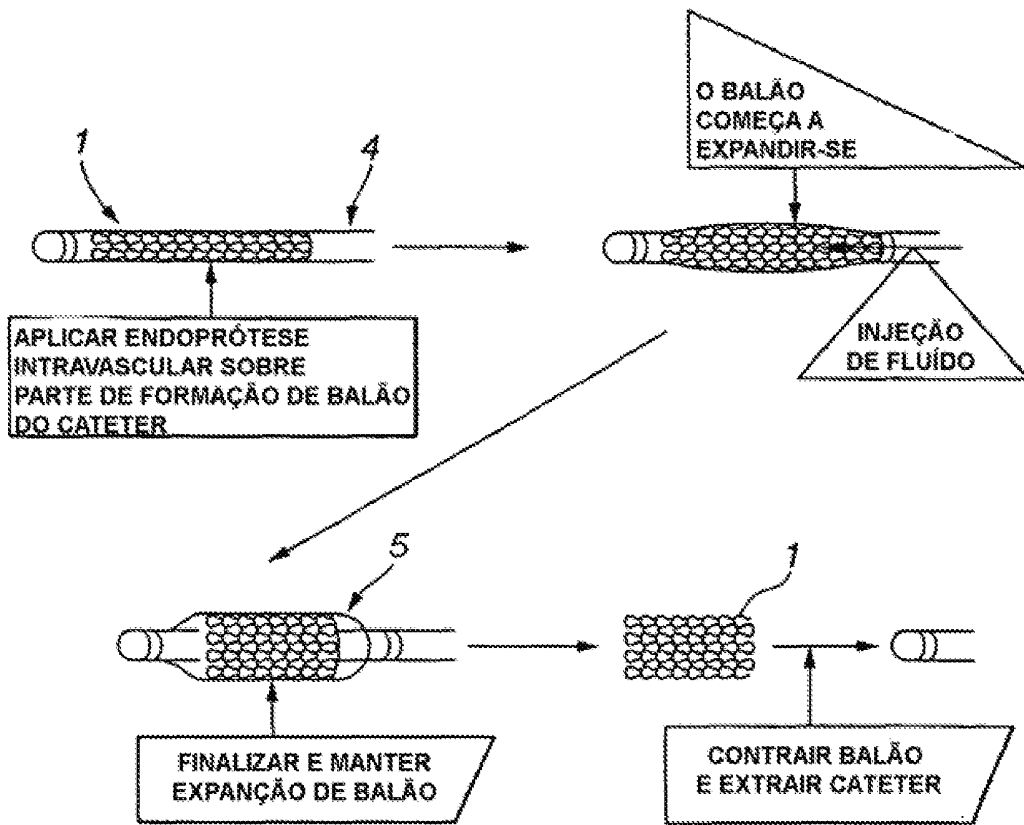


FIG.5

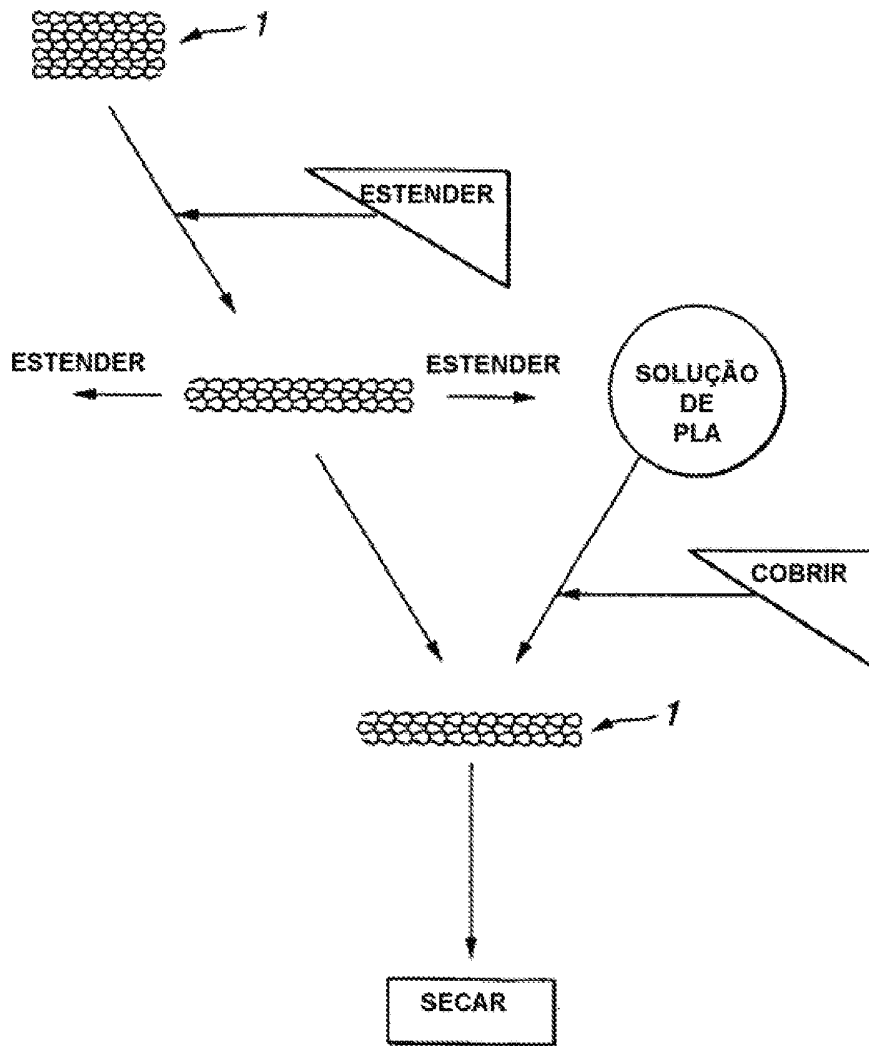


FIG.6

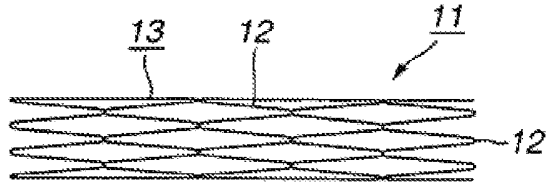


FIG. 7

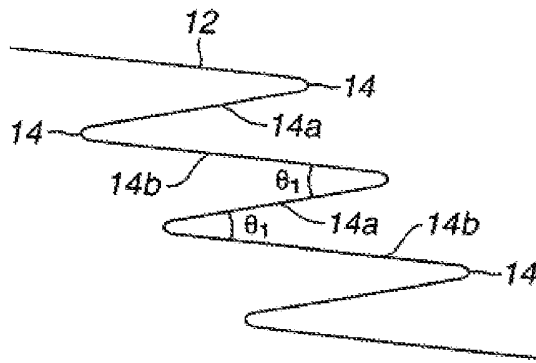


FIG. 8

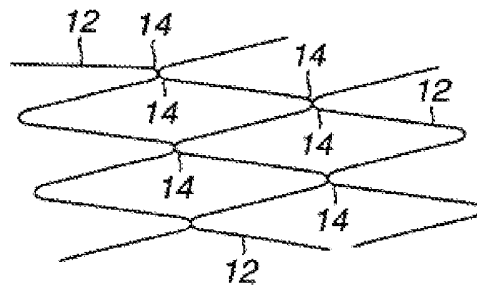
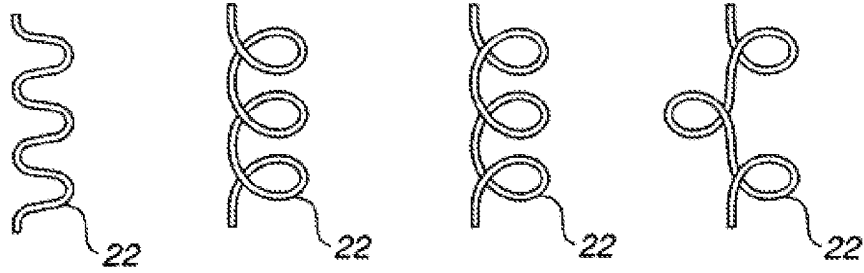
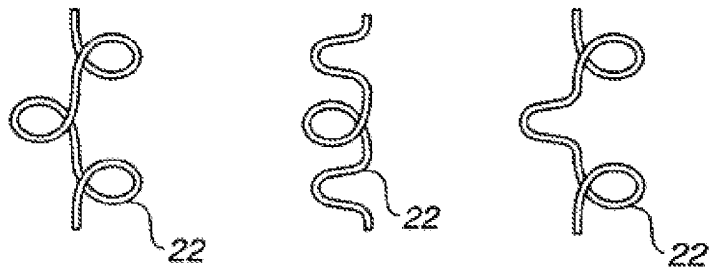


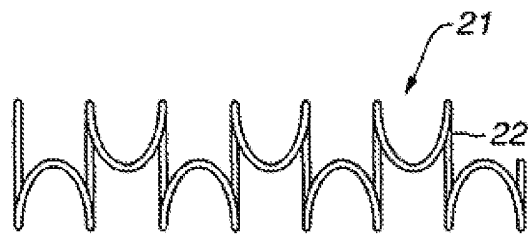
FIG. 9



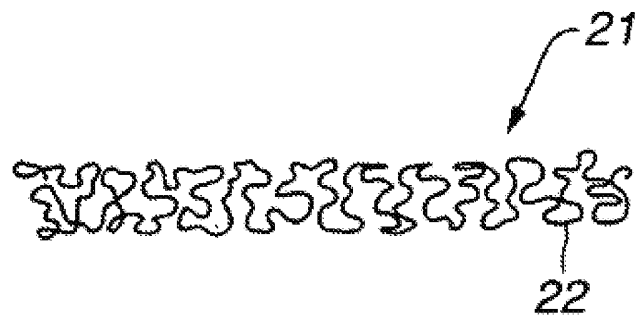
**FIG.10A FIG.10B FIG.10C FIG.10D**



**FIG.10E FIG.10F FIG.10G**



**FIG.11**



**FIG.12**