



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

(11) PI 0711784-1 B1

(22) Data do Depósito: 15/06/2007

(45) Data de Concessão: 10/07/2018



(54) Título: DISPOSITIVO DE EMBOLIZAÇÃO CONSTRUÍDO DE POLÍMERO EXPANSÍVEL E SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61L 31/04; A61L 31/06; A61L 31/14

(30) Prioridade Unionista: 15/06/2006 US 60/814.309

(73) Titular(es): MICROVENTION, INC.

(72) Inventor(es): GREGORY M. CRUISE; MICHAEL J. CONSTANT; TERRANCE TRAN

“DISPOSITIVO DE EMBOLIZAÇÃO CONSTRUÍDO DE POLÍMERO EXPANSÍVEL E SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001]Este pedido reivindica o benefício do pedido de patente provisório US 60/814.309 depositado em 15 de junho de 2006.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002]A presente invenção diz respeito a dispositivos para a oclusão de cavidades de corpo, tal como a embolização de aneurismas vasculares e outras mais, e métodos para construir e usar tais dispositivos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003]A oclusão de cavidades de corpo, vasos sangüíneos, e outro espaço interior por embolização é desejada em diversas situações clínicas. Por exemplo, a oclusão de trompas falopianas para os propósitos de esterilização, e a correção oclusiva de defeitos cardíacos, tais como um forame oval patente, ducto arterioso patente, e apêndice atrial esquerdo e defeitos de septo atrial. A função de um dispositivo de oclusão em tais situações é de bloquear ou inibir substancialmente o fluxo de fluidos corpóreos para dentro ou através da cavidade, lúmen, vaso, espaço, ou defeito para o benefício terapêutico do paciente.

[004]A embolização de vasos sangüíneos também é desejada em diversas situações clínicas. Por exemplo, embolização vascular tem sido usada para controlar hemorragia vascular, para obstruir o fornecimento de sangue aos tumores, e para obstruir aneurismas vasculares, particularmente aneurismas intracranianos. Nos últimos anos, embolização vascular para o tratamento de aneurismas tem recebido muita atenção. Diversas modalidades de tratamento diferentes têm sido mostradas na técnica anterior. Uma abordagem que tem mostrado prometimento é o uso de micromolas trombogênicas. Estas micromolas podem ser feitas de liga(s) de metal biocompatível (tipicamente um material radiopaco tal como platina ou tungstênio) ou

um polímero adequado. Exemplos de micromolas estão revelados nas seguintes patentes: patente US 4.994.069--Ritchart et al.; patente US 5.133.731--Butler et al.; patente US 5.226.911--Chee et al.; patente US 5.312.415--Palermo; patente US 5.382.259--Phelps et al.; patente US 5.382.260--Dormandy, Jr. et al.; patente US 5.476.472--Dormandy, Jr. et al.; patente US 5.578.074--Mirigian; patente US 5.582.619--Ken; patente US 5.624.461--Mariant; patente US 5.645.558--Horton; patente US 5.658.308--Snyder; e patente US 5.718.711--Berenstein et al; todas as quais estão incorporadas por meio desta referência.

[005]Um tipo específico de micromola que tem alcançado um grande sucesso é a Mola Descartável de Guglielmi ("GDC"), descrita na patente US 5.122.136--Guglielmi et al. A GDC emprega uma mola de fio de platina fixada em um fio de entrega de aço inoxidável por meio de uma conexão de solda. Depois de a mola ser colocada dentro de um aneurisma, uma corrente elétrica é aplicada ao fio de entrega, a qual desintegra por eletrólise a junção de solda, separando assim a mola do fio de entrega. A aplicação de corrente também cria uma carga elétrica positiva na mola, a qual atrai células de sangue, plaquetas e fibrinogênio carregados negativamente, aumentando assim a trombogenicidade da mola. Diversas molas de diâmetros e comprimentos diferentes podem ser comprimidas dentro de um aneurisma até que o aneurisma esteja completamente cheio. As molas criam e retêm assim um coágulo sangüíneo dentro do aneurisma, inibindo seu deslocamento e sua fragmentação.

[006]Um desenvolvimento mais recente no campo de dispositivos vaso-oclusivos de micromola é exemplificado na patente US 6.299.619 para Greene, Jr. et al., patente US 6.602.261 para Greene, Jr. et al. e no co-pendente pedido de patente US 10/631.981 para Martinez; todos designados para o requerente da invenção em questão e incorporados neste documento por meio desta referência. Estas patentes revelam dispositivos vaso-oclusivos compreendendo uma micromola com um ou mais elementos expansíveis dispostos sobre a superfície externa da mola. Os ele-

mentos expansíveis podem ser formados de qualquer um de diversos hidrogéis poliméricos expansíveis, ou alternativamente, de polímeros ambientalmente sensíveis que expandem em resposta a uma mudança em um parâmetro ambiental (por exemplo, temperatura ou pH) quando expostos a um ambiente fisiológico, tal como a corrente sanguínea.

[007]Esta invenção é um dispositivo vaso-oclusivo inédito, um elemento expansível inédito e uma combinação dos mesmos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008]A presente invenção diz respeito a dispositivos vaso-oclusivos inéditos compreendendo um elemento transportador, elementos expansíveis inéditos e uma combinação dos mesmos. De uma maneira geral, o elemento expansível compreende um polímero expansível. O elemento transportador pode ser usado para auxiliar a entrega do elemento expansível pelo fornecimento de uma estrutura que, em algumas modalidades, permite acoplamento a um mecanismo de entrega e, em algumas modalidades, aprimora a radiopacidade do dispositivo.

[009]Em uma modalidade, o polímero expansível é um hidrogel polimérico ambientalmente sensível, tal como aquele descrito na patente US 6.878.384, emitida em 12 de abril de 2005 para Cruise et al., incorporada a este pela referência. Em uma outra modalidade, o polímero expansível é um hidrogel inédito compreendido de acrilato de sódio e um derivado de poli(etileno glicol). Em uma outra modalidade, o polímero expansível é um hidrogel compreendendo um derivado de Pluronic®.

[010]Em uma modalidade, o polímero expansível é um hidrogel inédito que tem grupos funcionais ionizáveis e é feito de macrômeros. O hidrogel pode ser responsivo ambientalmente e ter uma resistência ao dobramento não expandido de cerca de 0,1 miligrama a cerca de 85 miligramas. Os macrômeros podem ser não iônicos e/ou insaturados etilenicamente.

[011]Em uma outra modalidade, os macrômeros podem ter um peso molecu-

lar de cerca de 400 a cerca de 35.000, mais preferivelmente de cerca de 5.000 a cerca de 15.000, ainda mais preferivelmente de cerca de 8.500 a cerca de 12.000. Em uma outra modalidade, o hidrogel pode ser feito de poliéteres, poliuretanos, derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos. Em uma outra modalidade, os grupos funcionais ionizáveis podem compreender grupos básicos (por exemplo, aminas, derivados das mesmas, ou combinações das mesmas) ou de grupos ácidos (por exemplo, ácidos carboxílicos, derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos). Se os grupos funcionais ionizáveis compreenderem grupos básicos, os grupos básicos podem ser desprotonados em pHs maiores do que o pKa ou protonados em pHs menores do que o pKa dos grupos básicos. Se os grupos funcionais ionizáveis compreenderem grupos ácidos, os grupos ácidos podem ser protonados em pHs menores do que o pKa ou desprotonados em pHs maiores do que o pKa dos grupos ácidos.

[012]Em uma outra modalidade, os macrômeros podem compreender vinil, acrilato, acrilamida, ou derivados de metacrilato de poli(etileno glicol), ou combinações dos mesmos. Em uma outra modalidade, o macrômero pode compreender poli(etileno glicol) diacrilamida. Em uma outra modalidade, o hidrogel é substancialmente livre, mais preferivelmente livre de acrilamida não ligada.

[013]Em uma outra modalidade, os macrômeros podem ser de ligação cruzada com um composto que contenha pelo menos dois meios insaturados etilenicamente. Exemplos de compostos insaturados etilenicamente incluem N, N'-metilenobisacrilamida, derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos. Em uma outra modalidade, o hidrogel pode ser preparado usando um iniciador de polimerização. Exemplos de iniciadores de polimerização adequados compreendem N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina, persulfato de amônio, azobisisobutironitrila, peróxidos de benzoíla, derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos. O iniciador de polimerização pode ser solúvel em solventes aquosos ou orgânicos. Por exem-

plo, azobisisobutironitrila não é solúvel em água; entretanto, derivados solúveis em água de azobisisobutironitrila, tais como 2,2'-azobis (2-metilpropionamidina) dihidroclorato, estão disponíveis. Em uma outra modalidade, o hidrogel pode ser substancialmente não reabsorvível, não degradável ou ambos, em condições fisiológicas.

[014]Em uma outra modalidade, a invenção compreende um método para preparar um hidrogel responsivo ambientalmente para implantação em um animal. O método inclui combinar pelo menos um, preferivelmente não iônico, macrômero com pelo menos um meio insaturado etilenicamente, pelo menos um macrômero ou monômero tendo pelo menos um grupo funcional ionizável e pelo menos um meio insaturado etilenicamente, pelo menos um iniciador de polimerização e pelo menos um solvente para formar um hidrogel. O solvente pode incluir solventes aquosos ou orgânicos, ou combinações dos mesmos. Em uma outra modalidade, o solvente é água. A seguir, o hidrogel pode ser tratado para preparar um hidrogel responsivo ambientalmente, preferivelmente um que seja responsivo em condições fisiológicas. O(s) grupo(s) funcional(s) ionizável(s) pode(m) ser um grupo ácido (por exemplo, um ácido carboxílico, um derivado do mesmo, ou combinações do mesmo) ou um grupo básico (por exemplo, uma amina, derivados da mesma, ou combinações da mesma). Se o grupo funcional ionizável compreender um grupo ácido, a etapa de tratamento pode compreender incubar o hidrogel em um ambiente ácido para protonar os grupos ácidos. Se o grupo funcional ionizável compreender um grupo básico, a etapa de tratamento pode compreender incubar o hidrogel em um ambiente básico para desprotonar os grupos básicos. Em certas modalidades, é preferível que os grupos ácidos sejam capazes de ser desprotonados ou, de modo oposto, os grupos básicos sejam capazes de ser protonados, depois da implantação em um animal.

[015]Em uma outra modalidade, o macrômero insaturado etilenicamente pode ter um grupo de vinil, acrilato, metacrilato ou acrilamida; incluindo derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos. Em uma outra modalidade, o macrômero

insaturado etilenicamente é baseado em poli(etileno glicol), derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos. Em uma outra modalidade, o macrômero insaturado etilenicamente é poli(etileno glicol) diacrilamida, diacrilato de poli(etileno glicol), dimetacrilato de poli(etileno glicol), derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos. Em uma outra modalidade, o macrômero insaturado etilenicamente é poli(etileno glicol) diacrilamida. O macrômero insaturado etilenicamente pode ser usado em uma concentração de cerca de 5% a cerca de 40% em peso, mais preferivelmente de cerca de 20% a cerca de 30% em peso. O solvente pode ser usado em uma concentração de cerca de 20% a cerca de 80% em peso.

[016]Em uma outra modalidade, a etapa de combinação também inclui acrescentar pelo menos um agente de ligação cruzada compreendendo um composto insaturado etilenicamente. Em certas modalidades da presente invenção, um agente de ligação cruzada pode não ser necessário. Em outras palavras, o hidrogel pode ser preparado usando um macrômero com uma pluralidade de meios insaturados etilenicamente. Em uma outra modalidade, o iniciador de polimerização pode ser um iniciador de polimerização de redução-oxidação. Em uma outra modalidade, o iniciador de polimerização pode ser N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina, persulfato de amônio, azobisisobutironitrila, peróxidos de benzoíla, 2,2'-azobis(2-metilpropionamidina) dihidroclorato, derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos. Em uma outra modalidade, a etapa de combinação inclui adicionalmente acrescentar um agente de porosígeno.

[017]Em uma outra modalidade, o macrômero insaturado etilenicamente inclui poli(etileno glicol) diacrilamida, o macrômero ou monômero ou polímero com pelo menos um grupo ionizável e pelo menos um grupo insaturado etilenicamente inclui acrilato de sódio, o iniciador de polimerização inclui persulfato de amônio e N,N,N',N' tetrametiletilenodiamina e o solvente inclui água.

[018]Em uma outra modalidade, o macrômero insaturado etilenicamente tem

um peso molecular de cerca de 400 a cerca de 35.000 g/mol, mais preferivelmente de cerca de 2.000 a cerca de 25.000 g/mol, ainda mais preferivelmente de cerca de 5.000 a cerca de 15.000 g/mol, ainda mais preferivelmente de cerca de 8.000 a cerca de 12.500 g/mol e ainda mais preferivelmente de cerca de 8.500 a cerca de 12.000 g/mol. Em uma outra modalidade, o hidrogel responsivo ambientalmente é substancialmente não reabsorvível, ou não degradável ou ambos em condições fisiológicas. Em certas modalidades, o hidrogel responsivo ambientalmente pode ser substancialmente livre ou completamente livre de acrilamida não ligada.

[019]Em uma modalidade, o elemento transportador compreende uma mola ou micromola feita de metal, plástico, ou materiais similares. Em uma outra modalidade, o elemento transportador compreende uma trança ou tecido tricotado feito de metal, plástico, ou materiais similares. Em uma outra modalidade, o elemento transportador compreende um tubo plástico ou de metal com múltiplos cortes ou ranhuras efetuadas no tubo.

[020]Em uma modalidade, o elemento expansível é arranjado de uma maneira geral coaxialmente dentro do elemento transportador. Em uma outra modalidade, um elemento resistente ao esticamento é arranjado paralelo ao elemento expansível. Em uma outra modalidade, o elemento resistente ao esticamento é enrolado, ligado, ou torcido em volta do elemento expansível. Em uma outra modalidade, o elemento resistente ao esticamento é posicionado dentro do elemento expansível.

[021]Em uma modalidade, o dispositivo compreendendo o elemento expansível e o elemento transportador é acoplado de forma separável a um sistema de entrega. Em uma outra modalidade, o dispositivo é configurado para entrega ao empurrar ou injetar através de um conduto dentro de um corpo.

[022]Em uma modalidade, o elemento expansível é ambientalmente sensível e apresenta expansão retardada quando exposto aos fluidos corpóreos. Em uma outra modalidade, o elemento expansível expande rapidamente ao entrar em contato

com um fluido corpóreo. Em uma outra modalidade, o elemento expansível compreende uma estrutura porosa ou reticulada que pode formar uma superfície ou suporte para crescimento celular.

[023]Em uma modalidade, o elemento expansível expande para uma dimensão que é maior do que o diâmetro do elemento transportador a fim de fornecer enchimento aprimorado da lesão. Em uma outra modalidade, o elemento expansível expande para uma dimensão igual ou menor do que o diâmetro do elemento transportador para fornecer um suporte para crescimento celular, liberação de agentes terapêuticos tais como farmacêuticos, proteínas, genes, compostos biológicos tais como fibrina ou coisa parecida.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

[024]A figura 1 é uma vista em perspectiva mostrando uma modalidade da presente invenção antes da expansão do elemento expansível.

[025]A figura 2 é uma vista em perspectiva mostrando um dispositivo similar ao da figura 1 em um estado expandido.

[026]A figura 3 é uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa da presente invenção.

[027]A figura 4 é uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa em que o elemento transportador compreende um tubo fenestrado, trança ou tecido tricotado.

[028]A figura 5 é uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa incorporando um elemento resistente ao esticamento se desenvolvendo aproximadamente paralelo ao elemento expansível.

[029]A figura 6 é uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa incorporando um elemento resistente ao esticamento aproximadamente entrelaçado com o elemento expansível.

[030]A figura 7 é uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa

em que o elemento expansível formou um laço ou dobrou para fora do elemento transportador.

[031]A figura 8 é uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa mostrando um dispositivo similar àqueles mostrados na figura 1 e na figura 2, em que o elemento expansível não é expandido para um diâmetro maior do que o elemento transportador.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[032]Tal como usado neste documento, o termo “macrômero” se refere a uma grande molécula contendo pelo menos um local de polimerização ou local de ligação ativo. Macrômeros têm um maior peso molecular do que monômeros. Por exemplo, um monômero de acrilamida tem um peso molecular de cerca de 71,08 g/mol enquanto que um macrômero de poli(etileno glicol) diacrilamida pode ter um peso molecular de cerca de 400 g/mol ou mais. Macrômeros preferidos são não iônicos, isto é, eles são descarregados de pHs de qualquer modo.

[033]Tal como usado neste documento, a expressão “ambientalmente responsivo” se refere a um material (por exemplo, um hidrogel) que é sensível a mudanças no ambiente incluindo mas não se limitando a estas, pH, temperatura e pressão. Muitos dos materiais expansíveis adequados para uso na presente invenção são ambientalmente responsivos em condições fisiológicas.

[034]Tal como usado neste documento, a expressão “não reabsorvível” se refere a um material (por exemplo, um hidrogel) que não pode ser prontamente e/ou de forma substancial degradado e/ou absorvido por tecidos corpóreos.

[035]Tal como usado neste documento, a expressão “não expandido” se refere ao estado no qual um hidrogel está substancialmente não hidratado e, portanto, não expandido.

[036]Tal como usado neste documento, a expressão “insaturado etilenicamente” se refere a uma entidade química (por exemplo, um macrômero, monômero

ou polímero) contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono.

[037]Tal como usado neste documento, a expressão “resistência ao dobramento” se refere à resistência apresentada por uma amostra (por exemplo, um hidrogel não expandido) à medida que ela é deslocada de modo firme e uniforme através de um braço ou palheta fornecendo resistência. O deslocamento máximo do braço ou palheta fornecendo resistência é medido no ponto em que a amostra dobra e libera o braço ou palheta fornecendo resistência. Esse deslocamento máximo é convertido em “resistência” ou “rigidez” ao dobramento usando conversões apropriadas para a máquina, sua calibração e a quantidade de resistência (por exemplo, peso), se alguma, associada com o braço ou palheta fornecendo resistência. Neste documento, as unidades de medida para resistência ao dobramento serão miligramas (mg) e essencialmente é a quantidade de força exigida para dobrar a amostra.

[038]Referindo-se às figuras 1-8, a invenção é um dispositivo compreendendo um elemento expansível 1 e um elemento transportador 2. O elemento expansível 1 pode ser feito de uma variedade de polímeros biocompatíveis adequados. Em uma modalidade, o elemento expansível 1 é feito de um polímero bioabsorvível ou biodegradável tal como aqueles descritos nas patentes US 7.070.607 e 6.684.884, cujas revelações estão incorporadas neste documento por meio desta referência. Em uma outra modalidade, o elemento expansível 1 é feito de um material conformal macio, e mais preferivelmente de um material expansível tal como um hidrogel.

[039]Em uma modalidade, o material formando o elemento expansível 1 é um hidrogel responsivo ambientalmente, tal como aquele descrito na patente US 6.878.384, cuja revelação está incorporada neste documento por meio desta referência. Especificamente, os hidrogéis descritos na patente US 6.878.384 são de um tipo que passa por expansão volumétrica controlada em resposta a mudanças nos tais parâmetros ambientais como pH ou temperatura. Estes hidrogéis são preparados pela formação de uma mistura líquida que contém (a) pelo menos um monôme-

ro e/ou polímero, pelo menos uma parte do qual é sensível a mudanças em um parâmetro ambiental; (b) um agente de ligação cruzada; e (c) um iniciador de polimerização. Se desejado, um porosígeno (por exemplo, NaCl, cristais de gelo ou sacarose) pode ser acrescentado à mistura, e então removido do hidrogel sólido resultante para fornecer um hidrogel com porosidade suficiente para permitir crescimento celular para dentro. A taxa controlada de expansão é fornecida por meio da incorporação de monômeros insaturados etilenicamente com grupos funcionais ionizáveis (por exemplo, aminas, ácidos carboxílicos). Por exemplo, se ácido acrílico for incorporado na rede de ligação cruzada, o hidrogel é incubado em uma solução de pH baixo para protonar os grupos ácidos carboxílicos. Depois de o excesso de solução de pH baixo ser enxaguado e o hidrogel secado, o hidrogel pode ser introduzido em um microcateter enchido com salina em pH fisiológico ou com sangue. O hidrogel não pode expandir até os grupos ácidos carboxílicos desprotonarem. De modo oposto, se um monômero contendo amina for incorporado à rede de ligação cruzada, o hidrogel é incubado em uma solução de pH alto para desprotonar aminas. Depois de o excesso de solução de pH alto ser enxaguado e o hidrogel secado, o hidrogel pode ser introduzido em um microcateter enchido com salina em pH fisiológico ou com sangue. O hidrogel não pode expandir até os grupos de amina protonarem.

[040]Em uma outra modalidade, o material formando o elemento expansível 1 é pode ser um hidrogel responsivo ambientalmente, similar àqueles descritos na patente US 6.878.384; entretanto, um macrômero insaturado etilenicamente, e preferivelmente não iônico, substitui ou aumenta pelo menos um monômero ou polímero. Os requerentes surpreendentemente têm descoberto que hidrogéis preparados de acordo com esta modalidade podem ser mais macios e/ou mais flexíveis em seu estado não expandido do que aqueles preparados de acordo com a patente US 6.878.384. De fato, hidrogéis preparados de acordo com esta modalidade podem ter uma resistência ao dobramento não expandido de cerca de 0,1 mg a cerca de 85

mg, de cerca de 0,1 mg a cerca de 50 mg, de cerca de 0,1 mg a cerca de 25 mg, de cerca de 0,5 mg a cerca de 10 mg, ou de cerca de 0,5 mg a cerca de 5 mg. Os requerentes também têm descoberto que macrômeros insaturados etilenicamente e não iônicos (por exemplo, poli(etileno glicol) e derivados dos mesmos) podem ser usados não somente para preparar um hidrogel não expandido mais macio, mas, em combinação com monômeros ou polímeros contendo grupos ionizáveis, um que também pode ser tratado para ser feito responsivo ambientalmente. O surpreendente aumento na flexibilidade não expandida capacita os hidrogéis para serem, por exemplo, mais facilmente implementados em um animal ou implementados com reduzido ou nenhum dano aos tecidos corpóreos, condutos, cavidades e assim por diante.

[041]Os hidrogéis preparados de macrômeros não iônicos em combinação com monômeros ou polímeros com grupos funcionais ionizáveis ainda são capazes de passar por expansão volumétrica controlada em resposta a mudanças nos parâmetros ambientais. Estes hidrogéis podem ser preparados por combinar na presença de um solvente: (a) pelo menos um macrômero, preferivelmente não iônico, com uma pluralidade de meios insaturados etilenicamente; (b) um macrômero ou polímero ou monômero tendo pelo menos um grupo funcional ionizável e pelo menos um meio insaturado etilenicamente; e (c) um iniciador de polimerização. É digno de nota que, com este tipo de hidrogel, um agente de ligação cruzada pode não ser necessário para ligação cruzada uma vez que, em certas modalidades, os componentes selecionados podem ser suficientes para formar o hidrogel. Tal como descrito anteriormente, um porosígeno pode ser acrescentado à mistura e então removido do hidrogel resultante para fornecer um hidrogel com porosidade suficiente para permitir crescimento celular para dentro.

[042]A taxa controlada de expansão dos hidrogéis contendo macrômero não iônico pode ser fornecida por meio da incorporação de pelo menos um macrômero

ou polímero ou monômero tendo pelo menos um grupo funcional ionizável (por exemplo, amina, ácido carboxílico). Tal como discutido anteriormente, se o grupo funcional for um ácido, o hidrogel é incubado em uma solução de pH baixo para protonar o grupo. Depois de o excesso de solução de pH baixo ser enxaguado e o hidrogel secado, o hidrogel pode ser introduzido em um microcateter, preferivelmente enchido com salina. O hidrogel não pode expandir até o(s) grupo(s) ácido(s) desprotonar(m). De modo oposto, se o grupo funcional for uma amina, o hidrogel é incubado em uma solução de pH alto para desprotonar o grupo. Depois de o excesso de solução de pH alto ser enxaguado e o hidrogel secado, o hidrogel pode ser introduzido em um microcateter, preferivelmente enchido com salina. O hidrogel não pode expandir até a(s) amina(s) protonar(m).

[043]Mais especificamente, em uma modalidade, o hidrogel é preparado pela combinação de pelo menos um macrômero não iônico tendo pelo menos um meio insaturado, pelo menos um macrômero ou monômero ou polímero tendo pelo menos um grupo funcional ionizável e pelo menos um meio insaturado etilenicamente, pelo menos um iniciador de polimerização e um solvente. Opcionalmente, um agente de ligação cruzada insaturado etilenicamente e/ou um porosígeno também podem ser incorporados. Concentrações preferidas dos macrômeros não iônicos no solvente variam de cerca de 5% a cerca de 40% (em peso), mais preferivelmente de cerca de 20% a cerca de 30% (em peso). Um macrômero não iônico preferido é poli(etileno glicol), seus derivados e combinações dos mesmos. Derivados incluem, mas não se limitando a estes, poli(etileno glicol) diacrilamida, diacrilato de poli(etileno glicol) e dimetacrilato de poli(etileno glicol). Poli(etileno glicol) diacrilamida é um derivado preferido de poli(etileno glicol) e tem um peso molecular variando de cerca de 8.500 a cerca de 12.000. O macrômero pode ter menos que 20 locais de polimerização, mais preferivelmente menos que 10 locais de polimerização, mais preferivelmente de cerca de cinco ou menos locais de polimerização, e mais preferivelmente de cerca de

dois a cerca de quatro locais de polimerização. Poli(etileno glicol) diacrilamida tem dois locais de polimerização.

[044]Macrômeros ou polímeros ou monômeros preferidos tendo pelo menos um grupo funcional ionizável incluem, mas não se limitando a estes, compostos tendo meios de ácido carboxílico ou de amino, ou derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos. Acrilato de sódio é um composto contendo grupo funcional ionizável preferido e tem um peso molecular de 94,04 g/mol. Concentrações preferidas do macrômeros ou polímeros ou monômeros ionizáveis no solvente variam de cerca de 5% a cerca de 40% (em peso), mais preferivelmente de cerca de 20% a cerca de 30% (em peso). Pelo menos uma parte, preferivelmente de cerca de 10%-50%, e mais preferivelmente de cerca de 10%-30%, dos macrômeros ou polímeros ou monômeros ionizáveis selecionados deve ser de pH sensível. É preferido que nenhuma acrilamida livre seja usada nos hidrogéis contendo macrômero da presente invenção.

[045]Quando usado, o agente de ligação cruzada pode ser qualquer composto insaturado etilenicamente multifuncional, preferivelmente N, N'-metilenobisacrilamida. Se biodegradação do material de hidrogel for desejada, um agente de ligação cruzada biodegradável pode ser selecionado. As concentrações do agente de ligação cruzada no solvente devem ser menores que cerca de 1% em peso, e preferivelmente menores que cerca de 0,1% (em peso).

[046]Tal como descrito anteriormente, se um solvente for acrescentado, ele pode ser selecionado com base nas solubilidades do(s) macrômero(s) ou monômero(s) ou polímero(s), agente de ligação cruzada, e/ou porosígeno usado. Se uma solução líquida de macrômero ou monômero ou polímero for usada, um solvente pode não ser necessário. Um solvente preferido é água, mas uma variedade de solventes aquosos e orgânicos pode ser usada. Concentrações preferidas do solvente variam de cerca de 20% a cerca de 80% (em peso), mais preferivelmente de cerca

de 50% a cerca de 80% (em peso).

[047]Densidade de ligação cruzada pode ser manipulada por meio de mudanças na concentração de macrômero ou monômero ou polímero, peso molecular de macrômero, concentração de solvente e, quando usado, concentração de agente de ligação cruzada. Tal como descrito anteriormente, o hidrogel pode ser de ligação cruzada por meio de redução-oxidação, radiação e/ou calor. Um tipo preferido de iniciador de polimerização é um que age por meio de redução-oxidação. Iniciadores de polimerização adequados incluem, mas não se limitando a estes, N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina, persulfato de amônio, azobisisobutironitrila, peróxidos de benzoíla, 2,2'-azobis(2-metilpropionamidina) dihidroclorato, derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos. Uma combinação de persulfato de amônio e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina é um iniciador de polimerização preferido para uso nas modalidades da invenção contendo macrômero.

[048]Depois de a polimerização estar completa, os hidrogéis da presente invenção podem ser lavados com água, álcool ou outra(s) solução(s) de lavagem adequada(s) para remover qualquer(s) porosígeno(s), qualquer(s) macrômero(s), monômero(s) residual(s) não reagido(s), e polímero(s) e quaisquer oligômeros não incorporados. Preferivelmente, isto é realizado por lavar inicialmente o hidrogel em água destilada.

[049]Os hidrogéis da presente invenção podem ser feitos responsivos ambientalmente por protonar ou desprotonar os grupos funcionais ionizáveis presentes na rede de hidrogel, tal como discutido anteriormente. Uma vez que o hidrogel tenha sido preparado e, se necessário, lavado, o hidrogel pode ser tratado para tornar o hidrogel responsivo ambientalmente. Para redes de hidrogel onde os grupos funcionais ionizáveis são grupos ácidos carboxílicos, o hidrogel é incubado em uma solução de pH baixo. Os prótons livres na solução protonam os grupos ácidos carboxílicos na rede de hidrogel. A duração e temperatura da incubação e o pH da solução

influenciam a quantidade de controle na taxa de expansão. Em geral, a duração e temperatura da incubação são diretamente proporcionais à quantidade de controle de expansão, enquanto que o pH de solução de incubação é inversamente proporcional a isto.

[050]Tem sido determinado que conteúdo de água de solução de incubação também afeta controle de expansão. Sob este aspecto, conteúdo mais alto de água capacita maior expansão de hidrogel e é pensado para aumentar o número de grupos ácidos carboxílicos de protonação acessível. Uma otimização de conteúdo de água e pH é exigida para controle máximo na taxa de expansão. Controle de expansão, entre outras coisas, tem um efeito no tempo de posicionamento/reposicionamento de dispositivo. Tipicamente, um tempo de posicionamento/reposicionamento de cerca de 0,1 a cerca de 30 minutos é preferido para dispositivos de hidrogel de acordo com a presente invenção.

[051]Depois da incubação, o excesso de solução de tratamento é lavado e o material de hidrogel é secado. Um hidrogel tratado com a solução de pH baixo tem sido observado como secando até em uma menor extensão do que um hidrogel não tratado. Este efeito é desejável uma vez que dispositivos contendo estes hidrogéis podem ser entregues por meio de um microcateter.

[052]Para redes de hidrogel onde os grupos funcionais ionizáveis são grupos de amina, o hidrogel é incubado em uma solução de pH alto. Ao contrário dos grupos funcionais de ácido carboxílico, desprotonação ocorre nos grupos de amina da rede de hidrogel em pH alto. Com exceção do pH de solução de incubação, a incubação é executada de forma similar àquela do ácido carboxílico contendo hidrogéis. Em outras palavras, a duração e temperatura da incubação e o pH da solução são diretamente proporcionais à quantidade de controle de expansão. Depois de a incubação estar concluída, o excesso de solução de tratamento é lavado e o material de hidrogel é secado.

[053]Em uma modalidade preferida, o elemento expansível 1 é um hidrogel expansível compreendido de (a) pelo menos um macrômero ou monômero ou polímero insaturado etilenicamente, preferivelmente não iônico, tendo pelo menos dois grupos capazes de ligação cruzada; (b) pelo menos um monômero e/ou polímero o qual tem pelo menos um grupo capaz de ligação cruzada, e pelo menos um meio que é sensível a mudanças em um parâmetro ambiental; e (c) um iniciador de polimerização. Em algumas modalidades, os monômeros e polímeros podem ser solúveis em água, enquanto que em outras modalidades eles podem ser não solúveis em água. Polímeros adequados para os componentes (a) e (b) incluem poli(etileno glicol), poli(óxido de etileno), poli(vinil álcool), poli(óxido de propileno), poli(propileno glicol), poli(óxido de etileno), copoli(óxido de propileno), poli(vinilpirrolidona), poli(aminoácidos), dextranas, poli(etiloxazolina), polissacarídeos, proteínas, glicosaminoglicanas e carboidratos e derivados dos mesmos. O polímero preferido é poli(etileno glicol) (PEG), especialmente para o componente (a). Alternativamente, polímeros que biodegradam de forma parcial ou completa podem ser utilizados.

[054]Uma modalidade compreende combinar na presença de um solvente (a) cerca de 5% a cerca de 40% de um macrômero ou monômero ou polímero insaturado etilenicamente não iônico; (b) cerca de 5% a cerca de 40% de um monômero ou polímero insaturado etilenicamente com pelo menos um grupo funcional ionizável; e (c) um iniciador de polimerização. Monômeros insaturados etilenicamente ionizáveis adequados incluem ácido acrílico e ácido metacrílico, assim como derivados dos mesmos. Um monômero adequado tendo pelo menos um grupo funcional ionizável é acrilato de sódio. Macrômeros adequados com dois meios insaturados etilenicamente incluem diacrilato de poli(etileno glicol) e poli(etileno glicol) diacrilamida, os quais têm pesos moleculares variando entre 400 e 30.000 g/mol. O uso de macrômeros com uma pluralidade de grupos insaturados etilenicamente permite a eliminação do agente de ligação cruzada, já que as funções de agente de ligação cru-

zadas são executadas pelo polímero multifuncional. Em uma modalidade, o hidrogel compreende, de cerca de 5% a cerca de 40% de acrilato de sódio cerca de 5% a cerca de 40% de poli(etileno glicol) diacrilamida, e a remanescente quantidade de água.

[055]Um hidrogel de acrilato de sódio/poli(etileno glicol) diacrilamida é usado para aprimorar as propriedades mecânicas do hidrogel responsivo ambientalmente descrito anteriormente. Uma vez que um hidrogel de acrilato de sódio/poli(etileno glicol) diacrilamida é mais macio do que um hidrogel de acrilato de sódio/acrilamida (por exemplo, o hidrogel utilizado no Hydrogel Embolic System (HES) feito pela MicroVention, Aliso Viejo, CA), dispositivos incorporando-os podem ser mais flexíveis. Por causa da relativa rigidez do HES, a MicroVention recomenda pré-amolecer o dispositivo pelo encharcamento em fluido quente ou fervura do implante. Além do mais, dispositivos feitos de acrilamida são relativamente retos antes do pré-amolecimento porque a rigidez do hidrogel baseado em acrilamida impede que o elemento transportador (para o HES, uma micromola) assuma a sua configuração secundária. Dispositivos feitos de um hidrogel de acrilato de sódio/poli(etileno glicol) diacrilamida podem não exigir técnicas de pré-amolecimento tais como encharcamento em fluido quente tal como salina ou sangue ou exposição ao vapor a fim de se transformar em um conjunto de temperatura elevada de configuração secundária no elemento transportador 2 ou em um elemento transportador similar. Assim, nas modalidades compreendendo, por exemplo, acrilato de sódio e poli(etileno glicol) diacrilamida, um comprimento substancialmente contínuo de hidrogel disposto dentro do lúmen 3 do elemento transportador 2 tal como mostrado, por exemplo, na figura 1 ou em um elemento transportador tal como aquele mostrado no pedido 10/631.981 de Martinez ou no 6.602.261 de Greene, se transformará na configuração secundária pré-formada no elemento transportador sem pré-tratamento (por exemplo, exposição ao vapor, fluido ou sangue). Isto torna o dispositivo mais fácil

para usar porque permite eliminação da etapa de pré-tratamento e o dispositivo pode ficar mais seguro quando implementado dentro do paciente porque um dispositivo mais macio é menos provável de causar dano à lesão.

Exemplo

[056] 3 g de acrilamida, 1,7 g de ácido acrílico, 9 mg de bisacrilamida, 50 mg de N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina, 15 mg de persulfato de amônio e 15,9 g de água foram combinados e polimerizados em um tubo de 0,020 polegada (0,508 milímetro). O polímero no tubo foi removido da tubulação para preparar o Hidrogel 1 de acordo com a patente US 6.878.384.

[057] 4,6 g de poli(etileno glicol) diacrilamida, 3,3 g de acrilato de sódio, 100 mg de N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina, 25 mg de persulfato de amônio e 15,9 g de água foram combinados e polimerizados em um tubo de 0,020 polegada (0,508 milímetro). O polímero no tubo foi removido da tubulação para preparar o Hidrogel 2, de acordo com uma modalidade de hidrogel contendo macrômero da presente invenção.

[058] Um hidrogel idêntico ao Hidrogel 2 foi preparado; entretanto, ele foi tratado em ácido adicionalmente de acordo com a presente invenção para preparar o Hidrogel 2 Ácido.

[059] Uma micromola grande de platina tem um diâmetro externo de 0,014 polegada (0,355 milímetro) e um fio de 0,0025 polegada (0,063 milímetro). Uma micromola pequena de platina tem um diâmetro externo de 0,010 polegada (0,254 milímetro) e um fio de 0,002 polegada (0,050 milímetro).

[060] A resistência ao dobramento da amostra de hidrogel não expandido e a resistência ao dobramento das micromolas foram obtidas usando um medidor de rigidez de amostra tubular Gurley 4171 ET com um contrapeso de 5 gramas fixado à sua palheta de medição. O comprimento de amostra foi de 1 polegada (25,4 milímetros). A resistência média medida e desvio padrão de cinco réplicas de cada uma

estão resumidos na tabela seguinte.

AMOSTRA	RESISTÊNCIA MEDIDA, miligramas
Hidrogel 1	88 ± 13
Hidrogel 2	23 ± 1
Hidrogel 2 Ácido	1 ± 0
Mola Grande de Platina	5 ± 1
Mola Pequena de Platina	2 ± 1

[061] Os resultados mostram a grande diferença em relação à rigidez entre a primeira de geração Hidrogel 1 (HES), a segunda geração de Hidrogel 2 contendo macrômero, a segunda geração de Hidrogel 2 contendo macrômero que foi tratada com ácido, e as micromolas. O Hidrogel 1 é quase 20 vezes mais rijo do que uma micromola grande de platina enquanto que o Hidrogel 2 é menos do que 5 vezes mais rijo do que uma micromola grande de platina. O Hidrogel 2 tratado com ácido é menos rígido do que uma micromola grande de platina e cerca de tão rígido quanto uma micromola pequena de platina. Os versados na técnica perceberão que hidrogéis não expandidos muito mais flexíveis contendo macrômero são fornecidos pelos métodos e materiais revelados na presente invenção. Quando usado em um dispositivo médico, estes hidrogéis podem resultar em um dispositivo médico mais flexível igualmente.

[062] Em uma outra modalidade, monômeros são usados para transmitir meios para o elemento expansível 1 que são adequados para acoplar compostos bioativos, por exemplo, agentes antiinflamatórios tais como corticosteróides (por exemplo, prednisana e dexametasona); ou vasodilatadores tais como óxido nítrico ou hidralazina; ou agentes antitrombóticos tais como aspirina e heparina; ou outros compostos terapêuticos, proteínas tais como proteínas adesivas de mexilhão (MAPs), aminoácidos tais como 3-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina (DOPA), genes, ou material celular; ver a patente US 5.658.308, WO 99/65401, Polymer Preprints 2001,42(2), 147 Synthesis and Characterization of Self-Assembling Block Copolymers Containing Adhesive Moieties de Kui Hwang et. al., e WO 00/27445; cujas revelações estão incorporadas por meio desta referência. Exemplos de meios para

incorporação em materiais de hidrogel incluem, mas não se limitando a estes, grupos de hidroxila, aminas e ácidos carboxílicos.

[063]Em uma outra modalidade, o elemento expansível 1 pode ser tornado radiopaco pela incorporação de monômeros e/ou polímeros contendo, por exemplo, iodo, ou pela incorporação de metais radiopacos tais como tântalo e platina.

[064]Em algumas modalidades, o elemento transportador 2 é uma estrutura alongada flexível. Configurações adequadas para o elemento transportador 2 incluem molas helicoidais, tranças e tubos com fendas ou cortados em espiral. O elemento transportador 2 pode ser feito de qualquer metal ou polímero biocompatível adequado tal como platina, tungstênio, PET, PEEK, Teflon, Nitinol, Náilon, aço e outros mais. O elemento transportador pode ser transformado em uma configuração secundária tal como espiral, caixa, esfera, anéis planos, forma de J, forma de S ou outra forma complexa conhecida na técnica. Exemplos de formas apropriadas estão revelados em Horton 5.766.219; Schaefer, pedido 10/043.947; e Wallace 6.860.893; todos incorporados com este pela referência.

[065]Tal como descrito anteriormente, algumas modalidades da presente invenção podem compreender polímeros que são suficientemente macios e flexíveis, em que um comprimento substancialmente contínuo do elemento expansível 1 se transformará em uma configuração secundária similar à configuração originalmente estabelecida para o elemento transportador 2 sem pré-amolecer o dispositivo ou expô-lo ao sangue, fluido ou vapor.

[066]Em algumas modalidades, o elemento transportador 2 incorpora pelo menos uma folga 7 que é dimensionada para permitir ao elemento expansível 1 expandir através da folga (uma modalidade desta configuração está mostrada nas figuras 1-2). Em outras modalidades, o elemento transportador 2 incorpora pelo menos uma folga 7 que permite ao elemento expansível 1 ser exposto aos fluidos corpóreos, mas o elemento expansível 1 não expande necessariamente através da folga

(uma modalidade desta configuração está mostrada na figura 8). Em outras modalidades, nenhuma folga substancial é incorporada ao elemento transportador 2. Em vez disto, é permitido que fluido se infiltre através das extremidades do dispositivo ou é injetado através de um lúmen dentro do sistema de entrega e o elemento expansível 1 expande e força seu caminho através do elemento transportador 2.

[067]Em uma modalidade mostrada na figura 1, o elemento expansível 1 compreende um hidrogel expansível baseado em acrilamida ou poli(etileno glicol). O elemento transportador 2 compreende uma mola. Pelo menos uma folga 7 é formada no elemento transportador 2. O elemento expansível 1 é disposto dentro do lúmen 3 definido pelo elemento transportador 2 em uma configuração de uma maneira geral coaxial. Uma ponta 4 é formada na extremidade distal do dispositivo 11 por meio de, por exemplo, laser, solda, adesivo ou fusão do material de hidrogel propriamente dito. O elemento expansível 1 pode se estender continuamente da extremidade proximal para a extremidade distal, ou ele pode se estender por uma parte do dispositivo e então terminar antes de alcançar a extremidade distal ou proximal, ou ambas.

[068]Como um exemplo, em uma modalidade o dispositivo é dimensionado para tratar um aneurisma cerebral. Os versados na técnica perceberão que as dimensões usadas neste exemplo podem ser escaladas novamente para tratar lesões maiores ou menores. Nesta modalidade, o elemento expansível 1 é de cerca de 0,001"-0,030" (0,0025 mm - 0,762 mm) antes da expansão e de cerca de 0,002"-0,25" (0,051 mm - 6,35 mm) depois da expansão. O elemento expansível é, por exemplo, aproximadamente 5%-30% de acrilato de sódio, 10%-30% de poli(etileno glicol) diacrilamida com um peso molecular variando entre 400 e 30.000 g/mol, e o restante de água. Os versados na técnica perceberão que a taxa de expansão pode ser controlada pela mudança das quantidades relativas de acrilato de sódio, PEG diacrilamida e água. O elemento transportador 2 nesta modalidade é uma micromola na faixa de cerca de 0,005"-0,035" (0,127 mm - 0,889 mm) em diâmetro. Em uma

modalidade alternativa, o diâmetro de micromola tem uma faixa de 0,008"-0,016" (0,203 mm - 0,406 mm). A micromola pode ter um fio na faixa de 0,0005"-0,01" (0,012 mm - 0,254 mm). Em uma modalidade alternativa, a faixa de fio é 0,00075"-0,004" (0,019 mm - 0,101 mm). O implante 11 compreende pelo menos uma folga 7 variando de 0,5 fio (0,00025") (0,006 mm) de comprimento a 20 fios (0,2") (5,08 mm) de comprimento. Em uma modalidade alternativa, a faixa de folga é entre aproximadamente 0,00025" (0,006 mm) a 0,005" (0,127 mm). Em uma modalidade preferida, a micromola tem um diâmetro de 0,012" (0,304 mm) e um fio de 0,002" (0,051 mm), com uma folga 7 de 0,0013" (0,033 mm). Um acoplador 13 é colocado perto da extremidade proximal para permitir que o implante 11 seja acoplado de forma separável a um sistema de entrega ou empurrado ou injetado através de um cateter. Exemplos de sistemas de entrega são encontrados no pedido co-pendente 11/212.830 para Fitz, US6.425.893 para Guglielmi, US4.994.069 para Ritchart, US6.063.100 para Diaz, e US5.690.666 para Berenstein; cujas revelações estão incorporadas por meio desta referência.

[069] Nesta modalidade, o implante 11 é construído pela formulação e mistura do material de hidrogel tal como descrito anteriormente a fim de formar o elemento expansível 1. O elemento transportador 2 é enrolado em volta em uma forma helicoidal ou complexa, e então estabelecido aquecimento por técnicas conhecidas na técnica para formar um diâmetro secundário variando de 0,5 mm a 30 mm e um comprimento variando de 5 mm a 100 cm. Depois do processamento, lavagem e tratamento ácido opcional, o elemento expansível 1 é enfiado através do lúmen 3 do elemento transportador 2. A extremidade distal do elemento expansível 1 é então ligada, por exemplo, pela formação de um nó, à extremidade distal do elemento transportador 2. Adesivo, tal como adesivo ou epóxi curável UV, pode ser usado para aprimorar adicionalmente a união entre o elemento expansível 1 e o elemento transportador 2 e para formar a ponta distal 4. Alternativamente, a ponta pode ser forma-

da por meio de, por exemplo, uma solda a laser ou esfera de solda.

[070]Em algumas modalidades, dependendo do tamanho da folga 7 e da taxa de expansão, os laços ou dobras 12 podem se formar tal como mostrado na figura 7 à medida que o elemento expansível 1 se expande. Embora o laço ou dobra 12 não possa afetar a funcionalidade do dispositivo, em algumas modalidades é desejável impedir que o laço ou dobra 12 se forme. Isto pode ser feito pelo esticamento do elemento expansível 1 antes de colocá-lo dentro do elemento transportador 2 ou depois da extremidade distal do elemento expansível 1 ser presa ao elemento transportador 2. Por exemplo, uma vez que a extremidade distal do elemento expansível 1 é presa ao elemento transportador 2, o elemento expansível 1 é esticado para um comprimento final entre 101% a 1.000% do seu comprimento inicial (por exemplo, se o comprimento inicial for 1" (25,4 mm), o elemento expansível é esticado para 1,01"-10,0" (25,65 mm - 254 mm)) ou para um comprimento suficiente para impedir que laços se formem no elemento expansível 1 depois da expansão. Por exemplo, na modalidade de tratamento de aneurisma cerebral descrita anteriormente, o elemento expansível 1 é esticado para um comprimento final, o qual é aproximadamente 125%-600% do comprimento inicial. Em uma modalidade alternativa, o elemento expansível 1 é esticado para um comprimento final, o qual é aproximadamente 125%-300% do comprimento inicial. Em uma modalidade preferida o elemento expansível é esticado para um comprimento final que é aproximadamente 267% do seu comprimento inicial. Depois do esticamento, o elemento expansível 1 pode ser aparado para casar com o comprimento do elemento transportador 2 e então unido perto da extremidade proximal do elemento transportador 2 por meio de, por exemplo, amarração de um nó, união por adesivo, ou outras práticas conhecidas na técnica.

[071]Uma vez que o implante 11 tenha sido construído, ele é fixado a um sistema de entrega descrito anteriormente por meio de métodos conhecidos na técnica.

O dispositivo também pode ser exposto, por exemplo, a feixe de elétrons ou radiação gama para ligar de forma cruzada o elemento expansível 1 e para controlar a sua expansão. Isto está descrito na patente US 6.537.569 que é designada para o requerente deste pedido e incorporada com este pela referência.

[072]Anteriormente, as dimensões secundárias de dispositivos anteriores (por exemplo, HES) são de uma maneira geral dimensionadas para uma dimensão de 1-2 mm menor do que a dimensão (isto é, volume) do local de tratamento por causa da relativa rigidez destes dispositivos. A flexibilidade aumentada e projeto global do implante 11 da presente invenção permitem que a forma secundária do implante 11 seja dimensionada para uma dimensão de aproximadamente o mesmo tamanho do local de tratamento, ou mesmo um pouco maior. Este dimensionamento minimiza adicionalmente o risco do implante se deslocar ou deslizar para fora do local de tratamento.

[073]Dispositivos de implante anteriores, tais como o dispositivo HES, provêm atualmente o usuário com cerca de 5 minutos de tempo de reposicionamento. Entretanto, o implante 11 da presente invenção aumenta o valor do tempo de reposicionamento. Em algumas modalidades, o tempo de reposicionamento durante um procedimento pode ser aumentado para cerca de 30 minutos. Neste aspecto, o usuário é provido com um maior tempo de reposicionamento para melhor alcançar uma configuração de implante desejada.

[074]A figura 2 mostra um implante 11 similar àquele mostrado na figura 1 depois de o elemento expansível 1 ter expandido através da folga 7 para uma dimensão maior do que a do elemento transportador 2.

[075]A figura 3 mostra um implante 11 em que múltiplos elementos expansíveis 1 se desenvolvem um pouco paralelos um com o outro através do elemento transportador 2. Em uma modalidade, esta configuração é construída ao prender um único elemento expansível 1 em volta da ponta 4 do implante 11 e amarrar ambas as

extremidades do elemento expansível 1 à extremidade proximal do elemento transportador 2. Em uma outra modalidade, múltiplos cordões do elemento expansível 1 podem ser unidos ao longo do comprimento do elemento transportador 2. A construção destas modalidades também pode compreender esticar o elemento expansível 1 tal como descrito anteriormente e/ou formar folgas no elemento transportador 2.

[076]A figura 4 mostra uma modalidade em que o implante 11 compreende um elemento transportador não de mola 2. Em uma modalidade, o elemento transportador 2 é formado pelo corte de um tubo ou lâmina de plástico tal como poliimida, náilon, poliéster, ácido poliglicólico, ácido polilático, PEEK, Teflon, fibra de carbono ou carbono pirolítico, silicone, ou outros polímeros conhecidos na técnica com, por exemplo, uma lâmina de corte, laser, ou jato de água a fim de formar fendas, furos, ou outras perfurações através das quais o elemento expansível 1 pode ficar em contato com fluidos corpóreos. O plástico nesta modalidade também pode compreender um agente radiopaco tal como pó de tungstênio, iodo, ou sulfato de bário. Em uma outra modalidade, o elemento transportador 2 é formado pelo corte de um tubo ou lâmina de metal tal como platina, aço, tungstênio, Nitinol, tântalo, titânio, liga cromo-cobalto, ou coisa parecida com, por exemplo, corrosão ácida, laser, jato de água, ou outras práticas conhecidas na técnica. Em uma outra modalidade, o elemento transportador 2 é formado ao trançar, tricotar, ou enrolar fibras metálicas ou plásticas a fim de formar perfurações.

[077]A figura 5 mostra um implante 11 compreendendo um elemento transportador 2, um elemento expansível 1 e um elemento resistente ao esticamento 10. O elemento resistente ao esticamento 10 é usado para impedir que o elemento transportador 2 estique ou se desenrole durante entrega e reposicionamento. O elemento resistente ao esticamento 10 pode ser feito de uma variedade de fibras metálicas ou plásticas tais como aço, Nitinol, PET, PEEK, Náilon, Teflon, polietileno, poliolefino, elastômero poliolefinico, polipropileno, ácido polilático, ácido poliglicólico e

vários outros materiais de sutura conhecidos na técnica. A construção do implante 11 pode ser pela fixação das extremidades do elemento resistente ao esticamento 10 às extremidades do elemento transportador 2 tal como descrito pela US6.013.084 para Ken e US5. 217.484 para Marks, ambas incorporadas com este pela referência. Alternativamente, a extremidade distal do elemento resistente ao esticamento 10 pode ser fixada perto da extremidade distal do elemento transportador 2 e a extremidade proximal do elemento resistente ao esticamento 10 fixada ao sistema de entrega, tal como descrito no pedido co-pendente 11/ 212.830 para Fitz.

[078]A figura 6 é uma modalidade alternativa compreendendo um elemento resistente ao esticamento 10 enrolado em volta, ligado ou entrelaçado com o elemento expansível 1. Isto pode ocorrer sobre o comprimento do elemento expansível 1, ou o enrolamento ou amarração pode ser somente em uma área para facilitar união do elemento expansível 1 ao elemento transportador 2 pelo uso do elemento resistente ao esticamento 10 como um elemento de união.

[079]A figura 7 mostra um laço ou dobra 12 do elemento expansível 1 se estendendo para fora do elemento transportador 2. Em algumas modalidades, pode ser desejável evitar esta condição ao esticar, por exemplo, o elemento expansível 1 tal como descrito anteriormente. Isto seria feito, por exemplo, em modalidades configuradas para entrega através de um pequeno microcateter para impedir que o implante 11 se torne emperrado no microcateter durante a entrega. Em outras modalidades, afrouxamento pode ser acrescentado ao elemento expansível 1 de maneira que o laço ou dobra seria pré-formado no implante 11. Isto seria feito em modalidades onde, por exemplo, uma grande quantidade de enchimento volumétrico fosse necessária porque os laços ou dobras tenderiam a aumentar o comprimento total do elemento expansível 1.

[080]A figura 8 mostra uma modalidade em que o elemento expansível 1 é configurado para expandir para uma dimensão maior do que a sua dimensão inicial,

mas menor do que a dimensão externa do elemento transportador 2. Isto pode ser feito pelo ajuste da razão de, por exemplo, PEG diacrilamida para acrilato de sódio nas modalidades em que o elemento expansível 1 compreende um hidrogel. Alternativamente, uma dose relativamente alta de radiação pode ser usada para ligar de forma cruzada o elemento expansível 1, limitando assim a sua expansão. Modalidades tais como a mostrada na figura 8 são desejáveis quando pequeno enchimento volumétrico é necessário e é desejável ter um substrato para crescimento e proliferação de tecido que o elemento expansível 1 fornece. Em uma modalidade usada para tratar aneurismas cerebrais, esta configuração seria usada como uma mola final ou de “terminação”, ou em dispositivos dimensionados para tratar pequenos aneurismas (abaixo de 10 mm de diâmetro), ou como uma primeira “estrutura” ou mola 3-D colocada. Em uma modalidade, o elemento expansível 1 compreende um hidrogel incorporando um porosígeno tal como descrito anteriormente para fornecer uma matriz reticulada para estimular crescimento de célula e cicatrização. Incorporar, por exemplo, hormônios ou proteínas de crescimento ao elemento expansível 1 tal como descrito anteriormente pode aprimorar adicionalmente a capacidade do implante 11 para eliciar uma resposta biológica.

[081]Em uma modalidade da invenção um dispositivo vaso-oclusivo compreende um elemento de polímero expansível tendo uma superfície externa, um elemento transportador que cobre pelo menos uma parte da superfície externa do elemento de polímero expansível, e em que nenhum transportador é disposto dentro da superfície externa do elemento expansível.

[082]Em uma outra modalidade, um dispositivo vaso-oclusivo compreende uma mola tendo um lúmen e um polímero de hidrogel tendo uma superfície externa em que o polímero de hidrogel é disposto dentro do lúmen da mola e em que o polímero de hidrogel não contém uma mola dentro da superfície externa do polímero de hidrogel.

[083]Em uma outra modalidade, um dispositivo vaso-oclusivo compreende um elemento transportador formado em uma configuração secundária e um elemento expansível, em que o elemento expansível é feito de um polímero formulado para ter suficiente maciez em que o elemento expansível tomará substancialmente a forma da configuração secundária formada no elemento transportador sem pré-tratamento.

[084]Em uma outra modalidade, um dispositivo vaso-oclusivo compreende um elemento transportador formado em uma configuração secundária e um comprimento substancialmente contínuo de hidrogel, em que o dispositivo tomará substancialmente a forma da configuração secundária formada no elemento transportador sem pré-tratamento.

[085]Em uma outra modalidade, um dispositivo vaso-oclusivo compreende uma micromola tendo um lúmen interno e um elemento expansível disposto dentro do lúmen interno. Nesta modalidade o elemento expansível compreende um hidrogel selecionado do grupo consistindo de acrilamida, poli(etileno glicol), Pluronic, e poli(óxido de propileno).

[086]Em uma outra modalidade, um dispositivo vaso-oclusivo compreende uma mola e um polímero de hidrogel disposto pelo menos parcialmente dentro da mola em que o hidrogel tem um comprimento inicial e em que o polímero de hidrogel é esticado para um segundo comprimento que é maior do que o comprimento inicial.

[087]Em uma outra modalidade, um dispositivo vaso-oclusivo compreende um elemento expansível e um elemento transportador definindo um lúmen interno, em que o elemento expansível é disposto dentro do lúmen interno do elemento transportador e em que o elemento expansível é esticado para um comprimento suficiente para impedir que um laço do elemento expansível se estenda através do elemento transportador.

[088]A invenção revelada neste documento também inclui um método de fa-

bricar um dispositivo médico. O método compreende fornecer um elemento transportador tendo um lúmen interno e um elemento expansível, inserir o elemento expansível no lúmen interno do elemento transportador e esticar o elemento expansível.

[089]Em uma outra modalidade, um dispositivo vaso-oclusivo compreende um elemento expansível encapsulado por um elemento transportador, em que o dito elemento expansível é compreendido substancialmente de forma total e uniforme de material tendo uma propriedade expansível.

[090]Em uma outra modalidade, um dispositivo vaso-oclusivo compreende um elemento transportador e um elemento expansível em que o elemento transportador tem uma forma secundária que é diferente da sua forma primária e em que o elemento expansível é suficientemente flexível em um estado não tratado normal para se amoldar à forma secundária do transportador.

[091]Em uma outra modalidade, um dispositivo vaso-oclusivo inclui um transportador e um elemento expansível em que o elemento expansível é fixado ao transportador em um modo de tal maneira que o elemento expansível fica em um estado esticado ao longo do transportador.

[092]Em uma outra modalidade, um dispositivo vaso-oclusivo inclui um transportador tendo uma pluralidade de folgas ao longo do transportador e um elemento expansível posicionado ao longo de um lado de dentro do envoltório do transportador e em que a expansão do elemento expansível é controlada de tal maneira que o elemento expansível expande para dentro das folgas, mas não além do envoltório externo do transportador.

[093]Em uma outra modalidade, um dispositivo vaso-oclusivo inclui um elemento transportador e um elemento expansível em que o elemento expansível é compreendido de múltiplos cordões se estendendo ao longo do transportador.

[094]Em uma outra modalidade, um dispositivo vaso-oclusivo inclui um transportador e um elemento expansível em que o transportador é uma estrutura

modelada de forma cilíndrica não espiralada e em que o dito elemento expansível é disposto no lado de dentro do dito transportador.

[095]Em uma outra modalidade, um dispositivo vaso-oclusivo inclui um transportador e um elemento expansível e um elemento resistente ao esticamento; o dito elemento expansível e o dito elemento resistente ao esticamento sendo dispostos em uma região interna do transportador e em que o elemento resistente ao esticamento está em tensão no dito transportador.

[096]A invenção revelada neste documento também inclui um método de tratar uma lesão dentro de um corpo. O método compreende fornecer um dispositivo vaso-oclusivo compreendendo um elemento transportador e um elemento expansível em que o elemento transportador é transformado em uma configuração secundária que é aproximadamente do mesmo diâmetro da lesão e inserir o dispositivo vaso-oclusivo na lesão.

[097]Embora modalidades preferidas da invenção tenham sido descritas nesta especificação e nos desenhos anexos, será percebido que diversas variações e modificações podem se insinuar para os versados na técnica. Assim, o escopo da presente invenção não está limitado às modalidades e exemplos específicos descritos neste documento, mas deve ser suposto para abranger modalidades alternativas e equivalências.

[098]A não ser que indicado de outro modo, todos os números expressando quantidades de ingredientes, propriedades tais como peso molecular, condições de reação, e assim por diante usados na especificação e reivindicações são para ser entendidos como sendo modificados em todos os casos pela expressão “cerca de”. Desta maneira, a não ser que indicado o contrário, os parâmetros numéricos expostos na especificação e nas reivindicações anexas são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas procuradas para serem obtidas pela presente invenção. No mínimo, e não como uma tentativa para limitar a aplicação da

doutrina de equivalências ao escopo das reivindicações, cada parâmetro numérico deve ser pelo menos interpretado considerando o número de dígitos significativos relatados e pela aplicação de técnicas de arredondamento usuais. Apesar de as faixas numéricas e parâmetros expondo o amplo escopo da invenção serem aproximações, os valores numéricos expostos nos exemplos específicos estão relatados tão precisamente quanto possível. Qualquer valor numérico, entretanto, contém inerentemente certos erros necessariamente resultantes do desvio padrão encontrado nas suas respectivas medições de teste.

[099]Os termos “um,” “uma”, “o”, “a” e referências similares usadas no contexto de descrever a invenção (especialmente no contexto das reivindicações a seguir) são para ser interpretados para cobrir tanto o singular quanto o plural, a não ser que indicado de outro modo neste documento ou claramente contradito pelo contexto. Recitação de faixas de valores neste documento é simplesmente pretendida para servir como um método abreviado de se referir individualmente a cada valor separado caindo dentro da faixa. A não ser que indicado de outro modo neste documento, cada valor individual é incorporado na especificação tal como se ele fosse relatado individualmente neste documento. Todos os métodos descritos neste documento podem ser executados em qualquer ordem adequada a não ser que indicado de outro modo neste documento ou de outro modo contradito claramente pelo contexto. O uso de todo e qualquer exemplo, ou linguagem exemplar (por exemplo, “tal como”) fornecido neste documento é pretendido simplesmente para melhor esclarecer a invenção e não para propor uma limitação no escopo da invenção de outro modo reivindicado. Nenhuma linguagem na especificação deve ser interpretada como indicando qualquer elemento essencial não reivindicado para a prática da invenção.

[0100]Agrupamentos de elementos ou modalidades alternativas da invenção reveladas neste documento não são para ser interpretados como limitações. Cada elemento de grupo pode ser referido e reivindicado individualmente ou em qualquer

combinação com outros elementos do grupo ou outros elementos encontrados neste documento. É antecipado que um ou mais elementos de um grupo podem ser incluídos em um grupo, ou apagados dele, por motivos de conveniência e/ou possibilidade de patenteamento. Quando qualquer tal inclusão ou supressão ocorre, a especificação é suposta para conter o grupo tal como modificado completando assim a descrição de todos os grupos Markush usados nas reivindicações anexas.

[0101] Certas modalidades desta invenção estão descritas neste documento incluindo o melhor modo conhecido para os inventores para executar a invenção. Certamente, variações nestas modalidades descritas se tornarão aparentes para os versados na técnica mediante leitura da descrição anterior. O inventor espera qualificar artífices para empregar tais variações tal como apropriado, e os inventores pretendem que a invenção seja praticada de outro modo a não ser o descrito especificamente neste documento. Desta maneira, esta invenção inclui todas as modificações e equivalências da matéria em questão relatada nas reivindicações anexadas a isto tal como permitido pela lei aplicável. Além disso, qualquer combinação dos elementos descritos anteriormente em todas as variações possíveis dos mesmos é abrangida pela invenção a não ser que indicado de outro modo neste documento ou de outro modo contradito claramente pelo contexto.

[0102] Além disso, inúmeras referências foram feitas a patentes e publicações impressas por toda esta especificação. Cada uma das referências citadas anteriormente e publicações impressas estão individualmente incorporadas neste documento por meio desta referência em suas totalidades.

[0103] Encerrando, é para ser entendido que as modalidades da invenção reveladas neste documento são ilustrativas dos princípios da presente invenção. Outras modificações que podem ser empregadas estão dentro do escopo da invenção. Assim, a título de exemplo, mas não de limitação, configurações alternativas da presente invenção podem ser utilizadas de acordo com os preceitos neste documento.

Desta maneira, a presente invenção não está limitada àquela tal como mostrada e descrita precisamente.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo para implantação em um animal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dispositivo compreende:

um elemento expansivo, flexível, alongado, estreito compreendendo um hidrogel configurado para expandir em contato com um líquido aquoso a um pH fisiológico, em que o hidrogel compreende um produto de reação de:

um monômero tendo um grupo funcional ionizável sensível ao pH e uma porção insaturada etilenicamente; um macrômero de poliéter, selecionado a partir de poli(etileno glicol) diacrilamida, diacrilato de poli(etileno glicol), dimetacrilado de poli(etileno glicol), poli(etileno glicol) dimetacrilamida, derivados dos mesmos, ou combinação dos mesmos; e um iniciador de polimerização;

em que o elemento expansivo tem uma resistência ao dobramento não expandido de 0,1 mg a 85 mg; e

um membro de veículo flexível, composto de um material não hidrogel, configurado para auxiliar a entrega do elemento expansível através de um lúmen corporal para oclusão do lúmen por expansão do elemento expansivo.

2. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito macrômero de poliéter tem um peso molecular de 400 g/mol a 35.000 g/mol.

3. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os ditos grupos funcionais ionizáveis compreendem grupos básicos.

4. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os ditos grupos básicos compreendem uma amina, derivados da mesma, ou combinações da mesma.

5. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os ditos grupos funcionais básicos podem ser desprotonados em pHs maiores do que o pKa ou protonados em pHs menores do que o pKa dos ditos

grupos funcionais.

6. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os ditos grupos funcionais ionizáveis compreendem grupos ácidos.

7. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os ditos grupos ácidos compreendem um ácido carboxílico, derivados do mesmo, ou combinações do mesmo.

8. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os ditos grupos funcionais ácidos podem ser protonados em pHs menores do que o pKa ou desprotonados em pHs maiores do que o pKa dos ditos grupos funcionais.

9. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito hidrogel compreende vinil, acrilatos, acrilamidas, metacrilatos, derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos.

10. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito macrômero compreende poli(etileno glicol), derivados do mesmo, ou combinações do mesmo.

11. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito macrômero compreende poli(etileno glicol) diacrilamida.

12. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito hidrogel é substancialmente livre de acrilamida.

13. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito macrômero é reticulado com pelo menos um composto insaturado etilenicamente.

14. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito macrômero é reticulado com N, N'-metilenobisacrilamida, derivados do mesmo, ou combinações do mesmo.

15. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo

fato de que o dito iniciador de polimerização é selecionado a partir de N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina, persulfato de amônio, azobisisobutironitrila, peróxidos de benzoíla, 2,2'-azobis(2-metilpropionamida) dihidroclorato, derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos.

16. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito hidrogel é substancialmente não reabsorvível.

17. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o monômero tem um grupo funcional ionizável sensível ao pH e uma porção insaturada etilenicamente é ácido acrílico, ácido metacrílico, ou um sal do mesmo.

18. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o membro de veículo flexível é metálico.

19. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o membro de veículo flexível inclui pelo menos um intervalo configurado para permitir o elemento expansível expandir através de pelo menos um intervalo.

20. Método para preparar um elemento expansível formado de um hidrogel ambientalmente responsivo para implantação em um animal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método compreende:

a) reagir uma solução de pré-polímero incluindo um monômero tendo um grupo funcional ionizável sensível ao pH e uma porção insaturada etilenicamente; um macrômero de poliéter selecionado a partir de poli(etileno glicol) diacrilamida, diacrilato de poli(etileno glicol), dimetacrilato de poli(etileno glicol), poli(etileno glicol) dimetacrilamida, derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos, um iniciador de polimerização, e um solvente para formar o elemento expansível; e

b) tratar o dito hidrogel para preparar um hidrogel ambientalmente responsivo que é responsivo em condições fisiológicas.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato

de que o dito pelo menos um grupo funcional ionizável sensível ao pH compreende um grupo ácido.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito tratamento compreende incubar o dito hidrogel em um ambiente ácido para protonar os ditos grupos ácidos.

23. Método, de acordo com a reivindicação 21, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito grupo ácido compreende um ácido carboxílico, um derivado do mesmo, ou combinações do mesmo.

24. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito pelo menos um grupo funcional ionizável compreende um grupo básico.

25. Método, de acordo com a reivindicação 24, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito tratamento compreende incubar o dito hidrogel em um ambiente básico para desprotonar o dito grupo básico.

26. Método, de acordo com a reivindicação 25, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito grupo básico compreende uma amina, derivados da mesma, ou combinações da mesma.

27. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito solvente compreende água, álcool etílico, ou combinações dos mesmos.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito solvente compreende água.

29. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito pelo menos um macrômero ou monômero compreendendo pelo menos um grupo funcional ionizável sensível ao pH compreende um grupo de vinil, um acrilato, um metacrilato, uma acrilamida, derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos.

30. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito pelo menos um macrômero insaturado etilenicamente compreende poli(etileno glicol) diacrilamida.

31. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito macrômero insaturado etilenicamente está em uma concentração de 5% a 40% em peso.

32. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito solvente está em uma concentração de 20% a 80% em peso.

33. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita combinação compreende ainda adicionar pelo menos um agente de reticulação compreendendo um composto com uma pluralidade de porções insaturadas etilenicamente.

34. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito iniciador de polimerização compreende um iniciador de polimerização de redução-oxidação.

35. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito iniciador de polimerização compreende N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina, persulfato de amônio, azobisisobutironitrila, peróxidos de benzoíla, 2,2'-azobis(2-metilpropionamidina) dihidroclorato, derivados dos mesmos, ou combinações dos mesmos.

36. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita combinação compreende ainda adicionar um porosígeno.

37. Método, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os ditos grupos ácidos são capazes de serem desprotonados depois da implantação em um animal.

38. Método, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os ditos grupos básicos são capazes de serem protonados depois da

implantação em um animal.

39. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito macrômero insaturado etilenicamente compreende poli(etileno glicol) diacrilamida, o dito pelo menos um macrômero ou monômero compreendendo pelo menos um grupo funcional ionizável compreendendo acrilato de sódio, o dito pelo menos um iniciador de polimerização compreende persulfato de amônio e N,N,N',N' tetrametiletilenodiamina, e o dito solvente compreende água.

40. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito macrômero insaturado etilenicamente tem um peso molecular de 400 g/mol a 35.000 g/mol.

41. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito hidrogel ambientalmente responsivo é substancialmente não reabsorvível.

42. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito hidrogel ambientalmente responsivo é substancialmente livre de acrilamida.

43. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito pelo menos um macrômero insaturado etilenicamente é não iônico.

44. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito hidrogel ambientalmente responsivo tem uma resistência ao dobramento não expandido de 0,1 mg a 85 mg.

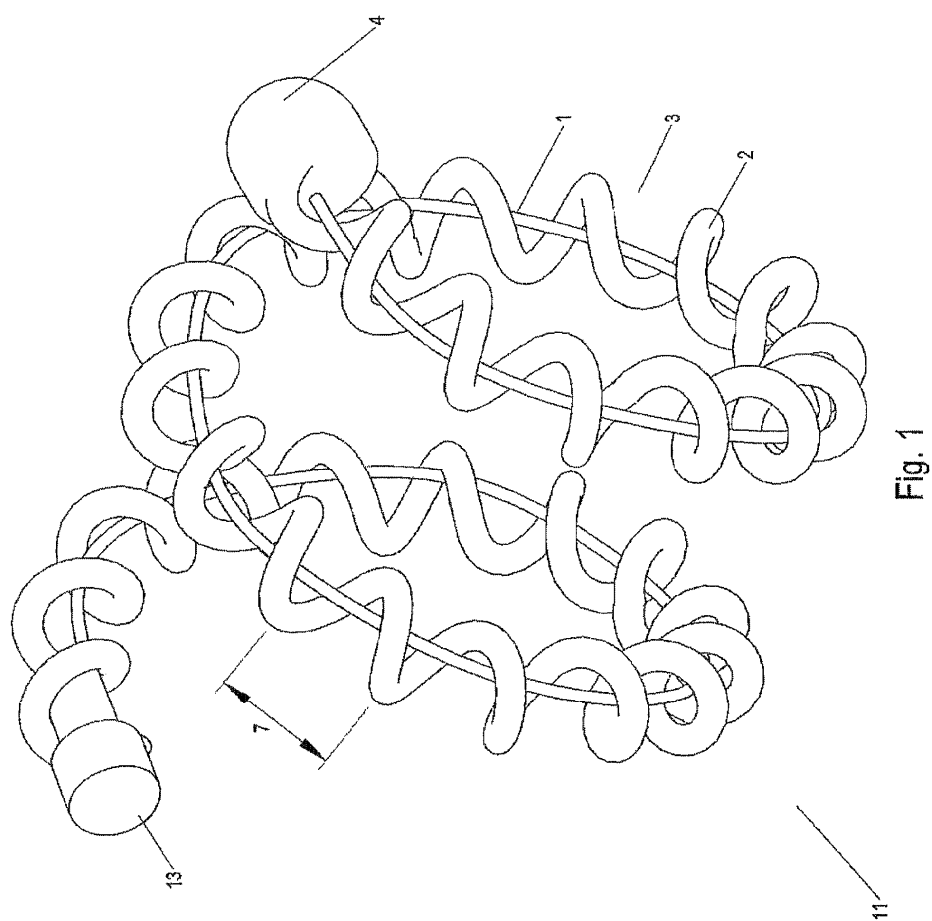


Fig. 1

11

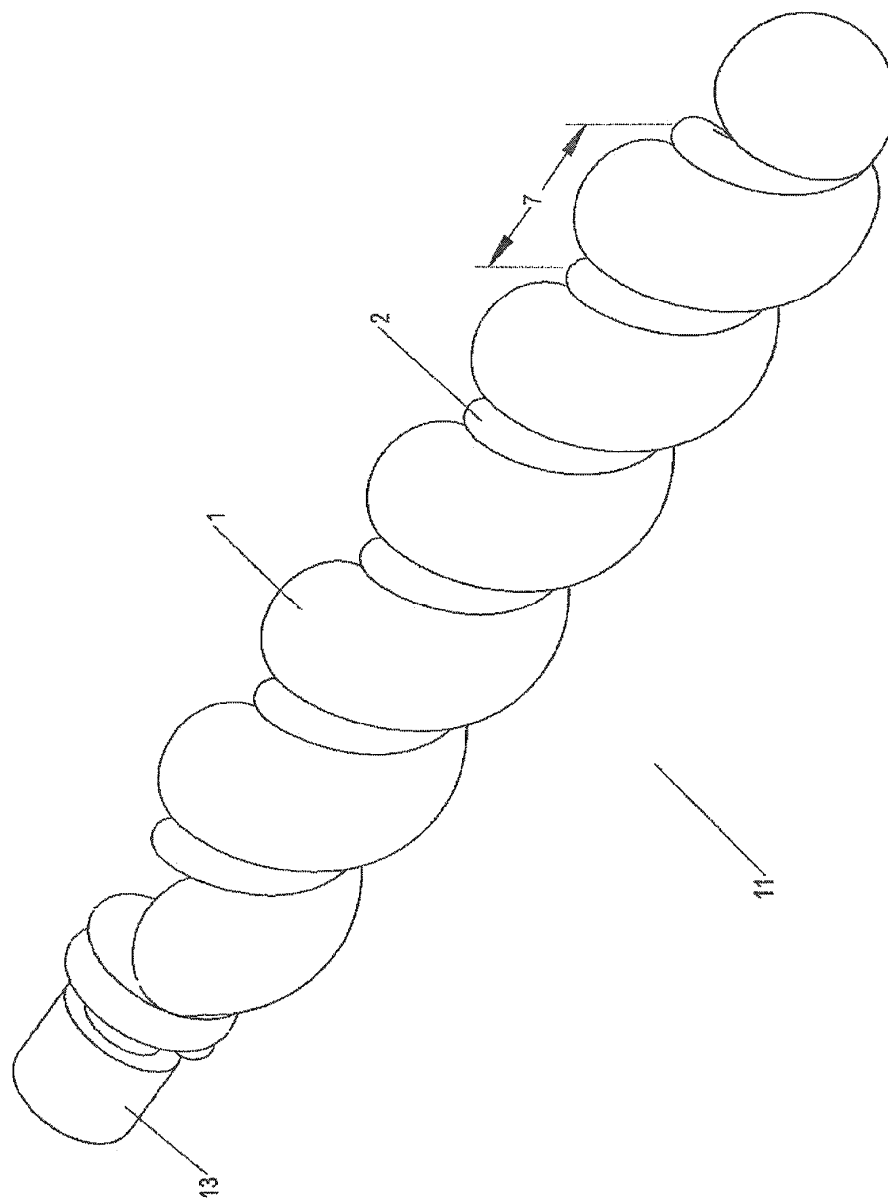


Fig. 2

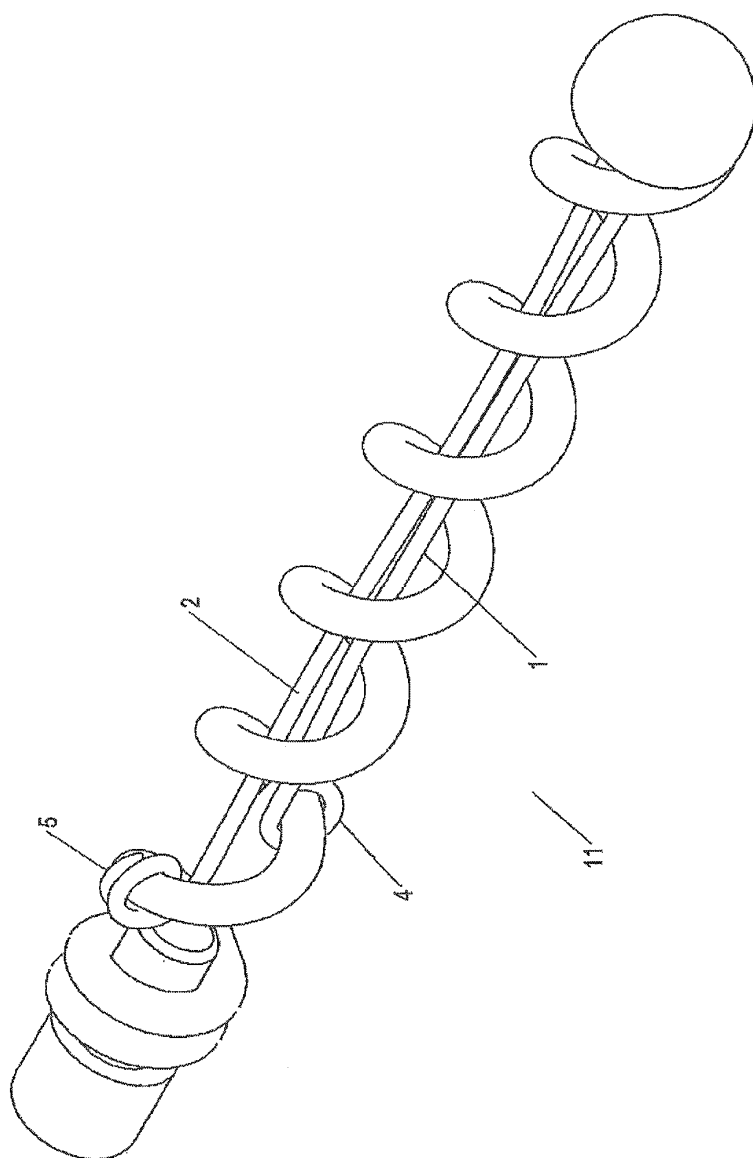


Fig. 3

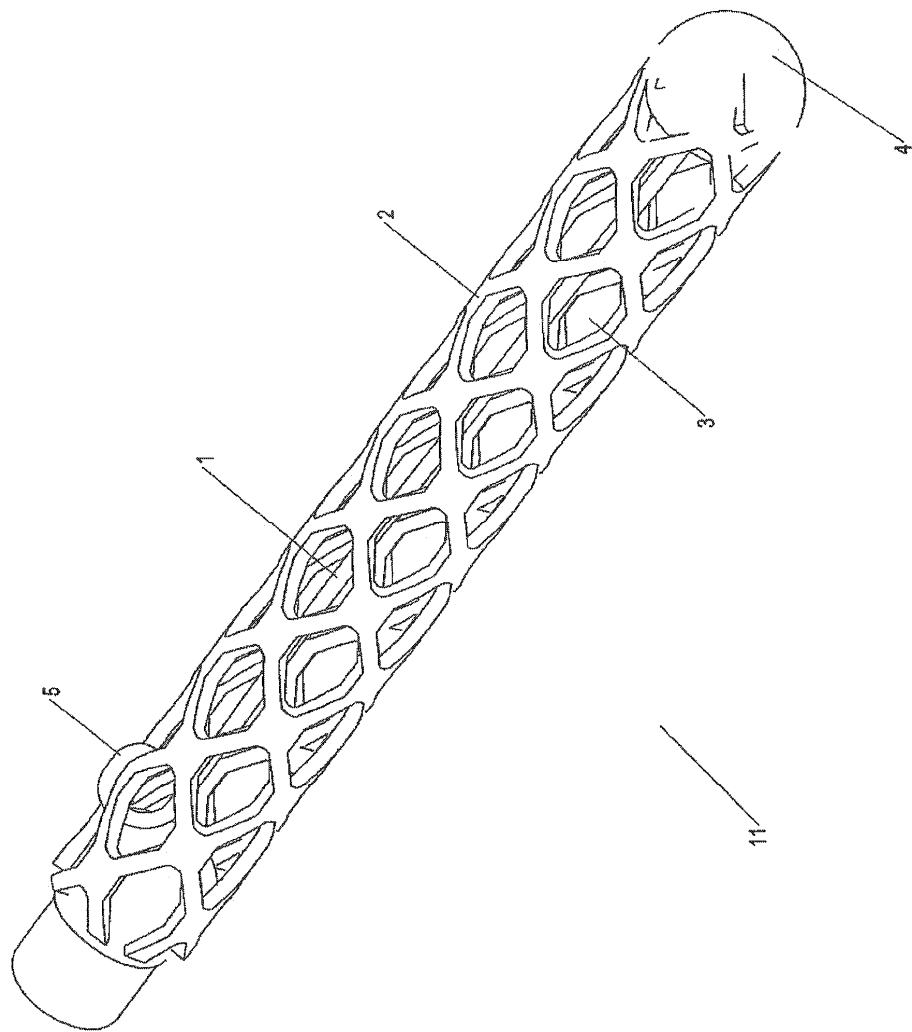


Fig. 4

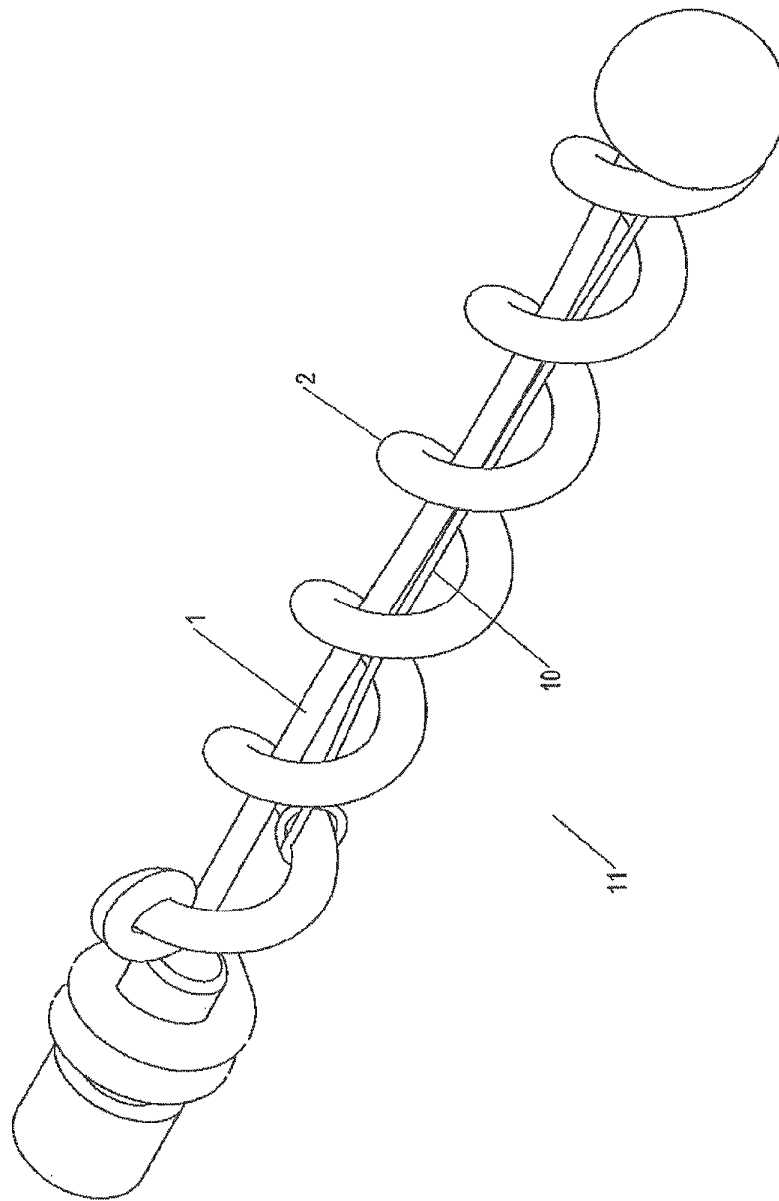


Fig. 5

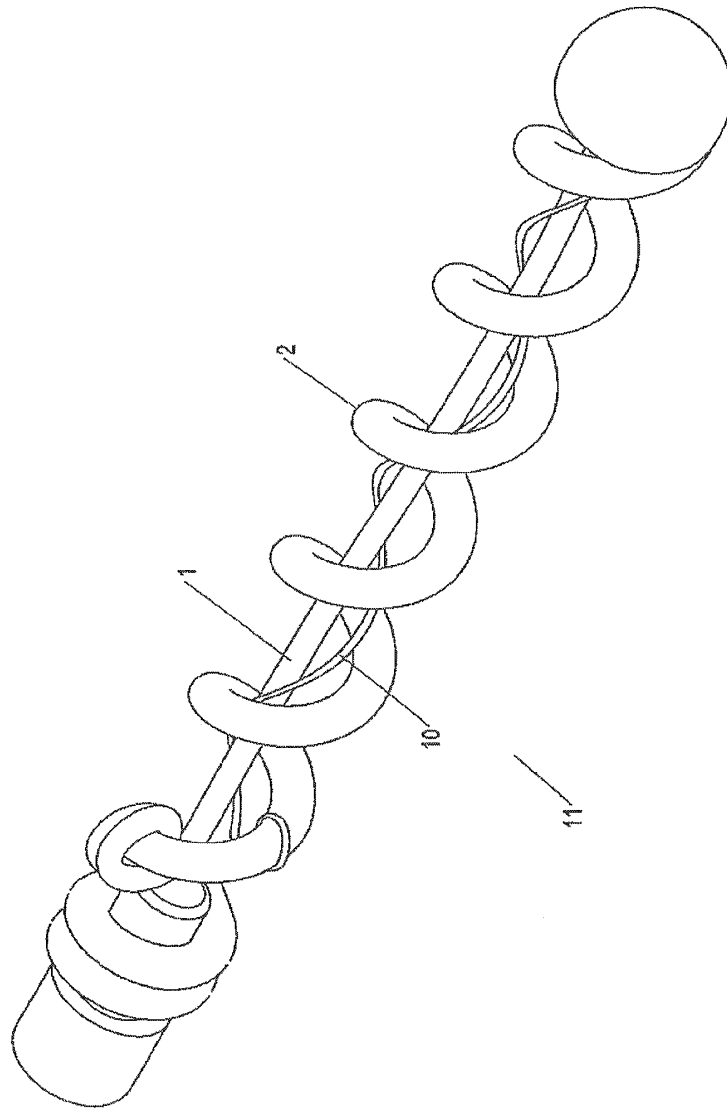


Fig. 6

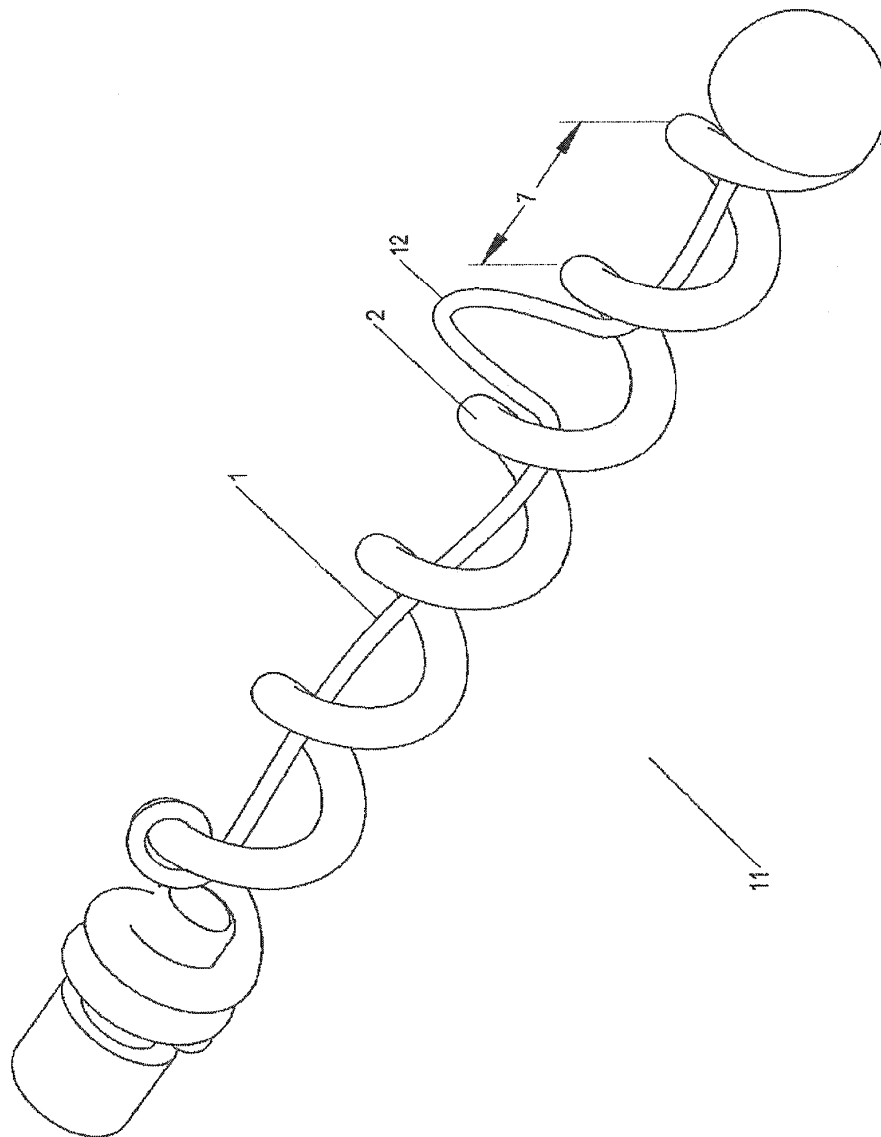


Fig. 7

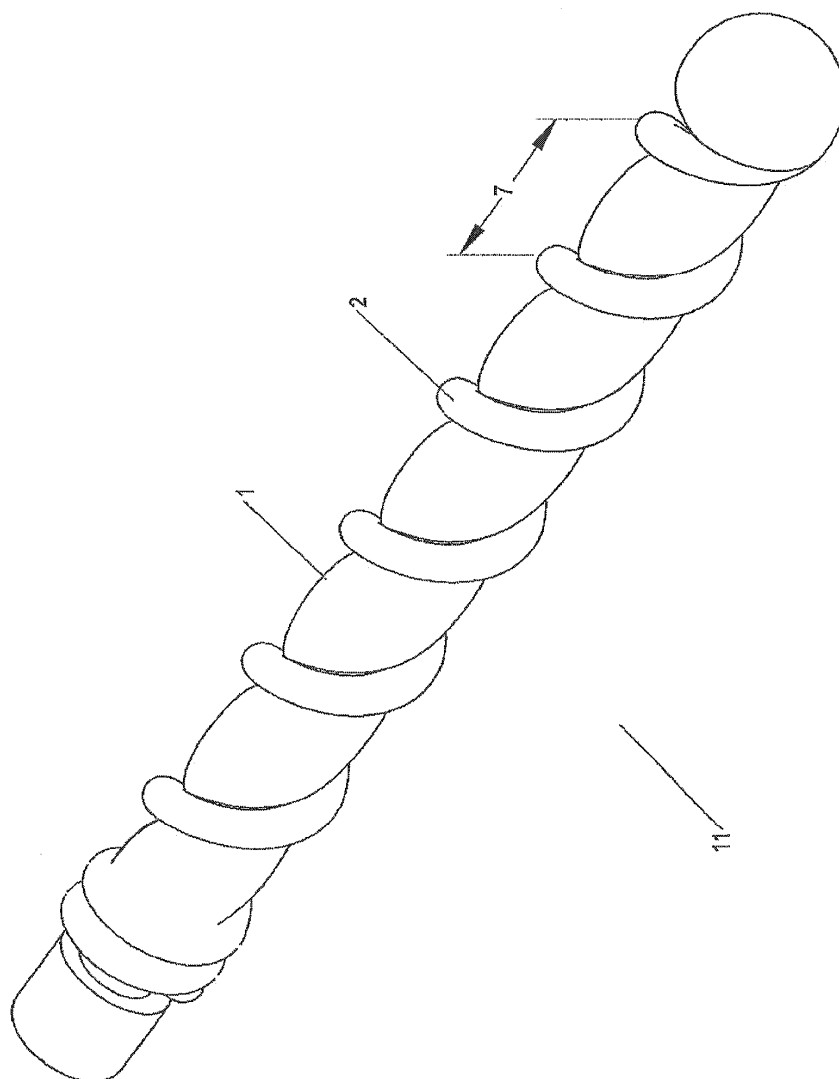


Fig. 8