

(11) Número de Publicação: **PT 2456480 E**

(51) Classificação Internacional:

A61L 31/14 (2015.01) **A61L 31/06** (2015.01)
B23K 26/40 (2015.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2010.07.14**

(30) Prioridade(s): **2009.07.21 US 506973**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.05.30**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.06.03**
186/2015

(73) Titular(es):

ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.
3200 LAKESIDE DRIVE SANTA CLARA, CA
95054-2807 **US**

(72) Inventor(es):

YUNBING WANG **US**
JAMES OBERHAUSER **US**
XIAO MA **US**

(74) Mandatário:

JOÃO LUIS PEREIRA GARCIA
RUA CASTILHO, 167 2º 1070-050 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **STENT BIODEGRADÁVEL COM TAXA DE DEGRADAÇÃO AJUSTÁVEL**

(57) Resumo:

UM STENT POLIMÉRICO BIODEGRADÁVEL FABRICADO A PARTIR DE POLI(L-LÁCTIDO) E UMA BAIXA CONCENTRAÇÃO DE MONÓMERO LLÁCTIDO É DIVULGADO. A CONCENTRAÇÃO DE L-LÁCTIDO É AJUSTADA PARA PROPORCIONAR UM COMPORTAMENTO DE DEGRADAÇÃO QUE É ADEQUADO PARA DIFERENTES APLICAÇÕES DE TRATAMENTO INCLUINDO CORONÁRIO, PERIFÉRICO E NASAL.

RESUMO

STENT BIODEGRADÁVEL COM TAXA DE DEGRADAÇÃO AJUSTÁVEL

Um *stent* polimérico biodegradável fabricado a partir de poli(L-láctido) e uma baixa concentração de monómero L-láctido é divulgado. A concentração de L-láctido é ajustada para proporcionar um comportamento de degradação que é adequado para diferentes aplicações de tratamento incluindo coronário, periférico e nasal.

DESCRIÇÃO

STENT BIODEGRADÁVEL COM TAXA DE DEGRADAÇÃO AJUSTÁVEL

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

Esta invenção refere-se a métodos de tratamento de vasos sanguíneos com dispositivos médicos poliméricos bioabsorvíveis, em particular, *stents*.

Descrição do Estado da Técnica

Esta invenção refere-se a endopróteses expansíveis radialmente, que são adaptadas para ser implantadas num lúmen corporal. Uma "endoprótese" corresponde a um dispositivo artificial que é colocado dentro do corpo. Um "lúmen" refere-se a uma cavidade de um órgão tubular tal como um vaso sanguíneo. Um *stent* é um exemplo de uma tal endoprótese. Os *stents* são geralmente dispositivos de forma cilíndrica que funcionam para manter aberto e ocasionalmente expandir um segmento de um vaso sanguíneo ou outro lúmen anatómico tal como tratos urinários e ductos biliares. Os *stents* são frequentemente utilizados no tratamento de estenose aterosclerótica em vasos sanguíneos. "Estenose" refere-se a um estreitamento ou constrição de uma passagem ou orifício corporal. Em tais tratamentos, os *stents* reforçam os vasos sanguíneos e previnem restenose após angioplastia no sistema vascular. "Restenose" refere-se à recorrência de estenose num vaso sanguíneo ou válvula cardíaca após esta ter sido tratada (tal como por angioplastia por balão, colocação de *stent*, ou valvuloplastia) com êxito aparente.

Os *stents* são tipicamente compostos por armações que incluem um padrão ou rede de elementos ou suportes estruturais interconetados, formados a partir de arames, tubos, ou lâminas de material enrolado numa forma cilíndrica. Esta armação obtém o seu nome porque mantém

fisicamente aberta e, se for desejado, expande a parede da passagem. Tipicamente, os *stents* são capazes de ser comprimidos ou dobrados num cateter de forma a serem administrados e implementados num local de tratamento.

A administração inclui inserir o *stent* através de lumens pequenos utilizando um cateter e transportando-o até ao local de tratamento. A implementação inclui expandir o *stent* até um diâmetro maior uma vez presente na localização desejada. A intervenção mecânica com *stents* reduziu a taxa de restenose em comparação com a angioplastia por balão. Ainda assim, a restenose permanece um problema significativo. Quando a restenose ocorre no segmento onde foi colocado o *stent*, o seu tratamento pode ser desafiante, já que as opções clínicas são mais limitadas que para aquelas lesões que foram tratadas somente com um balão.

Os *stents* são utilizados não só para intervenção mecânica mas também como veículos para proporcionar terapêutica biológica. A terapêutica biológica utiliza *stents* medicados para administrar localmente uma substância terapêutica. A substância terapêutica pode também mitigar uma resposta biológica adversa à presença do *stent*. Concentrações eficazes no local tratado requerem administração sistémica de fármacos que frequentemente produz efeitos secundários adversos ou inclusive tóxicos. A administração local é um método de tratamento preferido porque administra níveis de medicação totais menores que os métodos sistémicos, mas concentra o fármaco num local específico. A administração local produz como tal menos efeitos secundários e alcança melhores resultados.

Um *stent* medicado pode ser fabricado revestindo a superfície de uma armação metálica ou polimérica com um portador polimérico que inclui um agente ou fármaco ativo ou bioativo. A armação polimérica pode também servir como um portador de um agente ou fármaco ativo.

O *stent* deve ser capaz de satisfazer uma série de

requisitos mecânicos. O stent deve ter força radial suficiente para ser capaz de suportar as cargas estruturais, nomeadamente forças compressivas radiais, impostas no stent ao suportar as paredes de um vaso. Uma vez expandido, o stent deve proporcionar adequadamente suporte ao lúmen durante um tempo necessário para tratamento apesar das várias forças que pode vir a suportar, incluindo a carga cíclica induzida por parte da palpitação do coração. Adicionalmente, o stent deve possuir flexibilidade suficiente com uma determinada resistência à fratura.

Os stents fabricados a partir de materiais bioestáveis ou não erodíveis, tais como metais, tornaram-se o padrão de cuidado na intervenção coronária percutânea (PCI) bem como em aplicações periféricas, tais como a artéria femoral superficial (SFA), já que tais stents foram demonstrados como sendo capazes de prevenir a retracção e a restenose precoces e tardias.

De forma a efetuar a cura de um vaso sanguíneo doente, a presença do stent é necessária somente durante um período limitado de tempo. Existem determinadas desvantagens na presença de um implante permanente num vaso tal como desfasamento no cumprimento entre o stent e o vaso e risco de eventos embólicos. Para aliviar tais desvantagens, o stent pode ser fabricado a partir de materiais que se erodem ou desintegram através de exposição a condições no interior do corpo. Assim, porções erodíveis do stent podem desaparecer da região do implante após se ter concluído o tratamento, deixando um vaso curado. Podem ser desenhados stents fabricados a partir de materiais biodegradáveis, bioabsorvíveis, e/ou bioerodíveis tais como polímeros bioabsorvíveis para serem erodidos completamente somente após ter terminado a sua necessidade clínica.

Como um stent duradouro, um stent biodegradável deve cumprir requisitos mecânicos dependentes do tempo. Por

exemplo, deve proporcionar desobstrução durante um período mínimo de tempo. No entanto, é também importante para um *stent* biodegradável ser completamente degradado do local do implante num determinado período de tempo. Um material biodegradável que pode proporcionar os requisitos mecânicos pode não possuir o tempo de degradação requerido ou desejado. Adicionalmente, o tempo de degradação requerido ou desejado varia entre tipos de aplicações, isto é, coronárias ou periféricas.

O documento EP 1 184 008 A1 divulga: *stent* para tratar uma secção doente de um vaso sanguíneo, compreendendo: uma armação polimérica consistindo em poli(L-láctido), em que a cristalinidade do poli(L-láctido) é de entre 15-60%, e em que a massa molecular média em peso do poli(L-láctido) é de entre 60.000 e 300.000, relativamente aos padrões do poliestireno. Os documentos US 2007/253999 e WO 2007/146354 divulgam *stents* de poli(L-láctido) biodegradáveis.

BENDIX D: "Chemical synthesis of polylactide and its copolymers for medical applications", POLYMER DEGRADATION AND STABILITY, BARKING, GB, divulga que os monómeros de L-láctido em PLLA são considerados impurezas que conduzem a degradação grave (rápida) durante o processamento térmico.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Várias formas de realização da presente invenção incluem um *stent* para tratar uma secção doente de um vaso sanguíneo, compreendendo uma armação polimérica compreendendo poli(L-láctido) e entre 0,05% em peso e 0,5% em peso de monómero de L-láctido misturado, disperso, ou dissolvido dentro do poli(L-láctido), em que a cristalinidade do poli(L-láctido) é de entre 20-50%, e em que a massa molecular média numérica do poli(L-láctido) é de entre 60.000 e 300.000, relativamente aos padrões do poliestireno.

Formas de realização adicionais da presente invenção incluem um método de tratar uma secção doente de um vaso

sanguíneo, compreendendo: implementar um *stent* polimérico bioabsorvível numa secção doente de um vaso sanguíneo, o *stent* compreendendo um corpo incluindo uma armação composta por um padrão de suportes, em que o corpo está composto por poli(L-láctido) e entre 0,05% e 0,5% em peso de monómero de L-láctido, em que o *stent* suporta a parede do vaso a ou cerca de um diâmetro de implementação durante um período de tempo que é seguido por um declínio da força radial do *stent* de tal forma que o *stent* é incapaz de suportar a parede do vaso, em que a armação se despedaça e é completamente absorvida no corpo humano.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIG. 1 ilustra um *stent* exemplar.

A FIG. 2 ilustra um gráfico do comportamento de degradação *in vitro* de um *stent* de PLLA com diferentes concentrações de monómero de L-láctido.

A FIG. 3 ilustra um gráfico das constantes de uma taxa de degradação frente à concentração de monómero de L-láctido com base nos dados da FIG. 2.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Artérias coronárias referem-se geralmente a artérias que se ramificam desde a aorta para fornecer sangue oxigenado ao músculo cardíaco. Artérias periféricas referem-se geralmente a vasos sanguíneos fora do coração e cérebro.

Tanto na doença arterial coronária como na doença arterial periférica, as artérias tornam-se endurecidas e estreitadas ou estenóticas e restringem o fluxo sanguíneo. No caso das artérias coronárias, é restringido o fluxo sanguíneo em direção ao coração, enquanto nas artérias periféricas é restringido o fluxo sanguíneo conduzido aos rins, estômago, braços, pernas e pés. O estreitamento é causado por uma acumulação de colesterol e outro material, chamado placa, nas paredes internas do vaso. Tais porções estreitadas ou estenóticas são referidas frequentemente

como lesões. A doença arterial também inclui a recorrência de estenose ou restenose que ocorre após um tratamento por angioplastia. Embora existam provavelmente vários mecanismos que conduzem à restenose das artérias, um importante é a resposta inflamatória, que induz proliferação tecidual à volta de um local de angioplastia. A resposta inflamatória pode ser causada pela expansão do balão utilizado para abrir o vaso, ou se é colocado um *stent*, pelo material estranho do próprio *stent*.

Formas de realização da presente invenção são aplicáveis ao tratamento de doença coronária e periférica em artérias coronárias e vários vasos periféricos incluindo a artéria femoral superficial, a artéria ilíaca, e a artéria carótida. As formas de realização são adicionalmente aplicáveis a vários tipos de *stent*, tais como *stents* autoexpansíveis e expansíveis por balão. As formas de realização são adicionalmente aplicáveis a vários desenhos de *stent* incluindo estruturas de armação formadas por tubos, estruturas de arame, e estruturas de malha tecida.

Em formas de realização da presente invenção, um *stent* inclui uma pluralidade de anéis cilíndricos unidos ou acoplados com elementos ligantes. Quando implementados numa secção de um vaso, os anéis cilíndricos são de suporte de carga e suportam a parede do vaso a um diâmetro expandido ou num intervalo de diâmetro devido às forças cíclicas do vaso. Suporte de carga refere-se ao suporte da carga imposta por forças em direção interna radiais. Elementos estruturais, tais como os elementos ligantes ou suportes, não são de suporte de carga, servindo para manter a conetividade entre os anéis. Por exemplo, um *stent* pode incluir uma armação composta por um padrão ou rede de elementos ou suportes estruturais interconetados.

A FIG. 1 ilustra uma vista de um *stent* exemplar 100. Nalgumas formas de realização, um *stent* pode incluir um

corpo, estrutura principal, ou armação tendo um padrão ou rede de elementos estruturais interconetados 105. O *stent* 100 pode ser formado a partir de um tubo (não mostrado). A FIG. 1 ilustra características que são típicas de vários padrões de *stent* incluindo anéis cilíndricos 107 conectados através de elementos ligantes 110. Conforme mencionado acima, os anéis cilíndricos são de suporte de carga na medida em que proporcionam força dirigida radialmente para suportar as paredes de um vaso. Os elementos ligantes geralmente funcionam para manter os anéis cilíndricos juntos.

O padrão estrutural da FIG. 1 é meramente exemplar e serve para ilustrar a estrutura básica e características de um padrão de *stent*. Um *stent* tal como o *stent* 100 pode ser fabricado a partir de um tubo polimérico ou uma lâmina enrolando e unindo a lâmina para formar o tubo. Um tubo ou lâmina pode ser formado através de extrusão ou moldagem por injeção. Um padrão de *stent*, tal como o ilustrado na FIG. 1, pode ser formado num tubo ou lâmina com uma técnica tal como corte por *laser* ou gravura química. O *stent* pode então ser dobrado para dentro de um balão ou cateter para administração num lúmen corporal.

O mecanismo prevalecente de degradação de polímero biodegradável é a hidrólise química da estrutura principal hidroliticamente instável. Num polímero de erosão em bruto, o polímero é degradado quimicamente e o material é perdido desde o volume total do polímero. À medida que o polímero se degrada, a massa molecular diminui. A redução da massa molecular é seguida de uma redução das propriedades mecânicas, e posteriormente erosão ou perda de massa. A diminuição das propriedades mecânicas resulta eventualmente na perda de integridade mecânica demonstrada através da fragmentação do dispositivo. Ocorre o ataque enzimático e metabolização do fragmento, resultando numa rápida perda de massa do polímero.

O tratamento da doença arterial com um *stent* da presente invenção tem propriedades dependentes do tempo uma vez implantado que permitem o tratamento e a cura de uma secção doente do vaso. Em particular, a massa molecular, as propriedades mecânicas, a integridade mecânica, e a massa são alteradas com o tempo. Após implementação numa artéria com secção doente, o *stent* suporta a secção a um diâmetro aumentado durante um período de tempo. Devido a uma diminuição da massa molecular, a força radial degrada-se até ao ponto em que o *stent* já não pode suportar as paredes da secção do vaso. "Força radial" de um *stent* é definida como a pressão à qual um *stent* experimenta deformação irrecuperável. A perda de força radial é seguida por um declínio gradual da integridade mecânica.

Integridade mecânica refere-se ao tamanho, forma, e conetividade dos elementos estruturais do *stent*. Por exemplo, a forma refere-se à forma geralmente tubular do *stent* formada pelos anéis de forma cilíndrica conectados pelos elementos ligantes do padrão. A integridade mecânica começa a ser perdida quando aparecem ou se propagam fraturas nos elementos estruturais devido à degradação química (declínio da massa molecular). A perda adicional da integridade mecânica ocorre quando há rutura ou perda de conetividade dos elementos estruturais.

A necessidade clínica inicial de qualquer *stent* é a de proporcionar suporte mecânico para manter a desobstrução ou manter um vaso aberto em ou perto do diâmetro de implementação. A desobstrução proporcionada pelo *stent* permite que o segmento onde foi colocado o *stent* seja submetido a remodelação positiva no diâmetro implementado aumentado. Ao manter a desobstrução do segmento onde foi colocado o *stent* neste estádio, o *stent* previne a remodelação negativa. Remodelação refere-se geralmente a alterações estruturais da parede do vaso que potenciam a sua capacidade de suporte de carga para que a parede do

vaso da secção onde foi colocado o *stent* possa manter um diâmetro aumentado em ausência do suporte do *stent*. É necessário um período de desobstrução de forma a obter remodelação positiva permanente.

Durante este período de tempo, o *stent* inibe ou previne a função pulsátil natural do vaso. A estrutura do *stent* previne a retração e mantém um lúmen circular enquanto o vaso é remodelado e se molda ao diâmetro causado pelo *stent*, o que corresponde a remodelação positiva. A retração precoce antes de que tenha lugar modelação suficiente pode resultar em remodelação negativa, em referência à moldagem do *stent* até um diâmetro significativamente menor que o diâmetro original causado pelo *stent*, por exemplo, 50% ou menos do diâmetro de implementação original.

À medida que o polímero do *stent* é degradado, a força radial do *stent* diminui e a carga do vaso é gradualmente transferida desde o *stent* até à parede do vaso remodelada. A remodelação da parede do vaso continua após a perda da força radial por parte do *stent*. Antes que o *stent* perca integridade mecânica, é desejável que os elementos estruturais do *stent* sejam incorporados na parede do vaso através de uma camada endotelial. O *stent* despedaça-se então, o que permite a vasomotricidade. A parede do vaso continua a ser remodelada à medida que o vaso se move devido à vasomotricidade. O *stent* eventualmente é erodido completamente deixando um vaso curado com um diâmetro aumentado e que pode exibir vasomotricidade de forma igual ou semelhante a uma secção vascular saudável.

O poli(L-láctido) (PLLA) é atrativo como um material de *stent* devido à sua força relativamente elevada e a uma rigidez à temperatura corporal humana, cerca de 37 °C. Já que tem temperatura de transição vítreo de entre 60 e 65 °C (Medical Plastics and Biomaterials Magazine, março de 1998), permanece duro e rígido à temperatura corporal

humana. Esta propriedade facilita a capacidade de um *stent* de manter um lúmen em ou cerca de um diâmetro implementado sem retração significativa.

O PLLA tem um tempo de degradação *in vitro* de até 3 anos (Medical Plastics and Biomaterials Magazine, março de 1998; Medical Device Manufacturing & Technology 2005). O tempo de degradação é o tempo necessário para perda completa de massa de uma construção de polímero, tal como um *stent*. O tempo de degradação *in vivo* é menor e depende do modelo animal. Adicionalmente ao perfil de erosão, um *stent* de PLLA tem perfis de massa molecular e propriedade mecânica (por exemplo, força) associados. Conforme demonstrado acima, a dependência de tempo das propriedades mecânicas e integridade mecânica são importantes no tratamento de um vaso doente. As propriedades de degradação do PLLA não coincidem geralmente com o que é necessário ou desejado para uma aplicação de tratamento particular. Por exemplo, é desejável que um *stent* de PLLA tenha um tempo de degradação de cerca de dois anos (por exemplo, 22 a 26 meses) para aplicação vascular coronária, de cerca de dezoito meses (por exemplo, 16-20 meses) para uma aplicação periférica (por exemplo, artéria femoral superficial (SFA)), e de menos de um ano para aplicações nasais. Para aplicações coronárias e periféricas, a força radial deve ser mantida durante entre um a seis meses, em que manter a força radial se refere à capacidade do *stent* de manter a secção onde foi colocado o *stent* a um diâmetro de pelo menos 50% do diâmetro implementado original. Para aplicações coronárias e periféricas, o início da perda da integridade mecânica não deve ocorrer até pelo menos entre 2 a 4 meses, onde o início da perda da integridade mecânica corresponde ao despedaçamento dos elementos estruturais.

É desejável adaptar um *stent* de PLLA a várias aplicações, para que tenha o comportamento de degradação adequado para cada aplicação, sem alterar

significativamente a composição do *stent*. As formas de realização da presente invenção referem-se ao ajuste do comportamento de degradação dependente do tempo de um *stent* de PLLA através da inclusão de monómero de L-láctido (LLA) num corpo de *stent* composto por PLLA.

As formas de realização do *stent* podem incluir um corpo ou armação que é composto por PLLA com uma pequena quantidade visada de monómero LLA. O corpo pode ser composto por uma quantidade visada de LLA e o resto do corpo pode ser 100% de PLLA. Adicionalmente, o corpo pode ser composto pela quantidade visada de LLA, componentes adicionais, e o resto do corpo 100% de PLLA. O corpo pode ser de 95% em peso ou superior e o resto do corpo a quantidade visada de LLA e opcionalmente os componentes adicionais. Os componentes adicionais podem ser fármacos, polímeros, ou materiais de carga tais como partículas de biocerâmica. A presente invenção inclui formas de realização que excluem componentes adicionais ou excluem um ou mais dos componentes adicionais mencionados acima.

Em formas de realização adicionais, o corpo do *stent* de PLLA pode incluir adicionalmente ou alternativamente, D-láctido, mesoláctido, glicólido, ácido lático, ou os seus oligómeros com uma Mn inferior a 1.000 g/mol. As concentrações destes monómeros adicionais podem ser as mesmas que aquelas divulgadas para o L-láctido.

O *stent* pode adicionalmente incluir um revestimento sobre o corpo ou armação. Numa forma de realização, o revestimento pode ser uma mistura de fármaco e polímero. Por exemplo, o revestimento pode ser poli(DL-láctido) e o fármaco pode ser um antiproliferativo tal como everolimo. O revestimento pode estar isento do monómero LLA para além de migração ou difusão incidental do LLA para o revestimento.

Oligómeros de PLLA de baixa massa molecular podem também aumentar a taxa de degradação, e como tal ajustar o comportamento de degradação. No entanto, o aumento é

primariamente devido a grupos terminais ácidos que atuam como catalisadores para aumentar a taxa de degradação do PLLA. Assim, quanto mais longo o oligómero, mais alta a fração de massa de oligómero no PLLA que é necessária. Portanto, é necessária uma fração de massa de monómero LLA muito menor que a de oligómero dado para um efeito semelhante ao do oligómero. A fração de massa elevada do oligómero pode afetar negativamente as propriedades mecânicas do *stent*.

O efeito qualitativo e preciso dos monómeros LLA em PLLA no comportamento de degradação não é conhecido. Por exemplo, a quantidade de monómero necessário para obter um comportamento de degradação desejado não é conhecida. Isto pode ser pelo menos parcialmente atribuído ao fato de que o comportamento de degradação de um *stent* fabricado a partir de um poliéster degradável semi-cristalino, tal como PLLA, é uma função complexa de várias propriedades do material e corpo do *stent*. Estas propriedades incluem a taxa de hidrólise intrínseca do polímero (isto é, as reações de cisão em cadeia da estrutura principal do polímero), o grau de cristalinidade, a morfologia (tamanho e distribuição de domínios de cristalitos na matriz amorfa), massa molecular (conforme medida através da viscosidade inerente, massa molecular média numérica ou por peso), e parâmetros do corpo do *stent* (padrão, dimensões dos suportes).

Um polímero semi-cristalino pode geralmente ter força e resistência à fratura insuficientes para proporcionar tratamento adequado e seguro de um vaso sanguíneo. O fabrico do *stent* da presente invenção inclui processamento que aumenta a força e resistência à fratura do produto de *stent* final. Este processamento proporciona determinadas características que afetam o comportamento de degradação, por exemplo, cristalinidade, morfologia. A força e resistência à fratura são aumentadas através de orientação biaxial induzida dos polímeros nas direções de aro ou

circunferencial e axial, um intervalo particular do grau de cristalinidade, e pequenos cristalitos dispersos.

O stent é fabricado a partir de um tubo de polímero PLLA extrudido que foi expandido radialmente e alongado axialmente para proporcionar a orientação induzida. O tubo de polímero é expandido através de moldagem por sopro com uma percentagem de expansão radial de entre 200% e 500%, e uma percentagem de alongamento desde 20% até 200%. A tubagem de PLLA extrudido tem uma percentagem de alongamento axial desde 100% até 400%. O stent é formado a partir do tubo expandido através de corte por laser da tubagem no seu estado expandido.

Adicionalmente, o processo de moldagem por sopro é desempenhado de um forma que resulta em pequenos cristalitos dispersos através de uma matriz amorfa. Anteriormente à expansão, o tubo é aquecido a uma temperatura de entre 65 °C e 75 °C para induzir a formação de cristalitos mais pequenos que potenciam a resistência à fratura. O tubo é extinto por debaixo da temperatura de transição vítreia (Tg) após a expansão para prevenir crescimento adicional de cristais. O grau de cristalinidade é de 20-50%. Por debaixo de cristalinidade a 20% o corpo do stent pode não ter força suficiente, enquanto por cima de cristalinidade a 50% o corpo do stent pode ser demasiado quebradiço. A massa molecular média numérica (Mn) do material de armação do produto final (em g/mol) é de entre 60.000 e 300.000, ou mais estreitamente de entre 80.000 e 200.000.

Uma secção transversal de suporte exemplar pode ser retangular, por exemplo, 140 x 140 µm a 160 x 160 µm ou tendo uma área de secção transversal entre 20,000 e 25,000 µm². Conforme mostrado abaixo, é esperado que um teor de LLA superior a 1% em peso ou superior a 2% em peso resultará num stent que não mantém uma força radial e força mecânica durante tempo suficiente para tratamento eficaz de

uma secção doente de um vaso.

O monómero de LLA pode ser disperso na forma de um pó ou partículas particulares através da totalidade ou de uma porção de um corpo de um *stent*. O tamanho de tais partículas pode ser menor de 100 nm, entre 100 e 1000 nm, ou superior a 1000 nm, onde o tamanho pode referir-se ao diâmetro ou qualquer outro comprimento característico. Alternativamente, o monómero LLA pode ser misturado ou dissolvido a nível molecular com o PLLA.

Foi observado através de estudos de degradação *in vitro* e *in vivo* de *stents* de PLLA com monómero de L-láctido, discutidos abaixo, que o LLA proporciona um aumento dramático e inesperado da taxa de degradação do *stent*, particularmente por cima de 1% em peso. *Stents* tendo composições de monómeros com LLA superior a cerca de 1% em peso perdem força mecânica, perdem integridade mecânica e são erodidos demasiado rápido para um tratamento eficaz em aplicações coronárias e periféricas. Adicionalmente, baixas concentrações de LLA são vantajosas já que o efeito do monómero disperso no polímero tem pouco ou nenhum efeito nas propriedades mecânicas do polímero.

Adicionalmente, é importante que o monómero de LLA seja uniformemente ou substancialmente uniformemente disperso através do PLLA do *stent* para proporcionar um comportamento de degradação uniforme através do corpo do *stent*. Foi observado que para tais concentrações baixas de monómero LLA, a uniformidade de distribuição é altamente dependente da forma de mistura ou dispersão do LLA. Assim, formas de realização adicionais incluem um método para misturar o LLA no material de *stent* de PLLA.

Podem ser utilizados estudos de degradação *in vivo* e *in vitro* para avaliar a influência da concentração de monómero de LLA no comportamento de degradação de um *stent* de PLLA. Adicionalmente, a influência pode ser avaliada utilizando modelos teóricos.

Um modelo de degradação hidrolítica para poliésteres alifáticos tendo a forma $Mn(t) = Mn(0) \exp(-Kt)$, em que $Mn(t)$ é a massa molecular média numérica a um tempo t , $Mn(0)$ é a massa molecular média numérica a $t=0$, e K é a constante de taxa de degradação hidrolítica. Pitt, C.G., J. of Applied Polymer Science 26, 3779-3787 (1981); Pitt, C.G., Biomaterials 2, 215-220 (1981); Weir, N.A., Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: J. of Engineering in Medicine 218, 307-319 (2004); Weir, N.A., Part H: J. of Engineering in Medicine 218, 321-330 (2004). As suposições inerentes no modelo são razoáveis desde que a perda de massa não tenha ocorrido, já que a perda de massa afetaria as concentrações de água e grupos terminais carboxílicos da amostra. A equação pode ser também escrita como: $\ln [Mn(t)/Mn(0)] = -Kt$. Portanto, ao representar dados para $Mn(t)/Mn(0)$ frente a t num gráfico log-linear, pode-se inferir a taxa de degradação hidrolítica a partir do declive dos pontos unidos.

Foram gerados dados de degradação *in vitro* e *in vivo* para *stents* de PLLA com diferentes concentrações de monómero de LLA para investigar o seu efeito no comportamento de degradação de um *stent* de PLLA. Os dados *in vivo* foram obtidos utilizando um modelo animal. Os parâmetros e comportamento que foram monitorizados incluem Mn , força radial, aparição de fendas ou fraturas nas estruturas dos *stents* (integridade mecânica/estrutural), e tempo de degradação. Em todos os estudos, o *stent* é processado conforme descrito no presente documento. Os parâmetros dos *stents* são mostrados no Quadro 1 abaixo. Os *stents* incluíram um revestimento sobre uma armação composto por poli(DL-láctido) e everolimo.

Quadro 1. Resumo de parâmetros do *stent* em estudos de degradação

Especificação	Valor
Polímero de estrutura principal (PLLA)	

Mw	180.000-200.000
Mn	90.000-100.000
Massa do <i>stent</i> (comprimento de 18 mm)	9,0 mg
Massa/comprimento de unidade	0,5 mg /mm
Cristalinidade	45% (conforme medido através de DSC)
Secção transversal dos suportes	150 micra x 150 micra
Espessura do revestimento	3 micra
Massa do revestimento	308 µg (1:1 polímero:everolimo)
Polímero de revestimento	
Mw	66.000
Mn	39.000
Moldagem por sopro:	
Percentagem de expansão radial	400%
Percentagem de alongamento axial	20%
Maquinagem laser	Laser de 120 fs

Os estudos *in vitro* foram levados a cabo numa solução salina tamponada com fosfato (tampão PBS) a 37 °C. A Mn do *stent* foi medida através de GPC utilizando padrões de poliestireno. O modelo animal para os estudos *in vivo* foi o mini suíno do Yucatan.

No estudo *in vitro*, a dependência do tempo por parte de Mn é traçada na forma de $\ln[Mn(t)/Mn(0)]$ frente ao tempo para avaliar a capacidade preditiva do modelo de degradação hidrolítica. O modelo é então utilizado para avaliar o efeito de LLA na degradação de PLLA.

Nos estudos *in vitro*, foi também medida a Mn como uma função do tempo para os *stents* de PLLA tendo diferentes concentrações de monómero LLA. Nestes estudos, o monómero LLA foi adicionado à resina de PLLA de uma forma descrita no presente documento. A FIG. 2 ilustra um gráfico de $\ln[Mn(t)/Mn(0)]$ frente ao tempo para este conjunto em quatro grupos de *stents*: nominal (0,05% em peso de LLA),

0,2% em peso de LLA, 0,55% em peso de LLA, 1% em peso de LLA, e 3,3% em peso de LLA em PLLA.

Os dados para cada concentração foram ajustados com uma linha reta, o declive da qual proporciona a constante de taxa, K , do modelo de degradação. A constante de taxa, K , para cada concentração de monómero LLA é resumida no Quadro 2 e FIG. 3.

Quadro 2. Constante de taxa K para o modelo de degradação a partir de dados *in vitro*.

Grupo de Stent: % em peso de LLA	$k \times 10^3$ (dias $^{-1}$)	R^2
Nominal	1,9	0,962
0,2	3,0	0,972
0,55	7,2	0,969
1	13,4	0,960
3,3	48,8	0,989

O coeficiente de determinação, R^2 , é dado para cada grupo de dados para avaliar a previsibilidade do modelo de degradação linear. Quanto mais R^2 se aproximar a 1, mais fiável é a capacidade preditiva do modelo. Os dados do Quadro 2 mostram um efeito inesperadamente dramático do teor de monómero LLA na degradação do *stent*. Por exemplo, quando a concentração de LLA aumenta desde cerca de 0 até 0,55% em peso, K aumenta cerca de três vezes e desde cerca de 0 até 1% em peso, a constante de taxa aumenta cerca de seis vezes. As diferenças da alteração da massa molecular com o tempo à medida que a concentração de LLA aumenta são igualmente dramáticas. O Quadro 3 mostra a queda percentual na Mn e a Mn em pontos de tempo com base nas previsões do modelo para 1% em peso de LLA para o segundo conjunto de dados.

Quadro 3. Alteração da massa molecular com o tempo para PLLA com 1% em peso de LLA

Dias	Queda de Mn	Mn
20	23%	77 k
40	41%	59 k

60	55%	45 k
80	65%	35 k
120	80%	20 k

Conforme indicado acima, a perda de integridade mecânica começa anteriormente à perda de massa. Adicionalmente, a perda de força radial ocorre anteriormente ou simultaneamente à perda de integridade mecânica. Na massa molecular de emaranhamento, cerca de 17.000, o polímero já não tem propriedades mecânicas e desintegra-se sob uma carga aplicada. O stent perde integridade mecânica anteriormente à massa molecular de emaranhamento.

Conforme indicado acima, é esperado que o início de perda de massa *in vitro* seja um limite superior da degradação *in vivo*, ou seja, que a perda de massa comece num momento anterior *in vivo*. Adicionalmente, o início da perda de integridade mecânica e da perda de força radial podem também ocorrer num momento anterior *in vivo* que *in vitro*. O Quadro 4 mostra dados para a perda de massa *in vivo* e *in vitro* para um stent de PLLA sem monómero de LLA. A diferença do tempo no qual começa a perda de massa e a diferença no grau de perda são significativas.

Quadro 4. Comparação da perda de massa *in vivo* e *in vitro* para um stent de PLLA sem monómero de LLA.

Tempo (meses)	Perda de massa <i>in vitro</i>	Perda de massa <i>in vivo</i>
9	0%	20%
12	0%	30%
18	–	35%
21	9%	–

Para aplicações coronárias e periféricas, acredita-se que a integridade mecânica deve permanecer intacta durante pelo menos 2 a 4 meses sem fraturas graves (por exemplo, rutura dos suportes) após implantação para permitir a

incorporação do *stent* na parede do vaso. Adicionalmente, acredita-se que a força radial deve ser mantida durante pelo menos 1 mês para prevenir remodelação negativa. É esperado que a força radial seja perdida anteriormente à integridade mecânica e é esperado que o início da perda de integridade mecânica comece anteriormente à perda de massa. Um prelúdio do início da perda de integridade mecânica corresponde à formação de fendas no *stent*. Portanto, com base nestes dados *in vitro*, a concentração de LLA deve ser menor de 1% em peso para que o *stent* mantenha a força radial e integridade mecânica nos tempos desejados para aplicações coronárias e periféricas.

Noutro conjunto de estudos *in vitro*, foram estudados grupos de *stents* com cerca de 0% em peso, 0,2% em peso, 0,55% em peso, 1% em peso e cerca de 3% em peso de LLA em PLLA e controlados durante um período de quatro meses. Nestes estudos, foram controladas a força radial e a integridade do *stent*. O Quadro 5 resume a alteração observada da força radial e integridade mecânica após testagem da força radial nos diferentes grupos. Conforme mostrado no Quadro 5, para cerca de 0% em peso, 0,2% em peso e 0,55% em peso de LLA, a força radial é mantida até mais de 4 meses e não existiram fraturas observadas até mais de 4 meses. Para 1% em peso de LLA, a força radial mostrou uma diminuição consistente entre cerca de 1 ½ meses até cerca de 3 meses. A diminuição de força radial pode ocorrer anteriormente *in vivo*. Adicionalmente, as fraturas significativas a apenas 42 dias indicam uma perda precoce de força radial e integridade mecânica. Estes resultados indicam que um *stent* com mais do que 1% em peso de LLA é muito provavelmente inadequado para aplicações coronárias ou periféricas. A diminuição de força radial e fraturas significativas no *stent* com cerca de 3% de LLA em peso indicam que um *stent* de PLLA com esta concentração é totalmente inadequado.

Quadro 5. Força radial e integridade mecânica de *stents* de PLLA com diferente teor de monómero de LLA.

Teor de LLA (% em peso)	Força radial	Integridade mecânica
0,05	mantido até mais de 4 meses (126 dias)	sem fraturas a até mais de 4 meses (126 dias)
0,2	mantido até mais de 4 meses (126 dias)	sem fraturas a até mais de 4 meses (126 dias)
0,55	mantido até mais de 4 meses (126 dias)	sem fraturas a até mais de 4 meses (126 dias)
1,0	diminuição constante entre ~1/2 meses a cerca de 3 meses	segmentos de <i>stent</i> em pedaços observados a 42 dias
~ 3	diminuição consistente a cerca de 2 semanas	segmentos de <i>stent</i> em pedaços observados a 14 dias

Foram obtidos resultados pré-clínicos *in vivo* (animais) para grupos de *stent* com 0% em peso, 0,1% em peso, 0,4% em peso de LLA, cerca de 0,6% em peso de LLA, 1% em peso de LLA, e 3,8% em peso de LLA durante até 28 dias após a implantação. Para *stents* com 0,4% em peso de LLA e cerca de 0,6% em peso não existiram fraturas observadas a 28 dias após a implantação. Para *stents* com 1% em peso de LLA, foram observadas fraturas a 28 dias após a implantação. Para *stents* com 3,8% em peso de LLA, existiram fraturas significativas em apenas 7 dias e o *stent* despedaçou-se após 28 dias.

Foi observado pelo inventor que formar um tubo de PLLA destinado a ter entre 0,05%-0,5% em peso de LLA através de mistura mecânica da quantidade necessária de LLA em PLLA não resulta em tubos com mistura homogénea do LLA. Foram observadas grandes variações da concentração de LLA entre *stents* formados a partir de tubos desta forma.

São proporcionados dois métodos que resultam em

mistura uniforme com concentração consistente de monómero de LLA em diferentes tubos e stents fabricados a partir dos mesmos. O primeiro método inclui fabricar um lote principal de mistura de PLLA e LLA com concentrações de LLA superiores à concentração alvo. O lote principal é fabricado dissolvendo LLA e PLLA num solvente tal como clorofórmio. O clorofórmio é evaporado para formar o lote principal que é uma mistura homogénea de PLLA e LLA. O lote principal é então misturado através de processamento por fusão, tal como numa extrusora, com uma quantidade suficiente de PLLA para obter a concentração alvo de LLA. O método é ilustrado através do seguinte exemplo:

Etapa 1: Dissolver 2 g de LLA e 8 g de PLLA em 400 ml de clorofórmio

Etapa 2: Evaporar o clorofórmio para formar uma mistura uniforme de PLLA e LLA com 25% em peso de LLA.

Etapa 3: Combinar a mistura de 25% em peso de LLA com 4 kg de PLLA para obter 0,5% em peso de LLA em PLLA.

O segundo método de preparação de uma mistura uniforme de LLA em PLLA inclui dissolver LLA num solvente tal como clorofórmio para formar uma solução e pulverizar a solução em sedimentos de PLLA. O solvente é removido deixando o LLA depositado nos sedimentos de PLLA. Os sedimentos de PLLA são processados por fusão, numa extrusora, por exemplo, para formar tubos com a concentração alvo de LLA em PLLA. O método é ilustrado através do seguinte exemplo:

Etapa 1: Dissolver 0,5 g de LLA em 100 ml de metanol anidro para formar uma solução.

Etapa 2: Pulverizar a solução em 1 kg de sedimentos de PLLA e agitar.

Etapa 3: Colocar os sedimentos em forno de vácuo para remover o solvente.

Etapa 4: Colocar os sedimentos na extrusora e formar um tubo com 0,5% em peso de LLA.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- EP 1184008 A1 **[0011]**
- US 2007253999 A **[0011]**
- WO 2007146354 A2 **[0011]**

Documentos de não patente citados na descrição

- **BENDIX D.** Chemical synthesis of polylactide and its copolymers for medical applications. *POLYMER DEGRADATION AND STABILITY, BARKING, GB* **[0012]**
- *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, março de 1998 **[0028] [0029]**
- *Medical Device Manufacturing & Technology*, 2005 **[0029]**
- **PITT, C.G.** *J. of Applied Polymer Science*, 1981, vol. 26, 3779-3787 **[0044]**
- **PITT, C.G.** *Biomaterials*, 1981, vol. 2, 215-220 **[0044]**
- **WEIR, N.A.** Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. *Part H: J. of Engineering in Medicine*, 2004, vol. 218, 307-319 **[0044]**
- **WEIR, N.A.** *Part H: J. of Engineering in Medicine*, 2004, vol. 218, 321-330 **[0044]**

Lisboa, 12 de Agosto de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Um *stent* para tratar uma secção doente de um vaso sanguíneo, compreendendo uma armação polimérica compreendendo poli(L-láctido) e entre 0,05% e 0,5% em peso de monómero de L-láctido misturado, disperso, ou dissolvido dentro do poli(L-láctido), em que a cristalinidade do poli(L-láctido) é de entre 20-50%, e em que a massa molecular média numérica do poli(L-láctido) é de entre 60.000 e 300.000, relativamente aos padrões do poliestireno.
2. O *stent* da reivindicação 1, em que a armação compreende poli(L-láctido) a mais de 95% em peso.
3. O *stent* da reivindicação 1, em que a armação é composta por um padrão de suportes, o padrão incluindo uma pluralidade de anéis cilíndricos unidos através de suportes ligantes.
4. O *stent* da reivindicação 3, em que os suportes têm uma secção transversal retangular, a área de secção transversal sendo de entre 20.000 e 25.000 μm^2 .
5. O *stent* da reivindicação 1, em que a armação tem orientação da cadeia de polímeros induzida por expandir radialmente um tubo entre 200-500% e formar o *stent* a partir do mesmo.
6. O *stent* da reivindicação 1, em que o L-láctido está na forma de partículas com um tamanho de entre 100 e 1000 nm.

Lisboa, 12 de Agosto de 2015

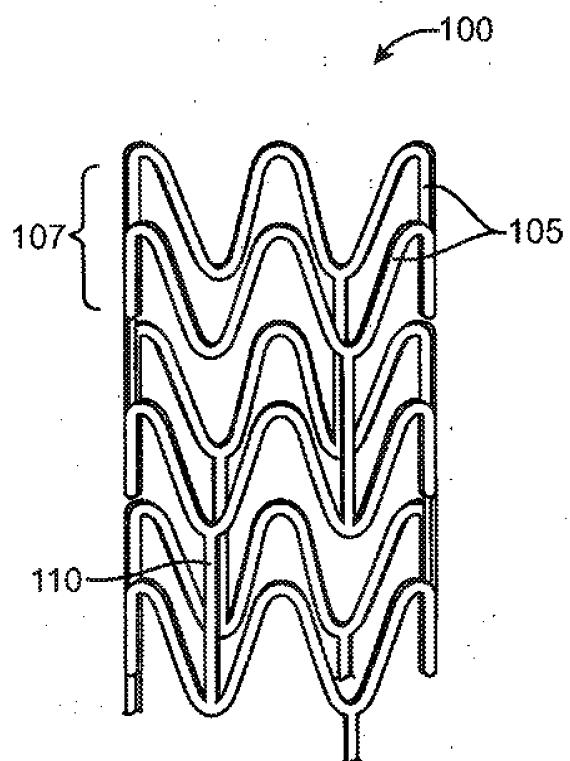


FIG. 1

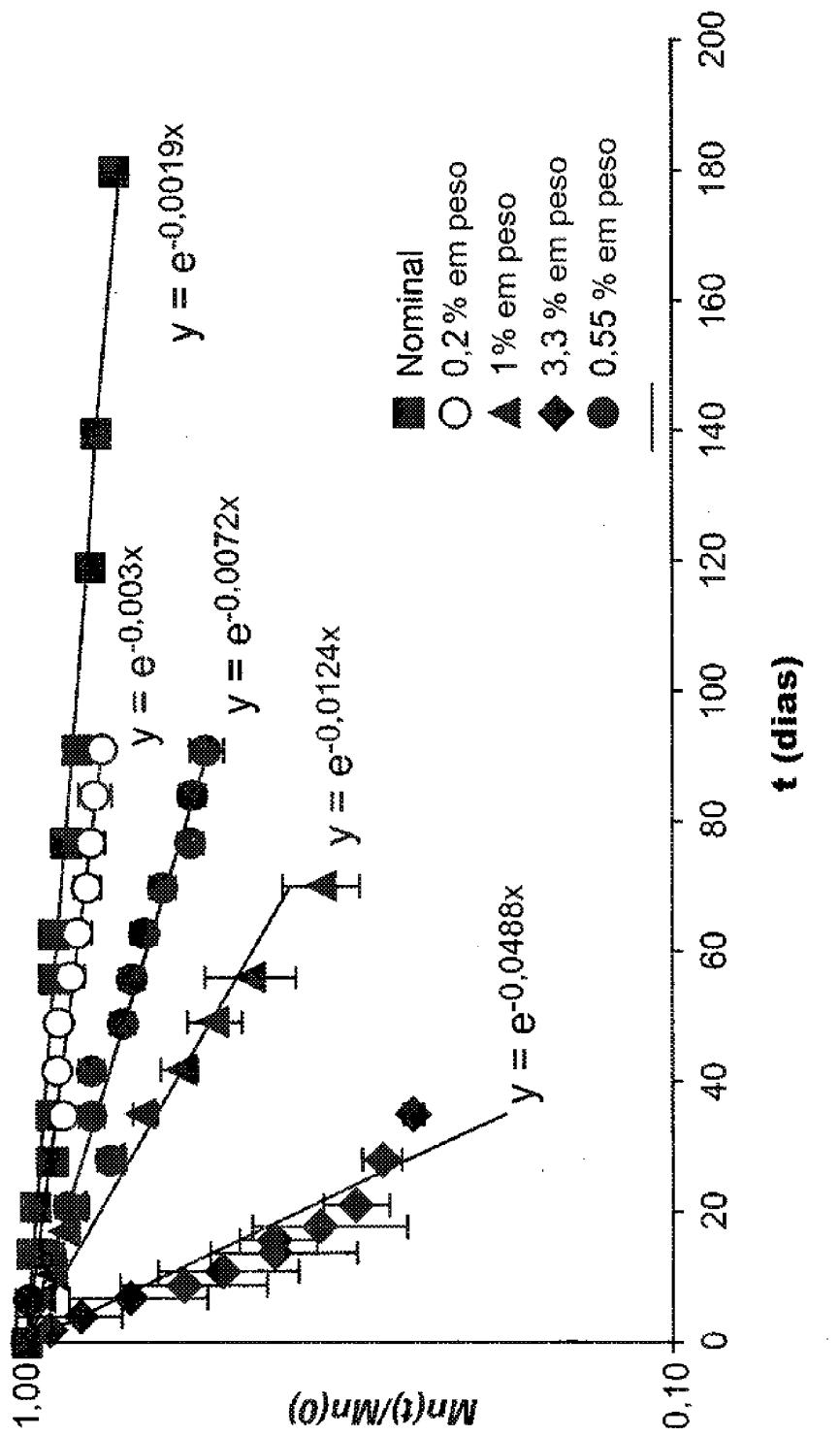


FIG. 2

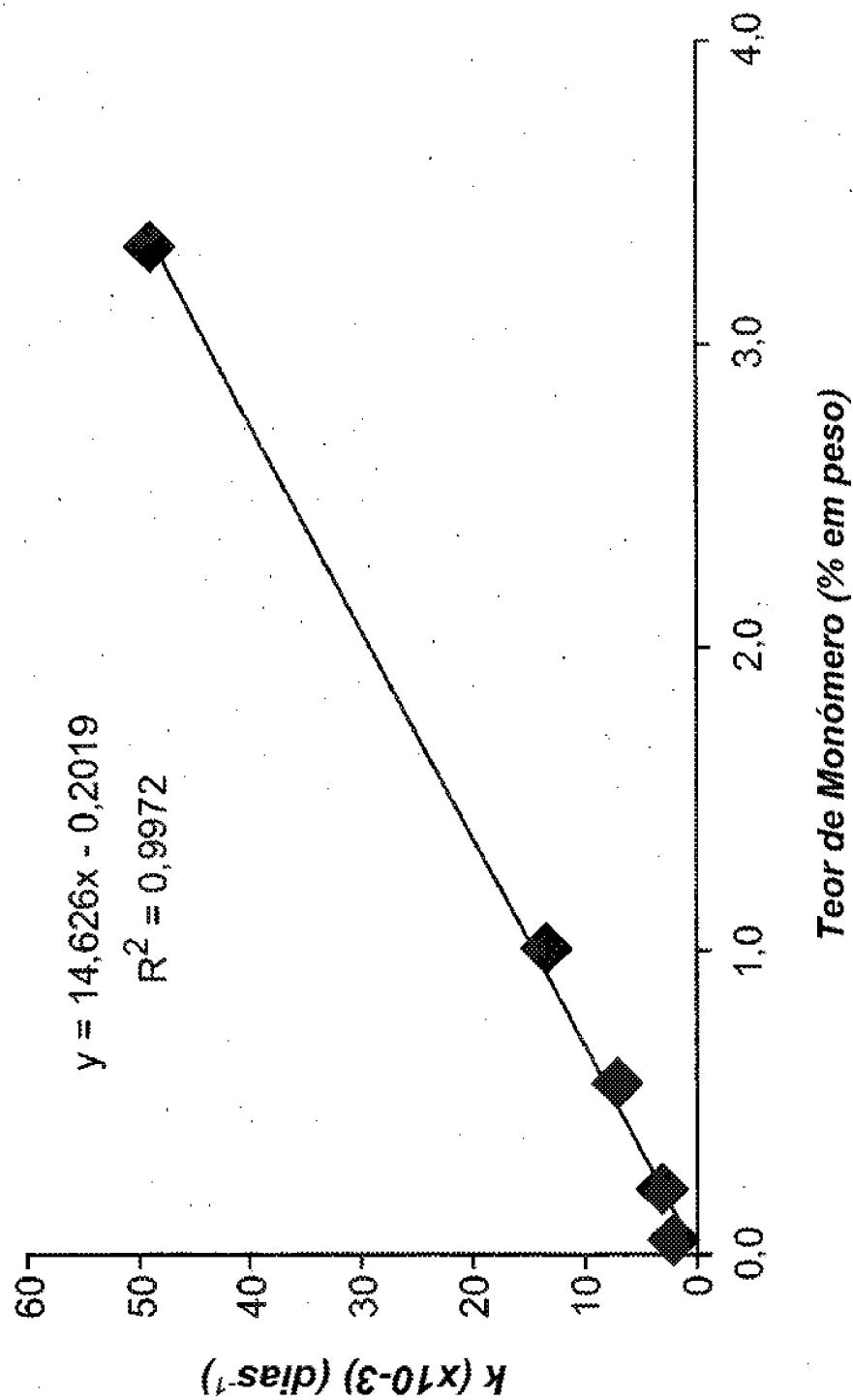


FIG. 3