



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

(21) **PI0710137-6 A2**

(22) Data de Depósito: 11/04/2007

(43) Data da Publicação: 09/08/2011
(RPI 2118)



(51) *Int.Cl.:*

A61F 2/90 2006.01

A61F 2/82 2006.01

A61L 31/14 2006.01

A61L 33/00 2006.01

A61L 31/10 2006.01

(54) Título: **MÉTODOS PARA DIMINUIÇÃO DAS SUPERFÍCIES AFIADAS E/OU IRREGULARIDADES DE UM STENT POLIMÉRICO E PARA REDUZIR OS GRUPOS AMINO REATIVOS EM UM STENT POLIMÉRICO**

(30) Prioridade Unionista: 12/04/2006 US 60/791,220,
19/06/2006 US 60/814,533, 25/10/2006 US 60/854,075

(73) Titular(es): Arterial Remodeling Technologies, S.A.

(72) Inventor(es): Patrick Sabaria

(74) Procurador(es): Patricia Franco

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007000941 de 11/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/116305 de 18/10/2007

(57) Resumo: METODOS PARA DIMINUIÇÃO DAS SUPERFÍCIES AFIADAS E/OU IRREGULARIDADES DE UM STENT POLIMÉRICO E PARA REDUZIR OS GRUPOS AMINO REATIVOS EM UM STENT POLIMÉRICO A presente invenção apresenta métodos para fabricação de stents, que utilizam um tratamento químico para tornar a superfície deles mais lisa, para poli-la ou para tornar o stent mais resistente. Um desses tratamentos envolve a exposição do stent a acetona ou a um solvente semelhante. Em certas concretizações, há uma etapa adicional, que consiste em colocar o stent em um banho contendo acetona, ou um solvente similar, banho este contendo também o polímero do qual o stent é composto. A etapa do banho de acetona pode ser realizada em temperatura menor do que a temperatura de transição vítrea. A presente invenção apresenta também métodos para fabricação do stent, usando um banho de acetona contendo ácido polilático. Outras concretizações fornecem métodos para fabricação de stent utilizando um banho de acetona contendo ácido polilático e polietilenoglicol.

MÉTODOS PARA DIMINUIÇÃO DAS SUPERFÍCIES AFIADAS E/OU
IRREGULARIDADES DE UM STENT POLIMÉRICO E PARA REDUZIR OS
GRUPOS AMINO REATIVOS EM UM STENT POLIMÉRICO



5 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O uso de *stents* em diversos procedimentos cirúrgicos, da cardiologia intervencionista e radiológicos tornou-se rapidamente aceito, à medida que a experiência com dispositivos *stent* se acumulou e suas vantagens tornaram-se
10 mais amplamente reconhecidas. *Stents* são frequentemente usados em lúmens corporais para manter passagens abertas como, por exemplo, na uretra prostática, no esôfago, no trato biliar, nos intestinos e em diversas artérias e veias, bem como em vasos mais remotos do sistema
15 cardiovascular, como a artéria femural.

Os *stents* são utilizados com frequência no tratamento da aterosclerose, uma doença na qual lesões vasculares ou placas consistindo de cristais de colesterol, células necrosadas, aglomerados lipídicos, elementos fibrosos em
20 excesso e depósitos de cálcio se acumulam nas paredes das artérias de um indivíduo. Um dos tratamentos de maior sucesso para a aterosclerose é a inserção de um balão esvaziado dentro da luz, adjacente ao local da placa ou da lesão aterosclerótica. Em seguida, o balão é inflado, de
25 modo a pressionar a placa até quebrá-la. Tal procedimento aumenta a área da seção transversal da luz arterial. Infelizmente, a pressão exercida também danifica a artéria

e, em 30 a 40% dos casos o vaso volta, gradualmente, a estreitar-se ou mesmo a fechar-se no local da lesão estenótica original. Este re-estreitamento é conhecido como reestenose.

5 Uma abordagem comum na prevenção da reestenose é colocar um *stent* metálico no local da lesão estenótica. Embora *stents* metálicos tenham a força mecânica necessária para evitar a forma retrátil da reestenose, sua presença na artéria pode levar a problemas biológicos, entre eles os

10 espasmos vasculares, perda de adesão ("compliance mismatch") e até mesmo oclusão. Além disso, há riscos significativos inerentes ao fato de se ter um *stent* metálico implantado permanentemente na artéria, inclusive o de erosão da parede do vaso. Os *stents* também podem migrar

15 do local original de inserção, aumentando o potencial de bloqueio induzido por eles. *Stents* metálicos, principalmente quando ocorre migração, causam irritação nos tecidos ao redor da luz. Além disso, o fato dos metais serem tipicamente mais duros e rígidos que os tecidos que

20 circundam a luz, pode resultar em uma inadaptação anatômica ou fisiológica e, em consequência, a danos ao tecido ou a respostas biológicas indesejadas. Adicionalmente, a constante exposição do *stent* ao sangue pode levar à formação de trombos no interior do vaso sanguíneo. Os

25 *stents* podem, ainda, permitir a migração da proliferação celular associada ao dano da parede arterial para dentro de sua malha, onde essas células continuam a proliferar, acarretando eventualmente o estreitamento do vaso. *Stents* metálicos têm, também, algum grau de recuo negativo. Por

fim, os *stents* metálicos impedem a ou inibem a reconstrução natural do vaso, que pode ocorrer no organismo, pelo fato de mantê-lo rigidamente em seu diâmetro máximo.

Devido aos problemas associados ao uso de *stents* metálicos, tem-se explorado, recentemente, a utilização de *stents* de materiais bioabsorvíveis e biodegradáveis. Os materiais bioabsorvíveis ou bio-ressorvíveis convencionais, usados para fabricação de *stents*, são escolhidos de modo a serem absorvidos ou degradados com o tempo. Essa degradação leva a procedimentos intervencionistas subseqüentes, tais como uma recolocação do *stent* ou cirurgia arterial. Sabe-se também que alguns materiais bioabsorvíveis e biodegradáveis tendem a possuir características excelentes de biocompatibilidade, especialmente quando comparados à maioria dos metais biocompatíveis convencionalmente usados. Outra vantagem dos *stents* bioabsorvíveis e biodegradáveis é o fato de que suas propriedades mecânicas podem ser planejadas de modo a eliminar ou reduzir substancialmente a rigidez e a dureza frequentemente associadas aos *stents* metálicos. Isto é benéfico uma vez que essas características dos *stents* metálicos podem contribuir para a propensão que eles têm de danificar o vaso ou seu lúmen. Exemplos de novos *stents* biodegradáveis incluem aqueles descritos na patente norte-americana de número 5.957.975, a qual é incorporada aqui, integralmente, por referência.

Contudo, ainda há problemas com diversos *stents* biodegradáveis. Por exemplo, observou-se que a exposição contínua do *stent* ao sangue pode levar à formação

indesejada de trombos. Em particular, *stents* com superfícies irregulares ou afiadas são indesejáveis, pois as partículas do sangue se acumulam nas irregularidades da superfície acelerando a formação de trombos. Há, ainda, o
5 problema de limitar a reatividade da superfície dos *stents*.

Sendo assim, é desejável fabricar *stents* com poucas superfícies irregulares ou afiadas. É desejável também, reduzir ou eliminar grupos amino reativos, o que irá reduzir ou impedir a adesão de plaquetas. Os inventores
10 desenvolveram um novo método de fabricação de *stents*, que resulta em menos irregularidade, faces menos afiadas e adesão plaquetária reduzida.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção apresenta métodos para fabricação
15 de *stents*, que utilizam um tratamento químico para alisar, polir ou tornar o *stent* mais forte. Um desses tratamentos envolve a exposição do *stent* a acetona ou a um solvente similar. Os inventores concluíram que podem criar um *stent* melhor, introduzindo apenas essa etapa, ou aliando-a a
20 outros tratamentos no processo de fabricação dos *stents*. Em algumas concretizações, a etapa adicional inclui colocar o *stent* em um banho contendo acetona, ou um solvente semelhante, em que o banho contém também o polímero do qual o *stent* é composto. Geralmente, a etapa do banho de acetona
25 é conduzida em temperatura abaixo da de transição vítrea. De preferência, esse banho deve ser conduzido em temperatura abaixo de 65 °C, especialmente abaixo de 60 °C, mais especialmente abaixo de 55 °C. Em algumas

concretizações, uma temperatura em torno de 25 °C tem maior preferência.

A etapa adicional resulta em um decréscimo da reatividade da superfície do *stent*. Surpreendentemente, a
5 inclusão desta etapa auxilia no polimento das superfícies afiadas e das irregularidades criadas durante o processo de fabricação. Mesmo não querendo se limitar a qualquer teoria em particular, os autores acreditam que este processo de fabricação irá reduzir ou eliminar a adesão de plaquetas,
10 ou de quaisquer outros elementos do sangue envolvidos na formação de trombos, pela redução ou eliminação de grupos amino reativos.

A presente invenção também fornece métodos de fabricação de *stents* utilizando um banho de acetona que
15 contém ácido poliláctico. Outras concretizações apresentam métodos para fabricação de *stents* utilizando um banho de actona contendo ácido poliláctico e polietilenoglicol.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições:

20 O termo "polímero bio-ressorvível" é utilizado aqui para se referir a um polímero cujos subprodutos de degradação podem ser bio-assimilados ou excretados pelas vias naturais em um organismo humano.

A expressão "banho de acetona" é usada aqui para se
25 referir a um banho contendo um ou mais solventes, que podem

ser acetona, hidrocarbonetos clorados e/ou cetonas. O método de fabricação de *stents* poliméricos inclui a imersão, total ou parcial, do *stent* polimérico no banho de acetona.

5 O termo "frisagem", como utilizado aqui, refere-se a um processo envolvendo pressão radial em um dispositivo polimérico cilíndrico contendo fendas ou aberturas nas paredes, a fim de permitir uma diminuição do diâmetro do dispositivo sem afetar, substancialmente, a espessura de
10 sua parede ou sua sustentação. Tipicamente, tal processo também resulta em um aumento no comprimento do dispositivo cilíndrico.

 A expressão "polímero degradável" ou "polímero biodegradável", como utilizada neste documento, refere-se a
15 um polímero que se quebra em seus monômeros e oligômeros quando dentro do corpo humano, ou quando posto em solução aquosa e mantido em condições de temperatura, osmolalidade, pH, etc., que imitem o meio fisiológico, preferencialmente
sem o envolvimento de degradação enzimática, a fim de
20 diminuir o risco de disparar o sistema de defesa imunológica no corpo humano.

 A expressão "forma e diâmetro finais pré-determinados", como utilizada aqui, refere-se ao diâmetro, comprimento, *design* e espessura de parede desejados para um
25 *stent* posicionado em um sítio-alvo de um vaso, particularmente de um vaso sanguíneo, ducto ou tubo de um mamífero, em especial de um ser humano.

A expressão "recuo negativo", como aqui utilizada, refere-se a uma diminuição indesejada do tamanho, ou do diâmetro de um *stent* expandido, após o posicionamento inicial.

5 A expressão "recuo positivo", como utilizada aqui, refere-se a um aumento do tamanho, ou do diâmetro de um *stent*, que foi modelado para ter um determinado diâmetro final, mas que não foi expandido totalmente para atingi-lo.

10 A expressão "recuo relacionado ao relaxamento", como utilizada aqui, refere-se à lenta mudança nas dimensões de um dispositivo polimérico, devida ao rearranjo lento, dependente do tempo, da conformação das suas moléculas, conforme o comportamento conhecido dos materiais poliméricos viscoelásticos. Tal rearranjo deve-se à
15 agitação térmica que leva, lentamente, o material polimérico ao equilíbrio termodinâmico típico das condições de estocagem, nos casos em que ele foi processado em condições ambientais diferentes delas. O relaxamento ocorre
20 muito lentamente abaixo da T_g , isto é, quando o material está no estado vítreo.

O termo "temperatura de transição vítrea" ou " T_g ", como usado aqui, refere-se à temperatura na qual o polímero passa de um estado semelhante à borracha para o estado vítreo e vice-versa.

25 A presente invenção apresenta métodos para fabricação de *stents*, que utilizam métodos químicos para alisar, polir e/ou fortalecer o *stent*. Os inventores verificaram que é

possível criar um *stent* melhor, acrescentando uma ou mais etapas ao processo de fabricação do *stent*. O tratamento pode usar um gás ou vapor de solventes, de preferência acetona, especialmente um vapor, passado com um fluxo linear sobre o *stent*. A etapa adicional pode envolver, também, a colocação do *stent* em um banho contendo solventes, de preferência acetona, sendo que o referido banho contém ainda o polímero do qual o *stent* foi feito. O tratamento por meio de banhos é conduzido, geralmente, em temperaturas abaixo da temperatura de transição vítrea. De preferência, a etapa do banho é conduzida em temperatura abaixo de 65 °C, mais especialmente abaixo de 60 °C, particularmente abaixo de 55 °C. Em algumas concretizações, a temperatura abaixo de 50 °C tem maior preferência.

A etapa, ou etapas adicionais resultam em menor reatividade da superfície do *stent*. Surpreendentemente, a inclusão desta etapa ajuda no polimento das superfícies afiadas e das irregularidades criadas durante a fabricação. Mesmo não querendo limitar-se a qualquer teoria específica, os autores acreditam que este processo de fabricação irá reduzir, ou mesmo eliminar a adesão plaquetária em função da eliminação de grupos amino reativos.

A presente invenção fornece também métodos de fabricação de *stents*, que utilizam banho de acetona contendo ácido poliláctico. Outras concretizações fornecem métodos de fabricação de *stents*, que usam banho de acetona contendo ácido poliláctico e polietilenoglicol.

I. FABRICAÇÃO E PROPRIEDADES EXEMPLARES DE STENTS

Os *stents* podem ser fabricados a partir de qualquer polímero biodegradável, biocompatível, bio-ressorvível, de preferência de um polímero termoplástico. Como utilizado
5 aqui, um polímero bio-ressorvível é aquele cujos produtos de degradação são metabolizados *in vivo*, ou eliminados do organismo pelas vias naturais de excreção. Preferencialmente, os *stents* deste grupo são feitos de um polímero degradável e bio-ressorvível, que possua um Tg de,
10 pelo menos oito graus acima de 37 °C, de preferência pelo menos 20 graus acima de 37 °C. Este polímero pode ser um homopolímero ou um copolímero. De preferência, o *stent* deve ser formado por uma fina camada de um ou mais polímeros bio-ressorvíveis amorfos, ou seja, os polímeros utilizados
15 na fabricação dos *stents* devem ser, preferencialmente, não-cristalinos. É preferível também que os polímeros utilizados na fabricação dos *stents* não gerem resíduos cristalinos após degradação *in vivo*. Também é previsto que as cadeias dos polímeros utilizados podem, ou não, ser
20 reticuladas. Mas uma reticulação leve é aceitável apenas se forem suficientemente mantidas as características térmicas e de viscoelasticidade, que permitem que o dispositivo seja modelado, frisado e posicionado.

Os polímeros biodegradáveis apropriados incluem, entre
25 outros, poli-L-lactídeo, poliglicolídeo, poli-D,L-lactídeo, copolímeros de lactídeo e glicolídeo, policaprolactona, polihidroxivalerato, polihidroxibutirato, politrimetileno-carbonato, poliortoésteres, polianidridos e polifosfazenos.

Exemplos dos tipos de polímeros adequados aos *stents* da presente invenção incluem, entre outros, estereocopolímeros baseados em ácido láctico (copolímeros PLAX compostos de unidades L e D, em que X é o percentual de unidades de L-lactila) (55<Tg<60), copolímeros dos ácidos láctico e glicólico (PLAXGAY, onde X é a porcentagem de unidades de L-lactila, e Y o percentual de unidades de glicolila; e em que X e Y são tais que o Tg do copolímero seja maior que 45 °C), e poli(ácido láctico-co-glicólico-co-glucônico) no qual os grupos OH das unidades gluconila podem ser mais ou menos substituídos (pLAXGayGLx, onde X é a porcentagem de unidades L-lactila, Y é a porcentagem de unidades glicolila e Z é a porcentagem de unidades gluconila; e onde X, Y e Z são tais que Tg do terpolímero é maior que 45 °C). Outros polímeros possíveis incluem o ácido poliláctico (PLA), o ácido poliglicólico (PGA), a poliglactina (copolímero PLAGA), o poligliconato (copolímero de carbonato de trimetileno e glicolídeo, e um copolímero de poliglicolídeo ou de ácido lactídeo, ou de ácido poliláctico com ϵ -caprolactona) desde que o polímero tenha temperatura de transição vítrea, Tg, pelo menos igual a 45 °C, ou maior.

Em uma concretização preferencial, o *stent* contém um estereocopolímero de ácido poliláctico produzido a partir de lactídeos L e DL. Este polímero é aqui designado "PLAX", onde X representa a porcentagem de unidades de ácido L-láctico na mistura de monômeros usada na preparação dos lactídeos. De preferência, X deve ficar na faixa entre 10 e 90, particularmente entre 25 e 75. Em outra concretização preferencial, o *stent* contém um copolímero de ácidos

poliláctico e glicólico produzido a partir de lactídeos e glicolídeos L e DL. Este polímero é aqui designado como "PLAXGAY", onde Y representa o percentual de unidades de ácido glicólico na mistura de monômeros utilizada para preparar os copolímeros. De preferência, os copolímeros não devem conter unidades de repetição glicolila, uma vez que tais unidades são, sabidamente, mais inflamatórias do que as unidades de repetição lactila. Preferencialmente, os polímeros devem ser preparados utilizando-se Zn metálico ou lactato de Zn como iniciador. A fim de assegurar boas propriedades mecânicas iniciais ao *stent*, o peso molecular do polímero na região de segundo tempo de vida *in vivo* deverá ser, de preferência, maior do que 20.000 daltons, especialmente 100.000 daltons, ou maior. A polidispersividade, $I=M_w/M_n$, deve ser, preferencialmente, menor do que 2 e não deve refletir, significativamente, a presença de oligômeros de baixo peso molecular (menores do que 2.000 daltons pela cromatografia de exclusão).

Opcionalmente, a camada polimérica pode ser usada para impregnar o *stent* com um agente anti-coagulante (como heparina), com anti-oxidantes (como a vitamina E), com compostos que regulem a proliferação celular, ou com drogas antiinflamatórias (como os corticosteróides), a fim de promover a liberação localizada de drogas. Tais drogas são incorporadas na camada polimérica por meio de técnicas conhecidas. Também podem ser incorporados agentes na base do polímero que forma o corpo do *stent*, desde que esta incorporação não tenha efeitos adversos significativos sobre as características físicas desejadas para o *stent*

tais como a sua expansão radial e seu tempo de degradação. Para *stents* intravasculares, é preferível que o filme tenha espessura entre 0,05 e 0,2 mm.

Além disso, em algumas concretizações, o *stent* pode
5 ser coberto com compostos que modulam a cicatrização, ou estes podem estar contidos no próprio polímero de que o *stent* é feito. Em geral, os moduladores de cicatrização podem ser quaisquer compostos que façam ligação cruzada com a fibrina, de modo a fornecer uma matriz para adesão e
10 migração celular, especialmente das células endoteliais; que funcionem como um componente inicial da matriz extracelular ou que auxiliem a formação dessa matriz; que se liguem ao colágeno e interajam com as glicosaminoglicanas da matriz; que possuam propriedades
15 quimiotáticas para macrófagos, células fibroblásticas e endoteliais, células dos músculos lisos e da epiderme; substâncias que afetem a estrutura e a função do citoesqueleto e que estimulem a migração celular, especialmente das células endoteliais; que promovam a
20 opsonização e a fagocitose; que formem um componente do fibronexo; que formem um suporte para o depósito de colágeno; ou que atuem de outra maneira como promotores de cicatrização.

Exemplos de substâncias que promovem a cicatrização
25 incluem, mas não se limitam a, proteases; substâncias vasoativas, como serotonina e histamina; fibronectina; collagenases; ativador plasminogênico; proteases neutras; elastina; colágenos; proteoglicanas, como condroitina-4-

sulfato, sulfato de dermaten e sulfato de heparina; glicosaminoglicanas sulfatadas e não-sulfatadas; fator de crescimento da epiderme (EGF); hormônios, como estradiol, testosterona ou progesterona; fator de crescimento derivado de macrófagos (MDGF); fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF); trombina; insulina; certas linfocinas; fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); fatores de crescimento de fibroblastos; cofatores como ferro, cobre e vitamina C; adrenomedulina; angiogenina; angiopoietina-1; fator de crescimento relacionado com a angiopoietina; fator neurotrófico derivado do cérebro; hormônio liberador de corticotropina; Cyr16; eritropoietina; folistatina; fator de crescimento de hepatócitos; interleucinas (IL-3, IL-8); midquina; neuroquinina A; neuropeptídeo Y (NPY); pleiotrofina; progranulina; proliferina; secretoneurina; substância P; fator de crescimento transformador; VG5Q; fatores que recrutam pericitos; e becaplermina.

Admite-se que o *stent* possa ser fabricado por qualquer método. Em uma concretização preferida, o *stent* é feito de uma faixa polimérica biodegradável contendo uma cabeça, onde há uma fenda, e uma lingueta, com um mecanismo de encaixe ou trava próximo à extremidade longitudinal. O elemento cilíndrico, contendo uma superfície interna e outra externa, é formado inserindo-se uma parte da lingueta na fenda, a fim de fornecer um elemento cilíndrico com uma primeira configuração, de diâmetro reduzido. Após o posicionamento, o elemento cilíndrico assume uma segunda configuração, com diâmetro expandido, na qual o mecanismo de encaixe distal engata na superfície interna da cabeça,

evitando a ruptura radial ou o recuo do *stent* polimérico. Em uma segunda concretização preferida, o *stent* é formado por várias faixas poliméricas interligadas, cada uma das quais possui uma cabeça fendida e uma lingueta contendo um mecanismo de encaixe próximo à extremidade longitudinal.

Em outra concretização, o *stent* é formado por meio de um corte a laser em um tubo cilíndrico. Em outra concretização, ainda, o *stent* é feito fazendo-se um corte a laser, no formato do *stent*, em uma chapa de polímero e, em seguida, enrolando-se o padrão no formato do *stent* cilíndrico, e soldando-se longitudinalmente, para formar o *stent*. Em mais uma concretização, os *stents* são feitos por meio de ataque químico à placa de polímero, em seguida enrolando e soldando para dar a forma do *stent*, ou enrolando um fio polimérico para formar o *stent*.

Em outra concretização preferencial, o *stent* também pode ser formado por moldagem ou injeção de um termoplástico ou por injeção reativa de um material polimérico termorrígido. Por exemplo, em uma concretização, um material polimérico é vertido em um molde para formar uma malha bi-dimensional. Esta malha, plana, é, então, enrolada e suas extremidades soldadas ou coladas de modo a formar um cilindro. Em outras concretizações, o material polimérico é injetado em um molde tri-dimensional, a fim de formar o *stent* cilíndrico. Além disso, filamentos do polímero composto podem ser extrusados ou fundidos sob a forma de fios. Estes podem, então, ser cortados, arranjados em forma de anéis, fechados com solda, e corrugados para

formar coroas, as quais são, por sua vez, soldadas por aquecimento, ou com uso de solventes, para formar o *stent*. Finalmente, aros ou anéis podem ser cortados do conjunto de tubos, e os elementos tubulares serem selados de modo a
5 formar coroas. Estas podem, então, ser unidas por soldagem ou por fusão a laser, para formar o *stent*.

Geralmente, as estruturas de sustentação são dispostas em padrões projetados para contatar as paredes da luz do vaso e para manter a patência deste. Conhece-se uma grande
10 variedade de padrões para essas estruturas, capazes de atingir objetivos específicos de projeto.

Admite-se que um *stent* frisado pode incorporar ranhuras ou espaços abertos capazes de permitir uma redução temporária do diâmetro do tubo cilíndrico sem alterar
15 substancialmente a espessura da parede. Além disso, um *stent* de acordo com a presente invenção pode ter dentes e uma estrutura correspondente de engates, que trabalhe para manter um formato expandido. Além disso, *stents* de base
20 polimérica com estrutura definida por uma bobina de fios ou de fita, ou por uma hélice, ou por uma configuração de malha são exemplos possíveis de *stents* auto-expansíveis. Outras características importantes no projeto de *stents* são a força radial ou circular, a razão de expansão ou a área de cobertura, e a flexibilidade longitudinal. Um ou outro
25 padrão estrutural pode ser selecionado, visando otimizar os parâmetros considerados importantes para uma aplicação específica.

Deve ser considerado também, que um *stent* biodegradável pode ter um padrão programado de degradação *in vivo*. A estrutura polimérica do *stent* permite uma velocidade de degradação diferenciada. Como exemplo, ver a

5 patente norte-americana de número 5.957.975, a qual é incorporada a este documento, integralmente, por referência. Em uma concretização, o *stent* possui pelo menos um elemento substancialmente cilíndrico, com as duas extremidades abertas, e diversas regiões dispostas em forma

10 de circunferência ao redor deste elemento cilíndrico, extendendo-se de uma a outra das extremidades deste. Cada uma dessas regiões é configurada, ou planejada, para ter um tempo de vida *in vivo* desejado. Pelo menos uma das regiões é planejada para ter um tempo de vida *in vivo* menor do que

15 a das outras. Isto significa que esta região de menor tempo de vida *in vivo*, após o posicionamento do *stent*, se degrada antes das demais que possuem maior tempo de vida *in vivo*. Sendo assim, quando *stents* projetados conforme a presente invenção são posicionados na luz de um vaso de um paciente,

20 o elemento cilíndrico adquire uma ou mais fissuras, que se estendem de uma extremidade à outra do elemento cilíndrico, dentro de um período de tempo desejado, pré-determinado, após a colocação do *stent* no paciente. Foi determinado que este desmantelamento, ou fragmentação, dentro de um período

25 de tempo pré-determinado após o posicionamento do *stent* permite o alargamento da luz do vaso, por um processo de reconstrução arterial.

EXEMPLO I

As regiões do *stent* com tempos de vida *in vivo* diferentes podem ser obtidas por diversos modos. De preferência, esses *stents* são fabricados produzindo-se 5 regiões que têm um primeiro tempo de vida *in vivo* - isto é, um tempo de vida *in vivo* menor - em uma placa polimérica que possui o segundo tempo de vida *in vivo* pré-determinado, ou mais longo. As regiões com o primeiro tempo de vida *in vivo* são produzidas pelo aquecimento das regiões 10 respectivas da placa polimérica, que possui o segundo tempo de vida *in vivo*, por um tempo e a uma temperatura suficientes para provocar a degradação parcial local das cadeias poliméricas. Este tratamento, que pode ser feito utilizando-se uma agulha quente teleguiada, um feixe de 15 laser, ou um fluxo de ar quente, torna o polímero mais sensível a degradação hidrolítica naquela região aquecida. Como alternativa, as regiões com primeiro tempo de vida *in vivo* podem ser produzidas na placa polimérica com segundo tempo de vida *in vivo*, incorporando-se um número suficiente 20 de íons ácidos nas respectivas regiões da placa. De preferência, os íons ácidos são fornecidos por compostos insolúveis no sangue.

EXEMPLO II

As regiões com primeiro tempo de vida *in vivo* podem 25 ser produzidas também em um filme polimérico que possua um segundo tempo de vida *in vivo*, expondo-se as regiões respectivas a radiação beta ou gama, por tempo suficiente para induzir a clivagem parcial das cadeias poliméricas

naquelas regiões. Desde que a placa polimérica tenha espessura menor do que 0,3 mm, é possível também produzir regiões com primeiro tempo de vida *in vivo* em um filme polimérico com segundo tempo de vida *in vivo* introduzindo-se áreas de fragilidade mecânica no polímero. Um método para introduzir fragilidade mecânica consiste na redução da espessura do polímero na região respectiva, ou na formação de buracos nela. Regiões com primeiro tempo de vida *in vivo* também podem ser produzidas em um filme polimérico com segundo tempo de vida *in vivo* aplicando-se um estresse mecânico à região respectiva. Este último processo, contudo, é difícil de controlar sendo, assim, o menos preferido. Tempos de vida diferentes podem ser criados, ainda, por meio de uma ou mais coberturas diferentes nas diversas regiões do *stent* biodegradável.

EXEMPLO III

Outro método para produzir uma placa polimérica na qual uma região, ou diversas regiões separadas no espaço têm um primeiro tempo de vida *in vivo*, e outras regiões têm um segundo tempo de vida *in vivo* é incorporar tiras ou fibras de um polímero bio-ressorvível de degradação mais rápida em um filme feito de um polímero de degradação mais lenta. Por exemplo, uma malha ou um arranjo paralelo de fibras ou tiras de PGA, ou qualquer outro polímero bio-ressorvível de degradação mais rápida, pode ser incorporado nas regiões respectivas de um filme polimérico de PLA, projetado para se degradar mais lentamente. Esta incorporação pode ser feita por meio da inserção da malha

ou das fibras entre duas folhas fundidas do polímero de
degradação mais lenta. Desde que as solubilidades relativas
sejam compatíveis, as fibras, ou a malha, podem ser
colocadas em uma solução orgânica do polímero de degradação
5 mais lenta, e o filme polimérico desejado ser formado pela
evaporação do solvente orgânico. Um exemplo de método para
incorporação de uma malha feita de um polímero em uma placa
polimérica feita de um segundo polímero é descrito na
patente norte-americana de número 4.279.249, concedida a
10 Vert et al. em 21 de julho de 1981, especificamente
incorporada a este documento por referência. Um *stent* com
as desejadas forma e orientação das regiões é, então,
formado a partir da placa polimérica por meio de técnicas
usuais, como a estampagem, usando um feixe de laser, ou por
15 qualquer outra técnica utilizada para formação de um filme
polimérico.

O dispositivo polimérico cilíndrico inicial, que é
formado por quaisquer desses processos, pode ser
configurado para ter uma forma, um comprimento, uma
20 espessura de paredes e um diâmetro finais pré-determinados,
todos eles planejados de acordo com a aplicação para a qual
o *stent* será utilizado. Por exemplo, para aplicações
cardiovasculares, o dispositivo polimérico inicial formado
pelos processos aqui descritos pode ter um comprimento
25 final pré-determinado entre 0,5 cm e aproximadamente 3 cm.
Para algumas aplicações, o dispositivo polimérico
cilíndrico inicial poderá ter um diâmetro final pré-
determinado entre 0,50 mm e 8,0 mm, com espessura de parede
final, pré-determinada, variando entre 0,05 e 0,5 mm.

Alternativamente, o dispositivo cilíndrico inicial formado por esses processos pode ter um diâmetro menor do que o diâmetro final pré-determinado.

Nos exemplos em que o dispositivo polimérico cilíndrico inicial tem diâmetro menor do que o final, pré-determinado, formam-se fendas ou aberturas no dispositivo, como descrito acima e em seguida, o dispositivo é deformado ou expandido até o formato e diâmetro finais. Isto pode ser feito inserindo-se no *stent* um dispositivo expansível, como um balão.

Uma vez formado o *stent*, este é imerso em um banho contendo, pelo menos, acetona e, em seguida, seco. Para sua surpresa, os inventores observaram que a imersão do *stent* no banho provocava a diminuição, inesperada, das superfícies afiadas e das irregularidades, como observado por microscopia eletrônica de varredura. Os *stents* podem ser secos por qualquer método, mas é preferível que o sejam sob pressão atmosférica, até atingirem peso constante. Pode-se verificar se a secagem está completa, medindo-se a acetona residual por cromatografia gasosa ou análise termogravimétrica.

EXEMPLO IV

O tempo total de imersão do *stent* no banho é crítico, uma vez que o banho de acetona pode, potencialmente, dissolvê-lo. Nessa concretização, o *stent* foi totalmente imerso no banho por 0,5 segundo.

Em outras concretizações, o *stent* foi imerso no banho por, pelo menos, cerca de 0,1 segundo; de preferência, por no máximo 1 segundo. Também se considera que o tempo de imersão total pode ser usado como um outro método para
5 alterar o tempo de vida *in vivo* de uma ou mais seções do *stent*.

A etapa do banho de acetona é conduzida, geralmente, em temperatura abaixo da temperatura de transição vítrea do polímero usado para fabricar o *stent*. De preferência, esta
10 etapa deve ser conduzida em temperatura menor do que 65 °C, particularmente, abaixo de 60 °C, mais especialmente abaixo de 55 °C. Em algumas concretizações, a temperatura de maior preferência é menor do que cerca de 50 °C. É preferível usar uma temperatura menor do que a temperatura de
15 transição vítrea do *stent*, pois isto resulta em menor exposição dele a condições térmicas adversas.

Se a tensão superficial do solvente utilizado no banho for muito alta, ele pode não conseguir penetrar na superfície interna do *stent*, levando a uma variação nas
20 propriedades ao longo da sua extensão. Se desejado, isto pode ser evitado pela manipulação da pressão atmosférica sobre o banho, pela adição de agentes capazes de reduzir a tensão superficial do solvente, por agitação ou por alteração do fluxo através da luz do *stent*.

25 A concentração de acetona no banho pode ser qualquer uma determinada por pessoas versadas na técnica, como capaz de reduzir as bordas afiadas e as irregularidades do *stent*, diminuir a reatividade de sua superfície, e/ou reduzir os

grupos amino reativos. É preferível que o polímero dissolvido no banho de acetona tenha uma concentração de, pelo menos, cerca de 0,05% (em peso/volume) e, mais especialmente, de pelo menos cerca de 5% (em peso/volume).

5 Além disso, em certas concretizações da invenção usa-se adicionar ácido poliláctico (PLA), poli-L-lactídeo, poli-DL-lactídeo, monômeros de L-lactídeo e/ou monômeros de DL-lactídeo ao banho de acetona. Considera-se ainda a adição de um ou mais poliéteres ao banho. Admite-se que os

10 poliéteres podem incluir, entre outros, polietilenoglicol, óxido de polietileno, éteres de coroa, ou misturas deles. De preferência, o poliéter adicionado ao banho de acetona deve ser o polietilenoglicol (PEG). Em uma concretização preferida, o banho de acetona contém copolímeros diblocos

15 de PLA-PEG. A concentração de PLA e/ou dos copolímeros diblocos de PLA-PEG deve ser maior do que cerca de 0,1% (em peso/volume), de preferência maior do que cerca de 10% (em peso/volume), mais especialmente de cerca de 5% (em peso/volume). Deve-se compreender que o banho de acetona

20 pode conter outros polímeros, compostos e/ou reagentes também incluídos na composição do *stent*. Por exemplo, se o polímero de que o *stent* é feito contém um polímero biodegradável como policaprolactona, poliglicolídeo, poli-3-hidroxibutirato, poliglicolídeo, poli-(D,L-lactídeo),

25 copolímeros de lactídeo e glicolídeo, policaprolactona, poliidroxicvalerato, poliidroxi-
poli-3-hidroxibutirato, politrimetilenocarbonato, poliortoésteres, polianidridos, polifosfazenos, ou misturas deles, esse(s) polímero(s) também pode(m) ser adicionado(s) ao banho de acetona.

Deve-se considerar, também, que outros solventes podem ser utilizados no banho em substituição à acetona ou juntamente com ela. Exemplos de solventes que podem ser utilizados incluem um ou mais tipos de hidrocarbonetos

5 clorados ou halogenados. Os hidrocarbonetos clorados considerados incluem, mas não se limitam a diclorometano, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, tricloroetileno, lindano, bifenilas policloradas, dioxinas, furanos, percloroetileno, clorofórmio, metoxiclor,

10 hexaclorocicloexano, clordano, dieldrin, heptaclor, metoxiclor, toxafeno, tetracloreto de carbono, ou misturas deles.

Considera-se, ainda, o uso de solventes da família das cetonas em substituição à acetona ou juntamente com ela no

15 banho. Membros dessa família são os compostos orgânicos que possuem um grupo carbonila ligado somente a átomos de carbono. As cetonas consideradas incluem, mas não se limitam a acetoacetato, acetofenona, butanona, C-11 cetona, cicloexanona, diacetona álcool, diisobutilcetona,

20 isoforona, metilamilcetona, metiletilcetona, metilisoamilcetona, metilisobutilcetona, beta-hidroxi butirato, ou misturas deles. Outros solventes úteis, e misturas deles, que podem ser utilizados nos banhos incluem os aldeídos, que também podem ajudar na

25 estabilização de certos polímeros usados nos *stents*. Em algumas concretizações, drogas ou compostos que modulem a coagulação ou a cicatrização de feridas podem ser adicionadas ao banho.

Além disso, a etapa de banho de acetona pode ser inserida em qualquer ponto do processo de fabricação do *stent*. De preferência, ela deve ocorrer no final do processo. Mais especialmente, a etapa do banho de acetona
5 deve ocorrer antes que o *stent* seja modelado.

II. MODELAGEM E FRISAGEM EXEMPLARES DO *STENT*

Uma vez em sua forma, tamanho e diâmetro finais pré-determinados, o dispositivo cilíndrico é modelado aquecendo-o a uma temperatura maior do que a T_g do polímero
10 a partir do qual ele foi formado. O dispositivo deve ser aquecido por tempo suficiente para apagar a "memória" anterior relativa ao processo e transmitir uma nova, da forma e diâmetro finais pré-determinados, ao dispositivo polimérico cilíndrico. Acredita-se que tais condições
15 permitem às cadeias poliméricas relaxar e se reorganizar de uma organização típica dos estágios de processamento anteriores para outra, típica das altas temperaturas, na qual o dispositivo cilíndrico seja compatível com a forma e o tamanho finais ou deformados. Quando o dispositivo
20 polimérico cilíndrico possui um diâmetro inicial menor do que o final pré-determinado, é desejável aquecê-lo a uma temperatura bem acima da T_g do polímero. Essa etapa de aquecimento elimina o estresse anisotrópico provocado pelo processo de extrusão ou de moldagem, bem como a "memória"
25 anterior das cadeias poliméricas, relativa ao processo. Bons resultados foram obtidos aquecendo-se um dispositivo polimérico cilíndrico, pré-cortado a laser, formado de PLA75 e deformado de um diâmetro de 1,0 mm até 4 mm, em uma

temperatura de 80 °C, durante 30 minutos. Temperaturas entre cerca de 45 °C e cerca de 120 °C, e tempos de 5 minutos ou maiores, podem ser adequados para modelar *stents* feitos de PLAx com $0 < X < 100$, de PLAxGAY com $0 < X < 25$ e 5 75 < Y < 100, ou de qualquer PLAxGAYGLz.

O dispositivo polimérico cilíndrico é, então, frisado. O termo "frisagem", como utilizado aqui, refere-se a um processo, que envolve pressão radial em um dispositivo polimérico cilíndrico contendo fendas ou aberturas nas 10 paredes, a fim de permitir a redução do diâmetro do dispositivo sem afetar, substancialmente, a espessura das paredes ou da sustentação do dispositivo cilíndrico. Este processo pode resultar, também, em aumento no comprimento do cilindro.

15 Para frisar o dispositivo cilíndrico modelado, ele deve ser colocado sobre um dispositivo com diâmetro menor. O diâmetro do dispositivo modelado é, então, reduzido aquecendo-se o cilindro a uma temperatura menor do que Tg do polímero, ao mesmo tempo em que se aplica uma pressão na 20 face externa da parede deste dispositivo.

Em algumas concretizações, o *stent* polimérico é frisado sobre um dispositivo inflável, como um cateter de balão inflável. Neste caso, após a frisagem, o conjunto do *stent* possui um cateter de balão inflável e um 25 polimérico, expansível, modelado, bem ajustado e disposto de maneira estável sobre ele. Fendas ou espaços abertos que permitam uma redução no diâmetro do dispositivo cilíndrico, sem alterar substancialmente a espessura das paredes

durante a frisação são incorporados ao dispositivo, antes de ele ser frisado sobre o cateter de balão inflável. A temperatura na qual o dispositivo cilíndrico é aquecido durante a frisação deve ser alta o bastante para permitir a
5 redução do diâmetro dele, mas suficientemente baixa para não apagar a "memória" da forma e do diâmetro finais pré-determinados do dispositivo cilíndrico modelado. Idealmente, esta temperatura deve ser menor do que a de transição vítrea do polímero. De preferência, ela deve
10 ficar em torno de 50 °C. Assim, a temperatura de aquecimento do dispositivo cilíndrico modelado durante a frisação é menor do que aquela a que ele é submetido durante a modelagem. Além disso, o tempo de frisação do dispositivo cilíndrico modelado pode variar, dependendo da
15 temperatura, tamanho e composição do *stent*.

De acordo com o presente método, a expansão do *stent* polimérico pode ser obtida por qualquer meio. Em uma concretização, um balão é utilizado apenas como um veículo para o *stent* através do corpo. Nessa concretização
20 preferida, a expansão do *stent* ocorre devido às suas propriedades de recuo positivo; logo, a expansão é independente da inflação do balão. Em outra concretização preferida, um balão é inflado e/ou aquecido para iniciar a expansão do *stent*. Considera-se que as propriedades de
25 recuo positivo do *stent* o expandem a seu diâmetro final pré-determinado. A temperatura utilizada para iniciar a expansão do *stent* pode ser qualquer temperatura igual ou menor do que T_g do polímero. De preferência, essa temperatura deve ser próxima da corporal. Em uma

concretização menos preferida, um balão é inflado a fim de expandir o *stent* polimérico até sua forma final pré-determinada.

Em outro aspecto, o método da presente invenção se
5 inicia com um tubo polimérico cujo diâmetro inicial é menor do que o diâmetro final pré-determinado. Esse tubo é, inicialmente, aquecido a uma temperatura aproximadamente igual ou maior do que a Tg do polímero, e expandido para fornecer um dispositivo cilíndrico cujo diâmetro seja igual
10 ao final desejado. A partir daí, o cilindro é modelado como descrito acima, a fim de fornecer um dispositivo cilíndrico modelado com "memória" da forma e do diâmetro finais pré-determinados e, em seguida, frisado sobre um cateter de balão, como descrito acima, para fornecer um conjunto
15 composto por um cateter de balão e um *stent* polimérico expansível, modelado, ajustado e disposto de maneira estável sobre ele.

A presente invenção apresenta também um conjunto
20 composto por um cateter de balão inflável e um *stent* polimérico preparado de acordo com o presente método.

De preferência, o *stent* da presente invenção exhibe pouco ou nenhum recuo negativo relacionado com relaxamento quando posicionado no vaso sanguíneo de um paciente. Vantajosamente, o conjunto da presente invenção possui um
25 diâmetro que permite que ele seja inserido com facilidade em um vaso sanguíneo de um indivíduo e levado até o sítio-alvo. De preferência, o *stent* da presente invenção deve apresentar expansão (recuo positivo) e adaptação à

geometria da artéria quando ele não estiver em seu diâmetro final, durante o posicionamento. Recuo positivo durante vários dias irá criar uma pressão radial para fora durante um longo tempo. Esta pressão auxilia a reconstrução vascular positiva ao contribuir para a estabilização da artéria danificada ou da placa vulnerável, auxiliar o progresso celular a reparar dano provocado pela expansão aguda inicial, ajudar a segurar abas de tecido e outras funções semelhantes.

Além disso, o *stent* da presente invenção é disposto de modo estável sobre o balão, o que significa que não é necessária uma restrição mecânica para evitar que o *stent* se expanda rapidamente ao seu diâmetro final durante estocagem em temperatura ambiente. Assim, embora não seja necessário, o conjunto da presente invenção possui também, opcionalmente, um revestimento retrátil cobrindo a superfície externa do *stent*. Este revestimento serve para evitar deformação do *stent* e prevenir expansão lenta durante a estocagem.

III. PROCEDIMENTOS EXEMPLARES PARA DETERMINAR TEMPOS E TEMPERATURAS PARA MODELAGEM E FRISAGEM DO STENT DA PRESENTE INVENÇÃO

Temperaturas e tempos adequados para modelar o dispositivo cilíndrico e, assim, desenvolver um *stent* que não só seja resistente a recuo negativo, mas que, na verdade, apresente um recuo positivo, podem ser estimados fazendo-se primeiro uma frisagem do *stent* da presente invenção sobre um cateter de balão. Este balão é, então,

inflado para iniciar a expansão do *stent*, removido, e o *stent* guardado em temperatura de 37 °C. Durante a estocagem, o *stent* pode aumentar seu diâmetro devido às suas propriedades de recuo positivo. Se o *stent* apresentar
5 pequeno ou nenhum recuo negativo quando estocado nessas condições por 4 a 6 semanas ou, de preferência, pelo tempo estimado para que uma parede arterial se recupere de uma angioplastia PTC, é porque os tempos e as temperaturas empregados na modelagem do *stent* foram adequados. Nos casos
10 em que o *stent* polimérico apresente um pequeno recuo, o dispositivo cilíndrico deve ser modelado, preferencialmente, com um diâmetro ligeiramente maior do que o diâmetro final pré-determinado, para compensar o pequeno recuo negativo.

15 Temperaturas e tempos adequados para a frisão do *stent* a um diâmetro reduzido podem ser estimados deixando-se o conjunto *stent*-cateter de balão da presente invenção em temperatura ambiente ou na temperatura de estocagem. Se, nessas condições, o *stent* frísado permanecer no pequeno
20 diâmetro correspondente ao balão desinflado, é sinal de que os tempos e temperaturas empregados na frisão foram adequados.

A otimização das propriedades mecânicas transmitidas ao *stent*, tais como um recuo positivo, pode ser conseguida
25 guardando o produto acabado em ambiente com temperatura abaixo de 20 °C. De preferência, o produto acabado deve ser refrigerado em temperatura em torno de 6 a 8 °C.

IV. POSICIONAMENTO DO STENT

O *stent* de base polimérica deve primeiro ser pré-aquecido por um período de 3 a 6 minutos em temperatura em torno de 37 °C. Este pré-aquecimento pode ocorrer por qualquer meio, inclusive por aquecimento em soro fisiológico, por corrente sanguínea *in vivo*, ou por ar quente. Após o período de pré-aquecimento, o *stent* de base polimérica da presente invenção pode ser introduzido em um ducto, tubo ou vaso, por exemplo, em um vaso sanguíneo de um mamífero, de preferência junto com um cateter-guia, e levado até o sítio-alvo, por exemplo, o local da lesão estenótica. Depois que ele estiver localizado no sítio-alvo, o balão deve ser inflado rapidamente, a fim de iniciar a expansão do *stent*. Alternativamente, o *stent* pode ser colocado em um dispositivo de posicionamento capaz de promover o aquecimento localizado do *stent* quando este estiver posicionado corretamente. Durante este processo, o diâmetro do *stent* aumenta, mas a espessura de suas paredes permanece substancialmente inalterada.

É considerado, ainda, que a quebra da placa e o posicionamento do *stent* podem ser feitos simultaneamente. Se um balão for utilizado nesses casos, ele deverá ser inflado até uma pressão de cerca de 8 a 12 atmosferas para quebrar a placa e expandir o *stent*. Alternativamente, o vaso pode ser pré-dilatado por meio de angioplastia, sem *stent*. Este será introduzido depois no sítio desejado, usando um cateter separado, de preferência um cateter de balão inflável.

Além das artérias coronarianas, o *stent* da presente invenção pode ser usado em outras artérias como, por exemplo, as femuro-ilíacas, a carótida e as vértebro-basilares, assim como no interior de outros canais de
5 passagem como, por exemplo, veias, ureteres, uretras, brônquios, sistemas de ductos biliares e pancreáticos, intestino, ductos oculares, e tubos espermáticos e falopianos. Com efeito, admite-se ainda, que certos aspectos da presente invenção incluem dispositivos usados
10 como substitutos para veias, artérias, ductos e tubos no organismo.

Embora somente as concretizações preferidas sejam aqui apresentadas em detalhes, alternativas, adições, modificações e melhoramentos poderão ser feitos sobre o
15 dispositivo e o método aqui apresentados, sem fugir ao escopo da presente invenção, como ficará claro às pessoas versadas na técnica. Sendo assim, não se pretende que a invenção seja limitada, a não ser pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para diminuição das superfícies afiadas e/ou irregularidades de um *stent* polimérico caracterizado pela
5 imersão de, pelo menos, parte de um *stent* polimérico em um banho contendo, pelo menos, um solvente e, pelo menos, um polímero biodegradável.

2. Método para reduzir os grupos amino reativos em um
10 *stent* polimérico, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

a) fabricação de um *stent* polimérico biodegradável;

b) preparação de um banho contendo, pelo menos, um
15 polímero biodegradável dissolvido em, pelo menos, um solvente;

c) imersão de, pelo menos, parte do *stent* polimérico biodegradável no referido banho por um período de
tempo pré-determinado.

20 3. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que, pelo menos, um polímero biodegradável tem concentração maior do que 1% (peso/volume).

25 4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o polímero

biodegradável tem concentração maior do que 5% (peso/volume).

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o banho contém também um poliéter.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o poliéter é o polietilenoglicol.

10

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a temperatura do banho é menor do que a temperatura de transição vítrea do *stent* polimérico.

15

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o referido *stent* polimérico é imerso no banho por cerca de 0,1 segundo.

20

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o referido *stent* polimérico é imerso no banho por cerca de 0,5 segundo.

25

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a temperatura é menor do que 65 °C.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a temperatura é menor do que 50 °C.

5 12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que a pressão atmosférica sobre o banho é controlada.

10 13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o banho contém também agentes capazes de reduzir a tensão superficial do referido banho.

15 14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o referido polímero biodegradável dissolvido em, pelo menos, um solvente está em concentração de, pelo menos, cerca de 0,05% (peso/volume).

20 15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o referido polímero biodegradável dissolvido em, pelo menos, um solvente está em concentração de, pelo menos, cerca de 5% (peso/volume).

25 16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que, pelo menos, um solvente referido é acetona.

30 17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que, pelo menos, um

solvente referido contém um ou mais tipos de hidrocarbonetos clorados ou halogenados.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado
5 pelo fato de que, pelo menos, um solvente referido é
escolhido do grupo composto por: diclorometano, 1,1,1-
tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano,
tricloroetileno, lindano, bifenilas policloradas, dioxinas,
furanos, percloroetileno, clorofórmio, metoxiclor,
10 hexaclorocicloexano, clordano, dieldrin, heptaclor,
metoxiclor, toxafeno, tetracloroeto de carbono, e misturas
deles.

19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
15 a 15, caracterizado pelo fato de que o referido banho
contém, pelo menos, um solvente da família das cetonas.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado
pelo fato de que, pelo menos, um solvente da família das
20 cetonas citado é selecionado do grupo formado por:
acetoacetato, acetofenona, butanona, C-11 cetona,
cicloexanona, diacetona álcool, diisobutilcetona,
isoforona, metilamilcetona, metiletilcetona,
metilisoamilcetona, metilisobutilcetona, beta-
25 hidroxibutirato, e misturas deles.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
a 15, caracterizado pelo fato de que, pelo menos, um
solvente citado compreende um aldeído.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que o referido *stent* polimérico e, pelo menos, um polímero biodegradável compreendem o mesmo polímero.

5

23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o referido *stent* polimérico é feito de polímeros diblocos de PLA-PEG.

10

**MÉTODOS PARA DIMINUIÇÃO DAS SUPERFÍCIES AFIADAS E/OU
IRREGULARIDADES DE UM STENT POLIMÉRICO E PARA REDUZIR OS
5 GRUPOS AMINO REATIVOS EM UM STENT POLIMÉRICO**

A presente invenção apresenta métodos para fabricação de stents, que utilizam um tratamento químico para tornar a superfície deles mais lisa, para poli-la ou para tornar o
10 stent mais resistente. Um desses tratamentos envolve a exposição do stent a acetona ou a um solvente semelhante. Em certas concretizações, há uma etapa adicional, que consiste em colocar o stent em um banho contendo acetona, ou um solvente similar, banho este contendo também o
15 polímero do qual o stent é composto. A etapa do banho de acetona pode ser realizada em temperatura menor do que a temperatura de transição vítrea. A presente invenção apresenta também métodos para fabricação do stent, usando um banho de acetona contendo ácido poliláctico. Outras
20 concretizações fornecem métodos para fabricação de stent utilizando um banho de acetona contendo ácido poliláctico e polietilenoglicol.