

(11) Número de Publicação: **PT 2910220 T**

(51) Classificação Internacional:

A61F 2/91 (2016.01) **A61F 2/915** (2016.01)
A61L 31/14 (2016.01) **A61L 31/18** (2016.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.12.21	(73) Titular(es): ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC. 3200 LAKESIDE DRIVE SANTA CLARA, CALIFORNIA 95054 US
(30) Prioridade(s): 2006.01.04 US 325973	
(43) Data de publicação do pedido: 2015.08.26	
(45) Data e BPI da concessão: 2016.07.13 160/2016	(72) Inventor(es): ANTHONY J. ABBATE US STEPHEN R. DUGAN US
	(74) Mandatário: VASCO STILLWELL DE ANDRADE RUA CASTILHO, 165 1070-050 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **STENTS COM MARCADORES RADIOPACOS**

(57) Resumo:

VÁRIAS FORMAS DE REALIZAÇÃO DE STENTS COM MARCADORES RADIOPACOS DISPOSTOS DENTRO DE DEPÓSITOS NO STENT, SÃO DESCRITAS NO PRESENTE DOCUMENTO.

RESUMO

STENTS COM MARCADORES RADIOPACOS

Várias formas de realização de stents com marcadores radiopacos dispostos dentro de depósitos no stent, são descritas no presente documento.

DESCRIÇÃO

STENTS COM MARCADORES RADIOPACOS

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a dispositivos médicos implantáveis, como stents. Em particular, a invenção refere-se a stents poliméricos com marcadores radiopacos.

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 com 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 canais biliares. Os stents são frequentemente utilizados no tratamento de estenose aterosclerótica em vasos sanguíneos. "Estenose" refere-se a um estreitamento ou constrição do diâmetro de uma passagem ou orifício corporal. Em tais tratamentos, os stents reforçam os vasos sanguíneos e previnem a 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, *stenting*, ou valvuloplastia) com êxito aparente.

A estrutura dos stents é tipicamente composta por armações que incluem um padrão ou rede de elementos ou suportes estruturais interconectados. As armações podem ser formadas a partir de arames, tubos, ou lâminas de material enroladas numa forma cilíndrica. Adicionalmente, um stent medicado pode ser fabricado revestindo a superfície de tanto uma armação metálica

como polimérica com um veículo polimérico. A armação polimérica também pode servir como um veículo de um agente ou fármaco ativo.

A primeira etapa no tratamento de um local doente com um stent consiste em localizar uma região que pode necessitar de tratamento tal como uma lesão suspeita num vaso, tipicamente através da obtenção de uma imagem de raio-x do vaso. Para obter uma imagem, um agente de contraste, que contém uma substância radiopaca tal como iodo é injetado num vaso. "Radiopaco" refere-se à capacidade de uma substância para absorver os raios-x. A imagem de raios-x ilustra o lúmen do vaso a partir da qual um médico pode identificar uma região de tratamento potencial. O tratamento envolve, depois, ambas a administração e implantação do stent. "Administração" refere-se à introdução e transporte do stent através de um lúmen corporal até uma região num vaso que requer tratamento. "Implantação" corresponde à expansão do stent dentro do lúmen na região de tratamento. A administração e implantação de um stent são conseguidas posicionando o stent sobre uma extremidade do cateter, inserindo a extremidade do cateter através da pele para dentro de um lúmen corporal, avançar o cateter no lúmen corporal para uma localização de tratamento desejada, expandir o stent na localização de tratamento e remover o cateter do lúmen. No caso de um stent expansível por balão, o stent é montado sobre um balão disposto no cateter. A montagem do stent tipicamente envolve comprimir ou enrugar o stent no balão. O stent é depois expandido inflando o balão. O balão pode depois ser esvaziado e o cateter removido. No caso de um stent autoexpansível, o stent pode ser fixo ao cateter através de uma bainha retrátil ou uma manga. Quando o stent se encontra numa localização corporal desejada, a bainha pode ser removida permitindo que o stent se autoexpandam.

O stent deve ser capaz de satisfazer simultaneamente uma série de requisitos mecânicos. Em primeiro lugar, o stent deve ser capaz de suportar as cargas estruturais, nomeadamente

forças compressivas radiais, impostas no stent à medida que suporta as paredes de um lúmen de vaso. Em adição a ter uma resistência radial adequada ou mais precisamente, resistência circunferencial, o stent deve ser longitudinalmente flexível para permitir que seja manobrado através de um trajeto vascular tortuoso e para lhe permitir conformar-se a um sítio de implantação que pode não ser linear ou pode ser submetido a flexão. O material a partir do qual o stent é construído deve permitir ao stent ser submetido a expansão, o que tipicamente requer uma deformação substancial das porções localizadas da estrutura do stent. Uma vez expandido, o stent deve manter o seu tamanho e forma ao longo da sua vida útil apesar das várias forças que podem vir a apoiar-se sobre o mesmo, incluindo o carregamento cíclico induzido por parte da palpitação do coração. Finalmente, o stent deve ser biocompatível de modo a não desencadear quaisquer respostas vasculares adversas.

Adicionalmente ao cumprimento dos requisitos mecânicos descritos acima, é desejável que um stent seja radiopaco, ou fluoroscopicamente visível sob os raios-x. Uma colocação precisa de um stent é facilitada pela visualização a tempo real da administração de um stent. Um cardiologista ou radiologista intervencionista pode acompanhar o cateter de administração através da vasculatura do paciente e colocar, de forma precisa, o stent no sítio de uma lesão. Isto é tipicamente alcançado por fluoroscopia ou procedimentos de visualização de raios-x semelhantes. Para que um stent seja fluoroscopicamente visível deve ser mais absorvente de raios-x do que o tecido circundante. Materiais radiopacos num stent podem permitir a sua visualização direta.

Em muitas aplicações de tratamento, a presença de um stent num corpo pode ser necessária durante um período de tempo limitado até que a sua função pretendida de, por exemplo, manter a permeabilidade vascular e/ou administração de fármacos seja alcançada. Portanto, os stents fabricados a partir de materiais biodegradáveis, bioabsorvíveis, e/ou bioerodíveis podem ser

configurados para cumprir este requisito clínico adicional uma vez que podem ser concebidos para se erodirem completamente depois da sua necessidade clínica ter terminado. Os stents fabricados a partir de polímeros biodegradáveis são particularmente promissores, em parte porque podem ser concebidos para se erodirem completamente dentro de um período de tempo desejado.

Contudo, um defeito significativo dos polímeros biodegradáveis (e polímeros geralmente compostos de carbono, hidrogénio, oxigénio, e azoto) é que são radiolúcidos sem qualquer radiopacidade. Polímeros biodegradáveis tendem a ter uma absorção de raios-x semelhante ao tecido corporal.

Uma forma de abordar este problema consiste em ligar marcadores radiopacos a elementos estruturais do stent. O documento WO-A-02/26162 divulga um stent polimérico bioabsorvível compreendendo uma pluralidade de marcadores dispostos num depósito numa porção do stent, em que o marcador compreende uma radiopacidade suficiente e em que algumas lacunas entre o marcador e a superfície interna do depósito incluem um material polimérico biocompatível que atua como um adesivo para o marcador. Um marcador radiopaco pode ser disposto dentro de um elemento estrutural de tal modo que o marcador seja fixo ao elemento estrutural. Contudo, a utilização de marcadores de stent em stents poliméricos acarreta uma série de desafios. Um desafio refere-se à dificuldade de inserção dos marcadores.

Outro desafio refere-se ao facto de que algumas regiões dos suportes poliméricos tendem a passar por deformação ou tensão significativa durante o enrugamento e expansão. Em particular, tais alterações devem-se à deformação plástica dos polímeros. Assim, durante a implantação do stent, a porção de um stent que contém um elemento pode quebrar ou alongar-se à medida que tensão é aplicada ao stent em expansão. Como um resultado, o marcador pode tornar-se desalojado.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um stent polimérico bioabsorvível de acordo com a reivindicação 1 e um método de fabrico de tal stent de acordo com a reivindicação 9.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIG. 1 ilustra uma vista tridimensional de um stent de forma cilíndrica.

A FIG. 2 ilustra uma forma de realização de um padrão de stent com um depósito para a receção de um marcador.

A FIG. 3 ilustra uma vista de um padrão de stent com um depósito de marcador.

As Figs. 4A-B ilustra uma vista superior e lateral da porção do stent da FIG. 3 com o depósito de marcador.

A FIG. 5 ilustra um marcador cilíndrico e uma porção de um stent com um depósito de marcador.

A FIG. 6 ilustra um marcador esférico e uma porção de um stent com um depósito de marcador.

A FIG. 7 ilustra um marcador esférico disposto dentro de um depósito num stent.

A FIG. 8A ilustra uma vista lateral de um marcador esférico não comprimido num depósito.

A FIG. 8B ilustra uma vista lateral de um marcador esférico comprimido num depósito.

A FIG. 9A ilustra uma porção de um stent com um depósito incluindo cristas.

A FIG. 9B ilustra um marcador esférico disposto dentro do depósito da FIG. 9A.

A FIG. 10A ilustra uma porção de um stent com um depósito tendo uma secção transversal não circular.

A FIG. 10B ilustra uma porção de um stent com um marcador esférico disposto dentro do depósito na FIG. 10A.

As Figs. 11A-B ilustram uma vista superior e lateral de uma porção de um stent com cortes de alívio adjacentes a um depósito de marcador.

A FIG. 12A ilustra uma porção de um stent com depósitos de

marcador numa região de baixa tensão de um stent.

A FIG. 12B ilustra uma porção de um stent com marcadores dispostos dentro dos depósitos da FIG. 12A.

A FIG. 13 ilustra uma vista superior da porção do stent na FIG. 12B.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção aplica-se a stents, por exemplo, stents autoexpansíveis, stents expansíveis por balão e enxertos de stents.

Um stent pode ter virtualmente qualquer padrão estrutural que seja compatível com um lúmen corporal no qual seja implantado. Tipicamente, um stent é composto de um padrão ou rede de elementos ou suportes estruturais interconectados que se estendem circunferencial e longitudinalmente. Geralmente, os suportes estão dispostos em padrões, que são concebidos para contactar com as paredes do lúmen de um vaso e para manter a permeabilidade vascular. Uma miríade de padrões de suportes é conhecida na técnica para alcançar objetivos de concepção particulares. Algumas das características de concepção mais importantes dos stents são a resistência radial ou circunferencial, razão de expansão ou área de cobertura e flexibilidade longitudinal. A presente invenção é aplicável a virtualmente qualquer concepção de stent e não está, como tal, limitada a qualquer concepção ou padrão de stent particular. Uma forma de realização de um padrão de stent pode incluir anéis cilíndricos compostos por suportes. Os anéis cilíndricos podem ser conectados através de suportes de conexão.

Em algumas formas de realização, um stent da presente invenção pode ser formado a partir de um tubo através de corte a laser do padrão de suportes no tubo. O stent também pode ser formado cortando a laser uma lâmina polimérica, enrolando o padrão na forma do stent cilíndrico e proporcionando uma solda longitudinal para formar o stent. Outros métodos de formação de stents são bem conhecidos e incluem fresagem química de uma lâmina polimérica e enrolamento e posterior soldagem da mesma

para formar o stent. Um arame polimérico também pode ser enrolado para formar o stent. O stent pode ser formado por moldagem por injeção de um termoplástico ou moldagem por injeção de reação de um material polimérico termoestável. Filamentos do polímero composto podem ser extrudidos ou fiados por fusão. Estes filamentos podem depois ser cortados, formados em elementos de anel, encerrados por soldagem, ondulados para formar coroas, e depois as coroas soldadas em conjunto por calor ou solvente para formar o stent. Por último, ansas ou anéis podem ser cortados de um stock de tubo, os elementos de tubo estampados para formar coroas, e as coroas conectadas por soldagem ou fusão a laser para formar o stent.

A FIG. 1 ilustra uma vista tridimensional de um stent de forma cilíndrica 10 com suportes 4 que formam anéis cilíndricos 12 que são conectados por suportes de ligação 8. A secção transversal dos suportes no stent 10 é de forma retangular. Os suportes têm faces abluinais 20, faces luminais 22 e faces de parede lateral 26. A secção transversal dos suportes não está limitada ao que foi ilustrado, e portanto, outras formas de secção transversal são aplicáveis com formas de realização da presente invenção. O padrão não deverá ser limitado ao que foi ilustrado, já que outros padrões de stent são facilmente aplicáveis com formas de realização da presente invenção.

Um stent é feito de um polímero biodegradável. Conforme indicado acima, um stent feito a partir de um polímero biodegradável destina-se a permanecer no corpo durante um período de tempo até que a sua função pretendida de, por exemplo, manter a permeabilidade vascular e/ou administração de fármacos seja alcançada. Depois do processo de degradação, erosão, absorção, e/ou reabsorção ter sido concluído, não restará qualquer porção do stent biodegradável, ou permanecerá uma porção biodegradável do stent. Em algumas formas de realização, vestígios ou resíduos muito negligenciáveis podem ser deixados para trás. A duração pode ser num intervalo de desde cerca de um mês até alguns anos. Contudo, a duração é

tipicamente num intervalo de desde cerca de um mês até doze meses, ou em algumas formas de realização, seis a doze meses. É importante que o stent proporcione suporte mecânico a um vaso durante pelo menos uma porção da duração. Muitos polímeros biodegradáveis têm taxas de erosão que os tornam adequados para tratamentos que requerem a presença de um dispositivo num vaso durante os intervalos de tempo mencionados acima.

No geral, os polímeros podem ser bioestáveis, bioabsorvíveis, biodegradáveis ou bioerodíveis. Bioestável refere-se a polímeros que não são biodegradáveis. Os termos biodegradável, bioabsorvível e bioerodível, bem como degradado, erodido e absorvido, são utilizados indistintamente e referem-se a polímeros que são capazes de serem completamente erodidos ou absorvidos quando expostos a fluidos corporais tais como sangue e podem ser gradualmente reabsorvidos, absorvidos e/ou eliminados pelo corpo.

Biodegradação refere-se geralmente a alterações nas propriedades físicas e químicas que ocorrem num polímero após exposição aos fluidos corporais como num ambiente vascular. As alterações nas propriedades podem incluir uma diminuição na massa molecular, deterioração das propriedades mecânicas, e diminuição na massa devido a erosão ou absorção. As propriedades mecânicas podem corresponder à resistência e módulo do polímero. A deterioração das propriedades mecânicas do polímero diminui a capacidade de um stent, por exemplo, de proporcionar suporte mecânico num vaso. A diminuição na massa molecular pode ser causada por, por exemplo, hidrólise, oxidação, enzimólise, e/ou processos metabólicos.

Exemplos representativos de polímeros que podem ser utilizados para fabricar formas de realização de stents, ou mais geralmente, dispositivos médicos implantáveis incluem, mas não estão limitados a, poli(N-acetilglucosamina) (quitina), quitosano, poli(3-hidroxicaprolato), poli(láctido-co-glicólido), poli(3-hidroxiacetato), poli(4-hidroxiacetato), poli(3-hidroxiisobutirato), poli(3-hidroxiisobutirato), poli(4-hidroxiisobutirato),

poli(3-hidroxi-butirato-co-3-hidroxi-valerato),
poliortoéster, polianidrido, poli(ácido glicólico),
poli(glicólido), poli(L-ácido láctico), poli(L-láctido),
poli(L-ácido láctico), poli(D,L-láctido),
poli(L-láctido-co-D,L-láctido), poli(caprolactona),
poli(L-láctido-co-caprolactona),
poli(D,L-láctido-co-caprolactona),
poli(glicólido-co-caprolactona), poli(carbonato de
trimetileno), amida de poliéster, poli(ácido
glicólico-co-carbonato de trimetileno),
co-poli(éter-ésteres) (por exemplo, PEO/PLA), polifosfazenos,
biomoléculas (tais como fibrina, fibrinogénio, celulose,
amido, colagénio e ácido hialurónico), poliuretanos,
silicones, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno e
copolímeros de etileno-alfaolefina, polímeros e copolímeros
acrílicos, polímeros e copolímeros de haleto de vinilo (tais
como cloreto de polivinilo), éteres polivinílicos (tais como
metiléter polivinílico), haletos de polivinilideno (tais como
cloreto de polivinilideno), poliacrilonitrilo, cetonas de
polivinilo, aromáticos de polivinilo (tais como poliestireno),
ésteres polivinílicos (tais como acetato de polivinilo),
copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS,
poliamidas (tais como Nylon 66 e policaprolactama),
policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliéteres,
poliuretanos, viscose, triacetato de rayon, acetato de
celulose, butirato de celulose, acetato butirato de celulose,
celofane, nitrato de celulose, propionato de celulose, éteres
de celulose, carboximetilcelulose. Exemplos representativos
adicionais de polímeros que podem ser especialmente bem
adequados para utilização no fabrico de formas de realização
de dispositivos médicos implantáveis divulgados no presente
documento incluem copolímero de etileno álcool vinílico
(comumente conhecido pelo nome genérico EVOH ou pelo nome
comercial EVAL), poli(metacrilato de butilo), poli(fluoreto
de vinilideno-co-hexaflúor-propeno) (por exemplo, SOLEF

21508, disponível de Solvay Solexis PVDF, Thorofare, NJ), fluoreto de polivinilideno (de outra forma conhecido como KYNAR, disponível de ATOFINA Chemicals, Filadélfia, PA), copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poli(acetato de vinilo), copolímeros em tribloco de estireno-isobutileno-estireno e polietilenoglicol.

É geralmente desejável minimizar a interferência de um stent ou marcador com a estrutura de um lúmen e/ou com fluxo de fluido corporal através do lúmen. Arestas afiadas, protusões, etc. no trajeto do fluxo sanguíneo podem resultar na formação de zonas turbulentas e estagnadas que podem atuar como um foco para trombose. Um perfil mais pequeno e/ou mais liso de uma porção corporal pode ser mais hemocompatível. Adicionalmente, um perfil mais pequeno e mais liso apresentado por um marcador tem uma probabilidade muito menor de ficar preso noutras partes do sistema de administração como o arame guia ou cateter guia. As formas de realização dos stents com marcadores discutidos no presente documento não contribuem significativamente para o fator forma, ou perfil, do stent de tal modo que interfira com a estrutura de um lúmen e/ou com o fluxo de fluido corporal através do lúmen.

Conforme indicado acima, é desejável ter a capacidade de obter imagens de stents poliméricos com fluoroscopia de raios-x durante e depois da implantação. A presente invenção inclui stents com marcadores dispostos dentro de depósitos ou orifícios num stent. Numa forma de realização, o depósito pode ser formado num elemento estrutural por maquinaria a laser. O depósito pode estender-se parcial ou completamente através da porção do stent. Por exemplo, uma abertura para um depósito pode ser numa superfície abluminal ou luminal e estender-se parcialmente através do stent ou completamente através até uma superfície oposta. Os marcadores são suficientemente radiopacos para obter imagens do stent. Adicionalmente, as formas de realização dos stents com marcadores tendem a ser biocompatíveis e não interferem com o tratamento.

A FIG. 2 ilustra uma forma de realização de um padrão de stent 40 com depósitos 44 para receber um marcador. Na FIG. 2, o padrão do stent 40 é mostrado numa condição achatada mostrando uma superfície abluminal ou luminal de modo que o padrão possa ser claramente visto. Quando a porção achatada do padrão do stent 40 se encontra numa condição cilíndrica, forma um stent expansível radialmente. O padrão do stent 40 inclui elementos estruturais alinhados cilíndricamente 46 e elementos estruturais de ligação 48. Os depósitos 44 estão localizados numa região de interseção de seis elementos estruturais ou uma região de "aranha".

A FIG. 3 ilustra uma vista tridimensional de um padrão de stent 60 com depósitos 62. O padrão do stent 60 inclui elementos estruturais alinhados cilíndricamente 64 e elementos estruturais de ligação 66. Os depósitos 62 estão localizados numa porção 68 que é uma região de interseção de quatro elementos estruturais. Conforme ilustrado na FIG. 3, os depósitos 62 têm uma forma cilíndrica e estendem-se completamente através da espessura radial dos elementos estruturais na porção 68.

A FIG. 4A ilustra uma vista superior do depósito 62 na porção 68 da FIG. 3. A FIG. 4B é uma vista lateral do depósito 62 na porção 68 através da linha A--A na FIG. 4A. O depósito 62 tem um diâmetro D e estende-se ao longo de toda a porção 68 que tem uma espessura radial T . A porção 68 tem uma largura W_s ao longo da linha A--A. D pode ser superior a 60 %, 80 %, 100 %, 110 %, 120 %, 130 %, ou 140 % de W_s .

Determinadas formas de realização de um stent podem incluir um marcador radiopaco deformado disposto num depósito numa porção do stent. O marcador é acoplado à porção pelo menos parcialmente através de um ajuste forçado entre uma secção expandida do marcador e uma superfície interna da porção do stent dentro do depósito. Em algumas formas de realização, um marcador num estado não deformado é disposto num depósito e comprimido para acoplar o marcador dentro do depósito. A

compressão do marcador pode expandir uma porção do marcador dentro do depósito para criar o ajuste forçado. Depois da compressão, o marcador deformado pode ter pelo menos uma porção comprimida além da porção expandida.

Podem existir dificuldades com a inserção dos marcadores de determinadas formas nos depósitos. Por exemplo, pode ser necessário orientar ou alinhar um elemento cilíndrico para inserção num depósito cilíndrico. Pode ser difícil inserir marcadores ou pastilhas cilíndricas devido à rotação da pastilha durante a inserção.

A FIG. 5 ilustra um exemplo de um marcador cilíndrico 70 tendo um eixo cilíndrico 72. Também é mostrada uma porção 74 de um stent com um depósito cilíndrico 76 tendo um eixo cilíndrico 78. Durante a inserção, o marcador cilíndrico 70 pode girar de modo que o seu eixo 72 não se encontra em alinhamento com o eixo 78 do depósito 76.

Contudo, não é necessário orientar um marcador esférico devido à simetria esférica do marcador. Pode ser selecionado um marcador esférico que tenha um tamanho que permita que o marcador seja encaixado num depósito. A FIG. 6 ilustra um marcador esférico 80 e uma porção 82 de um stent com um depósito cilíndrico 84 com um eixo 86.

A FIG. 7 ilustra o padrão de stent da FIG. 3 com um marcador esférico 90 disposto dentro do depósito 62. Em algumas formas de realização, o marcador esférico pode ser completamente encerrado dentro do depósito. Noutras formas de realização, o marcador pode projetar-se parcialmente além de uma superfície do stent.

Em algumas formas de realização, um marcador disposto num depósito pode ser comprimido nas porções nas aberturas do depósito. O marcador pode depois expandir-se dentro do depósito para criar um ajuste forçado. A porção comprimida pode corresponder a extremidades comprimidas com uma porção expandida entre as extremidades. Um ajuste forçado pode ser entre a porção expandida do marcador e a superfície interna do

depósito. Por exemplo, um marcador esférico pode ser comprimido em duas extremidades e expandir-se em torno a um equador. Numa forma de realização, o marcador pode ter um tamanho que permita um ajuste forçado dentro do depósito. Um tal ajuste forçado pode ser particularmente útil para marcadores compostos por materiais que são, de forma relativa, facilmente deformados ou maleáveis, tais como, mas não limitados a ouro.

Numa forma de realização, um marcador pode ser colocado no depósito e depois pressionado no local com uma pequena ferramenta plana ou um dispositivo maquinado. Numa forma de realização, o marcador pode ser disposto num depósito utilizando uma seringa. Os marcadores podem ser mantidos na extremidade de uma seringa através de vácuo ou tensão superficial de um fluido viscoso. Em algumas formas de realização, os marcadores podem ser aquecidos antes da colocação no depósito.

Depois de colocar e comprimir o marcador, podem existir lacunas entre o marcador e a superfície interna do depósito. Tais lacunas podem permitir que um marcador se torne folgado e caia do depósito. De acordo com a invenção, pelo menos algumas das lacunas entre o marcador deformado e a superfície interna são preenchidas com um revestimento polimérico. Um material de revestimento composto por um polímero dissolvido num solvente pode ser aplicado para preencher as lacunas. O material de revestimento pode ser aplicado de várias formas conhecidas na técnica, como através de pulverização ou imersão.

A FIG. 8A ilustra uma vista lateral, como na FIG. 4B, através de uma porção 104 de um stent com um depósito 102 com um marcador esférico 100 disposto dentro do depósito 102. A FIG. 8B ilustra um ajuste forçado entre o marcador 100 e a porção 104. O marcador 100 é comprimido nas extremidades 106 e 108 o que causa a expansão em torno do equador 112. Um espaço 109 pode ser preenchido com um material de revestimento polimérico, conforme descrito anteriormente.

Alguns materiais que são desejáveis para utilização em

marcadores tais como platina, podem ser de compressão e deformação difícil para criar um ajuste forçado. A compressão de tais materiais pode causar danos a porções de um stent adjacentes a um depósito. Portanto, pode ser desejável acoplar um marcador dentro de um depósito num estado não deformado ou substancialmente não deformado através de deformação do stent adjacente ao depósito.

Em algumas formas de realização, um stent pode incluir um marcador radiopaco disposto num depósito numa porção do stent. O marcador pode ser acoplado ao stent pelo menos parcialmente por um ajuste forçado entre o marcador e uma porção deformada do stent adjacente ao depósito. Numa forma de realização, o marcador pode ser não deformado ou substancialmente não deformado depois de ser acoplado ao stent. Numa forma de realização, a porção deformada do stent dentro do depósito pode incluir projeções deformáveis adaptadas para se deformarem quando o marcador é disposto no depósito. As projeções podem incluir cristas que são paralelas, perpendiculares, ou entre paralelas e perpendiculares a um eixo cilíndrico do depósito.

A FIG. 9A ilustra uma porção de um padrão de stent com um depósito 120 numa região de aranha 122. O depósito 120 tem cristas 124. A FIG. 9B ilustra um marcador esférico 128 disposto dentro do depósito 120 da FIG. 9A. O marcador 128 é acoplado por um ajuste forçado entre o marcador não deformado 128 e cristas deformadas 124. Os espaços 130 são mostrados entre as cristas 124. Em algumas formas de realização, o acoplamento do marcador dentro de um depósito pode ser facilitado preenchendo, pelo menos parcialmente, o espaço com material de revestimento polimérico, conforme descrito anteriormente.

Noutras formas de realização, um depósito pode ter uma secção transversal diferente de uma secção transversal do marcador. Adicionalmente, um comprimento através de uma porção do depósito pode ser inferior a uma secção transversal de um marcador. Quando o marcador é disposto com o depósito, a porção do stent pode deformar-se para alterar a secção transversal do

depósito para acomodar o marcador. A deformação do stent cria um ajuste forçado entre o marcador e uma porção da superfície do stent dentro do depósito. Para um marcador com uma secção transversal circular tal como uma esfera ou cilindro, depósitos com secções transversais não circulares podem ter uma variedade de formas como oval, elipsoide, retangular, etc.

A FIG. 10A ilustra uma vista superior de uma porção 140 de um stent com um depósito 144 tendo uma secção transversal não circular. O depósito 144 tem uma largura, W_0 , que é inferior a um diâmetro D_s de um marcador esférico. A FIG. 10B ilustra a porção 140 com um marcador esférico 146 com diâmetro D_s disposto dentro do depósito 144 da FIG. 10A. A porção 140 deforma-se para acomodar o marcador 146 para criar um ajuste forçado entre o marcador 146 e uma porção da superfície da porção 140 dentro do depósito 144. Os espaços 148 são preenchidos com um material de revestimento polimérico, conforme descrito anteriormente.

Conforme indicado acima, o posicionamento de um marcador dentro de um depósito pode causar a deformação numa porção do stent adjacente ao depósito. Pode ser desejável aumentar a flexibilidade da porção para reduzir ou eliminar danos sobre o stent à medida que a porção se deforma. Em algumas formas de realização, uma superfície da porção adjacente ao depósito pode incluir um recesso. O recesso pode facilitar a deformação ou aumentar a flexibilidade da porção quando o marcador é disposto dentro do depósito de modo a facilitar o acoplamento do marcador na porção.

Numa forma de realização, o recesso pode ser uma ranhura em comunicação com o depósito. A superfície pode incluir mais do que uma ranhura de várias larguras e profundidades. Por exemplo, uma ranhura pode ter uma largura que é inferior a 1 %, 3 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, ou 20 % de um diâmetro de um depósito. Adicionalmente, uma ranhura pode ter uma profundidade que é inferior a 1 %, 3 %, 5 %, 10 %, 15 %, ou 20 % de uma espessura radial de um suporte que tem o depósito.

A FIG. 11A ilustra uma vista superior de uma porção 150 de um stent com um depósito 154 para um marcador. A porção 150 tem ranhuras 158 em comunicação com o depósito. A FIG. 11B ilustra uma vista lateral de ranhuras 158 que estão viradas para uma superfície interna 164 do depósito 154. As ranhuras 158 têm uma profundidade D_G e uma largura W_G . As ranhuras 158 são ilustradas com uma secção transversal retangular, contudo, uma ranhura também pode ter uma secção transversal arredondada.

Conforme indicado acima, determinadas regiões dos suportes poliméricos tendem a passar por deformação ou tensão significativa durante o enrugamento e expansão. Tais regiões incluem regiões curvas ou dobradas como regiões 14, 16 e 18 na FIG. 1 bem como regiões onde os elementos estruturais intersejam como a porção 68 na FIG. 3. Assim, durante a implantação do stent, o material que rodeia um depósito localizado em tais regiões pode-se quebrar ou alongar à medida que tensão é aplicada ao stent em expansão, e o marcador pode tornar-se desalojado. Porções retas ou relativamente retas como a secção 19 na FIG. 1 tendem a experimentar uma tensão relativamente baixa mesmo durante o enrugamento e expansão.

Portanto, em algumas formas de realização, pode ser desejável ou necessário ter uma massa ou espessura mais elevada em regiões com depósitos do que regiões sem depósitos. A massa ou espessura mais elevada pode reforçar a região o que pode compensar, pelo menos parcialmente, a presença do depósito. Uma região pode ser reforçada com massa acrescida de material de stent de modo que possa suportar adequadamente a tensão do enrugamento e expansão sem distorção significativa do elemento estrutural na região do depósito.

Adicionalmente, uma região de tensão elevada tende a necessitar de uma massa superior para compensar o depósito em oposição a uma região de baixa tensão. Um aumento na massa de um stent aumenta o fator forma do stent, o que não é, geralmente, desejável.

De acordo com a invenção, um stent inclui um marcador

disposto dentro de um depósito numa porção do stent. O stent pode ter regiões com uma tensão mais baixa do que outras regiões de tensão mais elevadas quando o stent é colocado sob uma tensão aplicada durante a utilização. O depósito pode ser seletivamente posicionado numa região selecionada de tensão inferior. A região selecionada do elemento estrutural pode ser modificada para ter uma massa ou espessura mais elevada do que uma região de menor tensão sem um marcador, de modo a manter a capacidade de suporte de carga da região selecionada e inibir o desacoplamento do marcador do stent.

A FIG. 12A ilustra um padrão de stent 180 com depósitos 182 na porção 184, uma região de baixa tensão de um stent. Conforme mostrado na FIG. 12A, a porção 184 é mais ampla do que um elemento estrutural 186 que não tenha depósitos. A porção 184 é mais ampla ou tem mais massa para manter a integridade estrutural do stent. A FIG. 12B ilustra marcadores esféricos 188 dispostos dentro dos depósitos 182. Conforme mostrado nas FIGs. 12A-B, uma das vantagens de dispor os marcadores numa região de baixa tensão como a porção 184 consiste em que podem ser acomodados múltiplos marcadores. Assim, a visibilidade do stent é melhorada.

A FIG. 13 ilustra uma vista superior da porção 184 das FIGs. 12A-B. A parte da porção 184 que não é reforçada tem uma largura W_L e uma largura da parte reforçada é W_R . W_R pode ser superior a 120 %, 140 %, 160 %, 180 %, 200 %, 220 %, ou 250 % de W_L .

Em determinadas formas de realização, um marcador esférico pode ser adicionalmente acoplado dentro de um depósito com qualquer adesivo biocompatível adequado. Numa forma de realização, o adesivo pode incluir um solvente. O solvente pode dissolver o polímero do elemento estrutural dentro do depósito para permitir que o marcador dentro do depósito seja acoplado ao elemento estrutural. Para marcadores que incluem um polímero, um solvente também pode dissolver uma porção do marcador. Noutra forma de realização, o adesivo pode incluir

um solvente misturado com um polímero. O solvente ou a mistura de solvente-polímero pode ser aplicada ao elemento estrutural dentro do depósito ou marcador seguido por disposição do marcador dentro do depósito. O solvente pode depois ser removido por evaporação. A evaporação pode ser facilitada através de, por exemplo, aquecimento do elemento estrutural numa estufa ou através de qualquer outro método.

Exemplos representativos de solventes podem incluir, mas não estão limitados a, clorofórmio, acetona, clorobenzeno, acetato de etilo, 1,4-dioxano, dicloreto de etileno, 2-etihexanol, e combinações dos mesmos. Polímeros representativos podem incluir polímeros bioestáveis e biodegradáveis divulgados no presente documento que podem ser dissolvidos pelo solvente selecionado.

Noutras formas de realização, adesivos podem incluir, mas não estão limitados a, termoestáveis tais como, por exemplo, epóxidos, poliésteres e fenólicos; termoplásticos tais como, por exemplo, poliamidas, poliésteres e copolímeros de etileno-acetato de vinilo (EVA); e elastómeros como, por exemplo, borracha natural, copolímeros em bloco de estireno-isopreno-estireno e poliisobuteno. Outros adesivos incluem, mas não estão limitados a, proteínas; celulose; amido; poli(etilenoglicol); cola de fibrina; e derivados e combinações dos mesmos.

Misturas de solventes e outra substância podem ser utilizadas para formar adesivos. Em algumas formas de realização, misturas de água e açúcar tais como, por exemplo, misturas de água e sacarose, podem ser utilizadas como um adesivo. Noutras formas de realização, misturas de PEG, ou derivados do mesmo, podem ser misturadas com um solvente adequado para formar um adesivo. Solventes adequados para PEG, ou derivados do mesmo, incluem, mas não estão limitados a, água, etanol, clorofórmio, acetona e semelhantes.

Além disso, os marcadores podem ser acoplados a qualquer localização desejada sobre um stent. Em algumas formas de

realização, pode ser vantajoso limitar a colocação de um marcador em localizações ou porções particulares de superfícies de um stent. Por exemplo, pode ser desejável acoplar um marcador a uma face de parede lateral de um elemento estrutural para reduzir ou eliminar a interferência com uma parede luminal ou a interferência com o fluxo sanguíneo, respetivamente. Para delinear apenas as margens do stent de modo que o médico possa visualizar o seu comprimento completo, os marcadores podem ser colocados apenas nas extremidades distal e proximal do stent.

Adicionalmente, um dispositivo tal como um stent pode tipicamente incluir dois ou mais marcadores acoplados a várias localizações do stent. Os marcadores podem ser distribuídos de uma forma que facilite a visualização do stent durante e após a implantação. Por exemplo, os marcadores podem ser distribuídos circunferencial e longitudinalmente ao longo de um padrão de stent.

Conforme indicado acima, um stent pode incluir um polímero bioestável e/ou um biodegradável. O polímero biodegradável pode ser um polímero biodegradável puro ou substancialmente puro. Alternativamente, o polímero biodegradável pode ser uma mistura de pelo menos dois tipos de polímeros biodegradáveis. O stent pode ser configurado para ser completamente erodido uma vez que a sua função tenha sido cumprida.

Em determinadas formas de realização, o marcador pode ser biodegradável. Pode ser desejável que o marcador se degrade à mesma taxa, ou substancialmente à mesma taxa, que o stent. Por exemplo, o marcador pode ser configurado para se erodir completamente, ou quase completamente, ao mesmo tempo, ou aproximadamente mesmo tempo, que o stent. Noutras formas de realização, o marcador pode degradar-se a uma taxa mais rápida do que o stent. Neste caso, o marcador pode erodir-se completamente, ou quase completamente, antes do corpo do stent ser completamente erodido.

Adicionalmente, um marcador radiopaco pode ser composto

por um metal biodegradável e/ou bioestável. Os metais biodegradáveis ou bioestáveis tendem a erodir-se ou corroer-se relativamente rápido quando expostos aos fluidos corporais. Metais bioestáveis refere-se a metais que não são biodegradáveis ou bioerodíveis ou que têm taxas de erosão ou corrosão negligenciáveis quando expostos aos fluidos corporais. Em algumas formas de realização, a erosão ou corrosão do metal envolve uma reação química entre uma superfície metálica e o seu ambiente. A erosão ou corrosão num ambiente húmido, tal como um ambiente vascular, resulta na remoção dos átomos metálicos da superfície metálica. Os átomos metálicos na superfície perdem eletrões e tornam-se em iões carregados que abandonam o metal para formar sais em solução.

Adicionalmente, é desejável utilizar um metal biodegradável e biocompatível para um marcador. Um metal biocompatível e biodegradável forma produtos de erosão que não causam um impacto negativo sobre as funções corporais.

Numa forma de realização, o marcador radiopaco pode ser composto por um metal biodegradável puro ou substancialmente puro. Alternativamente, o marcador pode ser uma mistura de liga de pelo menos dois tipos de metais. Exemplos representativos de metais biodegradáveis para utilização num marcador podem incluir, mas não estão limitados a, magnésio, zinco e ferro. Misturas representativas de ligas podem incluir magnésio/zinco, magnésio/ferro, zinco/ferro e magnésio/zinco/ferro. Os compostos radiopacos como sais de iodo, sais de bismuto, ou sais de bário podem ser compostos no marcador biodegradável metálico para melhorar adicionalmente a radiopacidade.

Exemplos representativos de metais bioestáveis podem incluir, mas não estão limitados a, platina e ouro.

Em algumas formas de realização, a composição do marcador pode ser modificada ou adaptada para obter uma taxa de erosão e/ou grau de radiopacidade desejados. Por exemplo, a taxa de erosão do marcador pode ser incrementada através do aumento da

fração de um componente de erosão mais rápida numa liga. De forma semelhante, o grau de radiopacidade pode ser incrementado através do aumento da fração de um metal mais radiopaco, tal como ferro, numa liga. Numa forma de realização, um marcador biodegradável pode ser completamente erodido quando exposto a fluidos corporais, tais como sangue, entre cerca de uma semana e cerca de três meses, ou mais restritivamente, entre cerca de um mês e cerca de dois meses.

Noutras formas de realização, um marcador radiopaco pode ser uma mistura de um polímero biodegradável e um material radiopaco. Um material radiopaco pode ser biodegradável e/ou bioabsorvível. Materiais radiopacos representativos podem incluir, mas não estão limitados a, partículas metálicas biodegradáveis e partículas de compostos metálicos biodegradáveis tais como óxidos metálicos biodegradáveis, sais metálicos biocompatíveis, sais de gadolínio, e agentes de contraste iodados.

Em algumas formas de realização, a radiopacidade do marcador pode ser incrementada através do aumento da composição do material radiopaco no marcador. Numa forma de realização, o material radiopaco pode ser entre 10 % e 80 %; 20 % e 70 %; 30 % e 60 %; ou 40 % e 50 % em volume do marcador.

O polímero biodegradável no marcador pode ser um polímero biodegradável puro ou substancialmente puro. Alternativamente, o polímero biodegradável pode ser uma mistura de pelo menos dois tipos de polímeros biodegradáveis. Numa forma de realização, a composição do polímero biodegradável pode ser modificada para alterar a taxa de erosão do marcador uma vez que polímeros biodegradáveis diferentes têm taxas de erosão diferentes.

Um sal metálico biocompatível refere-se a um sal que pode ser absorvido com segurança por um corpo. Sais metálicos biocompatíveis representativos que podem ser utilizados num marcador incluem, mas não estão limitados a, sulfato ferroso, gluconato ferroso, carbonato ferroso, cloreto ferroso,

fumarato ferroso, iodeto ferroso, lactato ferroso, succinato ferroso, sulfato de bário, subcarbonato de bismuto, tartarato de potássio e bismuto, iodeto de sódio e bismuto, tartarato de sódio e bismuto, triglicolamato de sódio e bismuto, subsalicilato de bismuto, acetato de zinco, carbonato de zinco, citrato de zinco, iodato de zinco, iodeto de zinco, lactato de zinco, fosfato de zinco, salicilato de zinco, estearato de zinco, sulfato de zinco, e combinações dos mesmos. A concentração do sal metálico no marcador pode ser de entre 10 % e 80 %; 20 % e 70 %; 30 % e 60 %; ou 40 % e 50 % em volume do marcador.

Adicionalmente, os agentes de contraste iodados representativos podem incluir, mas não estão limitados a acetrioato, diatrioato, iodimida, ioglicato, iotalamato, ioxitalamato, selectano, uroselectano, diodona, metrizoato, metrizamida, iohexol, ioxaglato, iodixanol, lipidial, etiodol, e combinações dos mesmos. A concentração de um agente de contraste iodado no marcador pode ser de entre 5 % e 80 %; 20 % e 70 %; 30 % e 60 %; ou 40 % e 50 % em volume do marcador.

A composição das partículas metálicas pode incluir pelo menos aqueles materiais biodegradáveis discutidos acima, bem como compostos metálicos como óxidos. A concentração das partículas metálicas no marcador pode ser de entre 10 % e 80 %; 20 % e 70 %; 30 % e 60 %; ou 40 % e 50 % em volume do marcador. Adicionalmente, as partículas metálicas individuais podem ser um metal puro ou substancialmente puro ou um composto de metal. Alternativamente, as partículas metálicas individuais podem ser uma mistura de pelo menos dois tipos de metais ou compostos metálicos. Partículas metálicas individuais também podem ser uma mistura ou uma liga composta por pelo menos dois tipos de metais.

Em determinadas formas de realização, as partículas metálicas podem ser nanopartículas metálicas. Uma "nanopartícula" refere-se a uma partícula com uma dimensão no intervalo de cerca de 1 nm até cerca de 100 nm. Uma vantagem

significativa das nanopartículas sobre partículas maiores consiste em que as nanopartículas podem dispersar-se mais uniformemente numa matriz polimérica, o que resulta em propriedades mais uniformes tais como radiopacidade e taxa de erosão. Adicionalmente, as nanopartículas podem ser mais facilmente absorvidas pelos fluidos corporais tais como o sangue sem impacto negativo nas funções corporais. Exemplos representativos de partículas metálicas podem incluir, mas não estão limitados a, ferro, magnésio, zinco, platina, ouro e óxidos de tais metais.

Numa forma de realização, a composição de diferentes tipos de partículas metálicas na mistura bem como a composição de partículas individuais pode ser modificada para alterar as taxas de erosão e/ou radiopacidade do marcador. Adicionalmente, a razão de polímero para partículas metálicas podem ser modificada para alterar ambas a taxa de erosão e radiopacidade.

Um marcador pode ser fabricado por métodos incluindo, mas não limitados a, moldagem, maquinagem, montagem, ou uma combinação dos mesmos. A totalidade ou parte de um marcador polimérico ou metálico pode ser fabricada num molde ou maquinada por um método tal como maquinagem a laser.

Enquanto formas de realização particulares da presente invenção foram mostradas e descritas, será óbvio para os peritos na especialidade que alterações e modificações podem ser feitas sem afastamento da presente invenção nos seus aspetos mais amplos. Portanto, as reivindicações anexas devem abranger no seu âmbito todas tais alterações e modificações como inserindo-se dentro do âmbito da presente invenção.

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

- WO 0226162 A [0009]

REIVINDICAÇÕES

1. Um stent polimérico bioabsorvível (10) compreendendo:
um marcador disposto num depósito numa porção do stent, em que o marcador compreende uma radiopacidade suficiente para ser submetido a obtenção de imagens através de uma técnica de diagnóstico por imagem, em que o marcador é acoplado à porção pelo menos parcialmente através de um ajuste forçado entre o marcador e uma porção de uma superfície interna do depósito, pelo menos algumas lacunas entre o marcador e a superfície interna do depósito incluem um material polimérico biocompatível que atua como um adesivo para o marcador e em que cada depósito compreende apenas um marcador.
2. O stent bioabsorvível de acordo com a reivindicação 1, em que o stent bioabsorvível é fabricado a partir de um polímero incluindo poli(L-láctido co coprolactona)
3. O stent bioabsorvível de acordo com a reivindicação 1, em que o marcador é não deformado ou substancialmente não deformado depois de ser acoplado ao stent.
4. O stent bioabsorvível de acordo com a reivindicação 1, em que o marcador é uma mistura ou liga de pelo menos dois tipos de metais.
5. O stent bioabsorvível de acordo com qualquer das reivindicações 1 - 4, em que o depósito se estende completamente através da porção do stent.
6. O stent bioabsorvível de acordo com qualquer das reivindicações 1 - 4, em que o depósito se estende apenas parcialmente através da porção do stent.

7. O stent bioabsorvível de acordo com a reivindicação 6, em que o depósito é proporcionado sobre uma superfície abluminal do stent.

8. O stent bioabsorvível de acordo com qualquer das reivindicações 1 - 7, em que o marcador é um marcador cilíndrico.

9. Um método de fabrico de um stent polimérico bioabsorvível (10) compreendendo:

dispor um marcador num depósito numa porção do stent, em que o marcador compreende uma radiopacidade suficiente para ser submetido a obtenção de imagens através de uma técnica de diagnóstico por imagem, o marcador sendo acoplado à porção pelo menos parcialmente por um ajuste forçado entre o marcador e uma porção de uma superfície interna do depósito, aplicar uma mistura de solvente-polímero dentro do depósito na porção do stent, de modo que o polímero seja biodegradável e atue como um adesivo para o marcador e remover o solvente através de evaporação, em que cada depósito compreende apenas um marcador.

10. O método de acordo com a reivindicação 9, em que o stent bioabsorvível é fabricado a partir de um polímero incluindo poli(L-láctido co coprolactona)

11. O método de acordo com a reivindicação 9, em que o marcador é não deformado ou substancialmente não deformado depois de ser acoplado ao stent.

12. O método de acordo com a reivindicação 9, em que o marcador é uma mistura ou liga de pelo menos dois tipos de metais.

13. O método de qualquer das reivindicações 9 - 12, em que o depósito se estende completamente através da porção do stent.

14. O método de qualquer das reivindicações 9 - 12, em que o depósito se estende apenas parcialmente através da porção do stent.

15. O método de acordo com a reivindicação 14, em que o depósito é proporcionado sobre uma superfície abluminal do stent.

16. O método de qualquer das reivindicações 9 - 15, em que o marcador é um marcador cilíndrico.

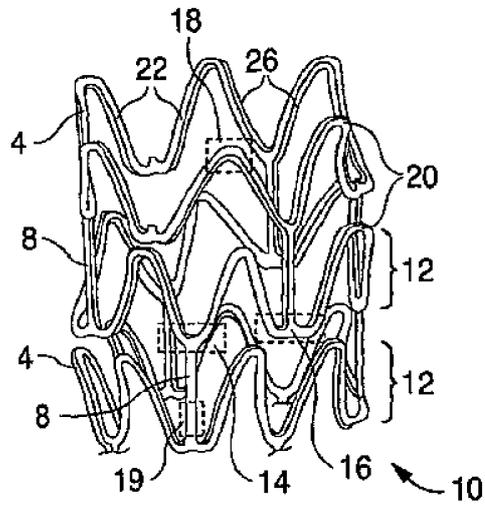


FIG. 1

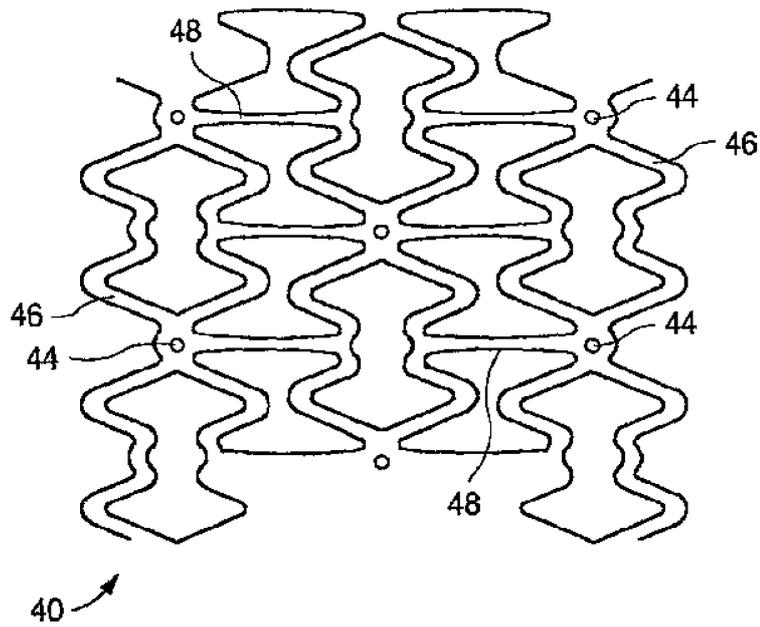


FIG. 2

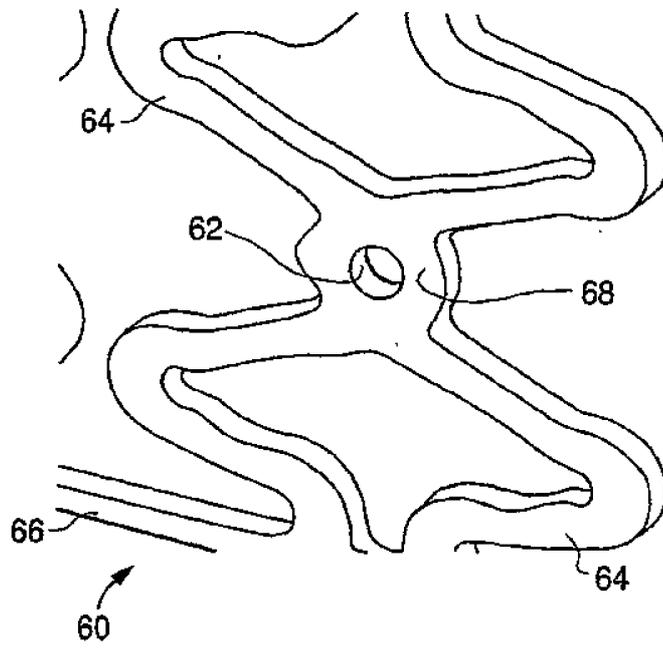


FIG. 3

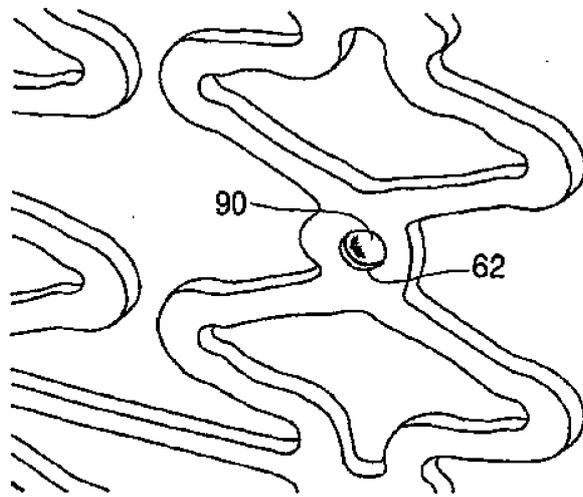


FIG. 7

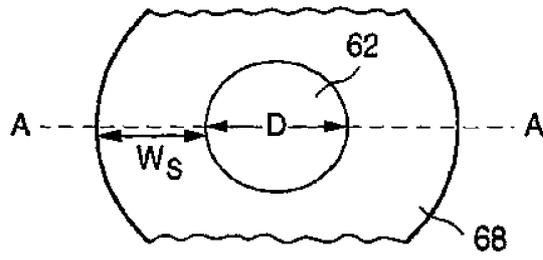


FIG. 4A

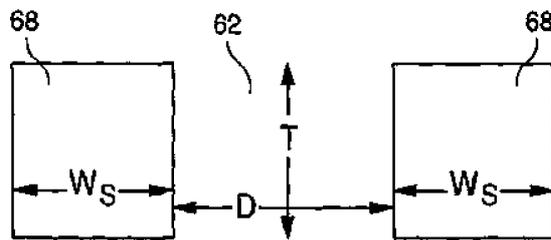


FIG. 4B

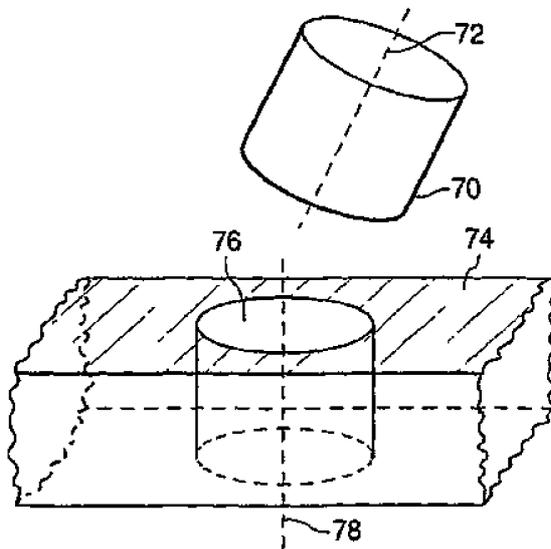


FIG. 5

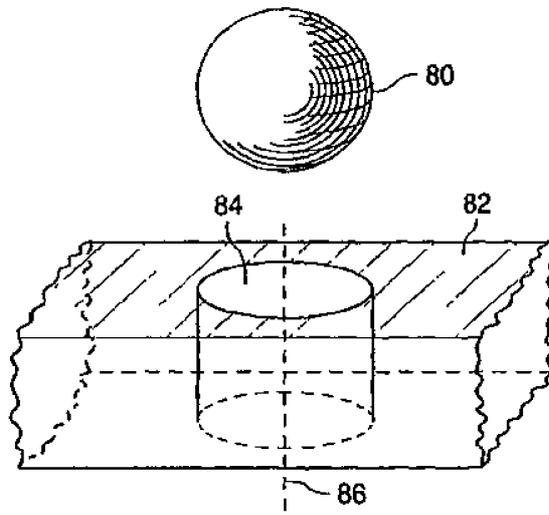


FIG. 6

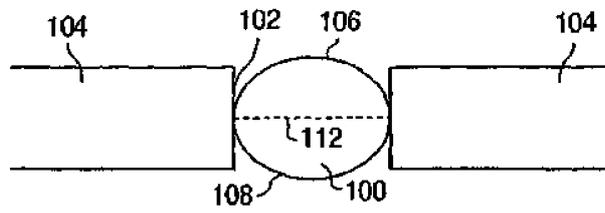


FIG. 8A

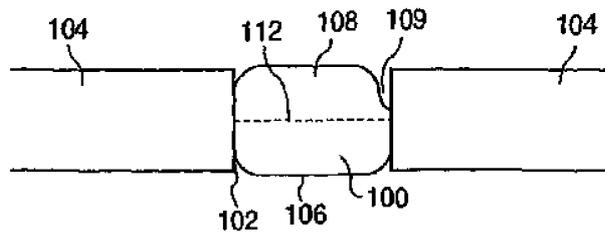


FIG. 8B

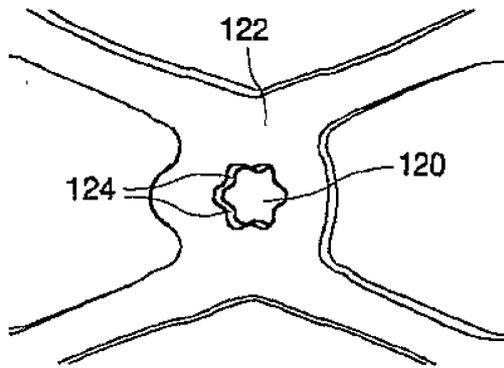


FIG. 9A

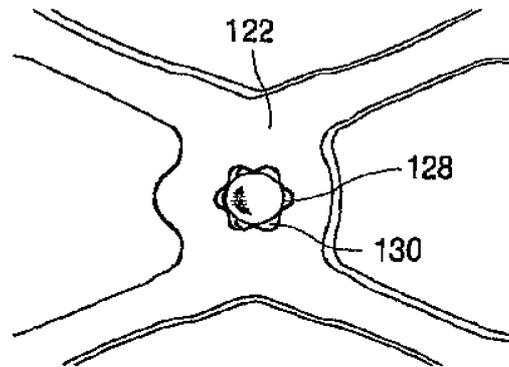


FIG. 9B

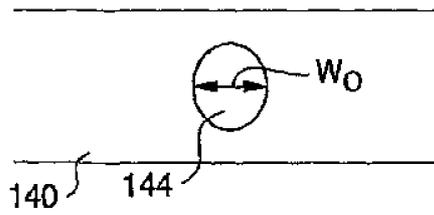


FIG. 10A

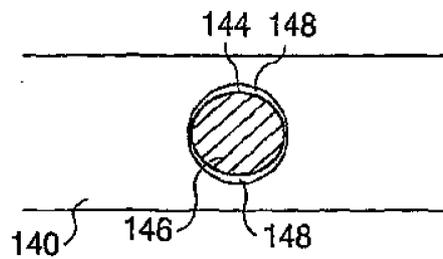


FIG. 10B

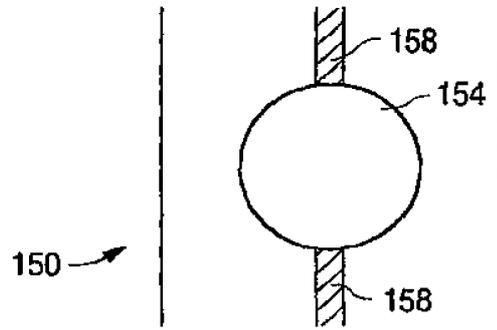


FIG. 11A

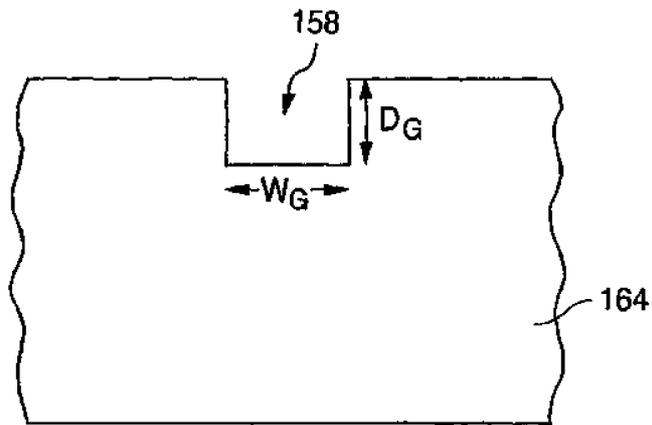


FIG. 11B

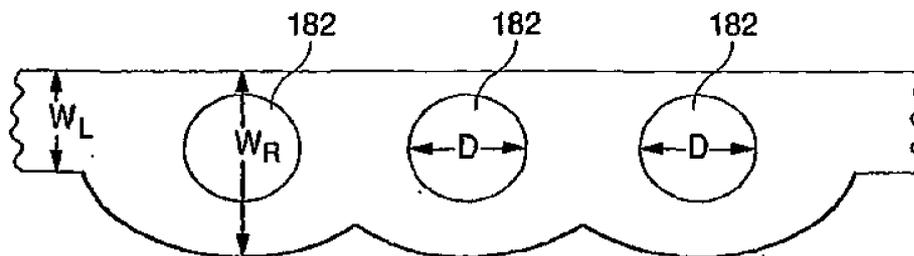


FIG. 13

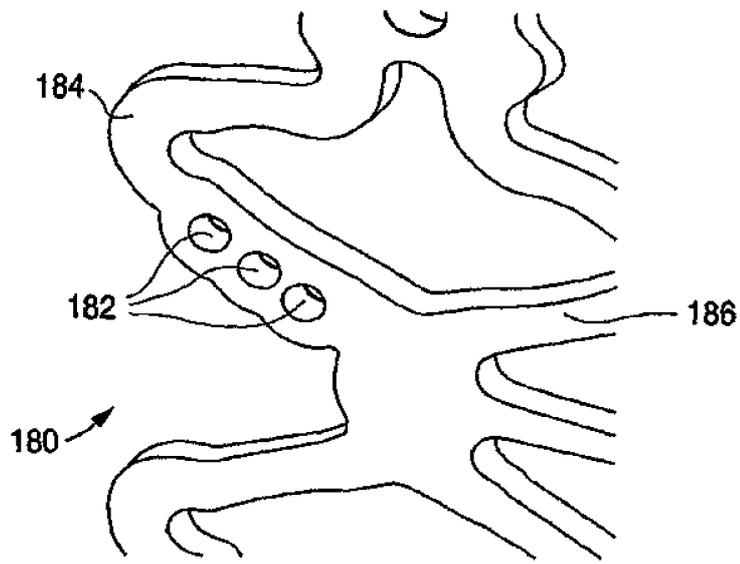


FIG. 12A

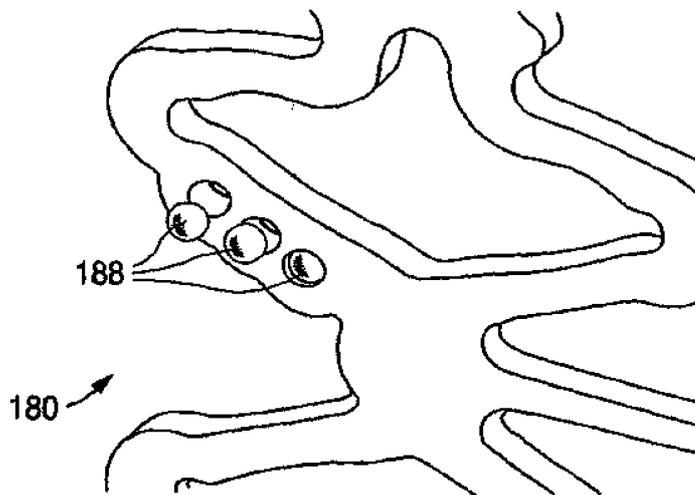


FIG. 12B