

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 701**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/82** (2006.01)

**A61F 2/90** (2006.01)

**A61L 31/14** (2006.01)

**A61L 31/06** (2006.01)

**A61L 33/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07734260 .8**

96 Fecha de presentación: **11.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2004104**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.12.2008**

54 Título: **Métodos mejorados de alisado y pulido de la superficie de stents poliméricos para reducir los sitios biológicamente activos**

30 Prioridad:  
12.04.2006 US 791220 P  
19.06.2006 US 814533 P  
25.10.2006 US 854075 P

73 Titular/es:  
**ARTERIAL REMODELING TECHNOLOGIES S.A.  
3 RUE DE VERDUN - BAT G  
78590 NOISY LE ROI, FR**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.05.2012**

72 Inventor/es:  
**SABARIA, Patrick**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.05.2012**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 381 701 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Métodos mejorados de alisado y pulido de la superficie de stents poliméricos para reducir los sitios biológicamente activos

## FUNDAMENTO DE LA INVENCION

5 El uso de endoprótesis, conocidas generalmente como "stents", en varios procedimientos quirúrgicos, de cardiología intervencionista y de radiología, se ha ido aceptando rápidamente a medida que se ha acumulado la experiencia con dispositivos stents, y que las ventajas de los stents se han ido reconociendo de un modo más general. Los stents se usan frecuentemente en luces del cuerpo para mantener abiertos pasos tales como la uretra prostática, el esófago, el tracto biliar, los intestinos, y varias arterias y venas coronarias, así como vasos cardiovasculares más remotos, tales como la arteria femoral.

10 Los stents se suelen usar para tratar la aterosclerosis, una enfermedad en la que lesiones vasculares o placas consistentes en cristales de colesterol, células necróticas, depósitos lipídicos, elementos fibrosos en exceso y depósitos de calcio, se acumulan en las paredes de las arterias de un individuo. Uno de los procedimientos de mayor éxito para el tratamiento de la aterosclerosis es introducir un globo o balón desinflado dentro de la luz, adyacente al sitio de la placa o la lesión aterosclerótica. Entonces se infla el globo para aplicar presión y "resquebrajar" la placa. Este procedimiento hace aumentar el área transversal de la luz de la arteria. Desgraciadamente, la presión ejercida también traumatiza la arteria, y en un 30 a 40% de los casos el vaso vuelve a estrecharse gradualmente o bien se cierra en el lugar de la lesión estenótica original. Esta vuelta al estrechamiento se conoce como reestenosis.

15 Un planteamiento normal para prevenir la reestenosis es desplegar una prótesis o stent metálico en el sitio de la lesión estenótica. Aunque los stents metálicos tienen la resistencia mecánica necesaria para evitar la forma retráctil de la reestenosis, su presencia en la arteria puede conducir a problemas biológicos entre los que se incluyen vasoespasmos, desajuste de elasticidad, e incluso oclusión. Además, hay importantes riesgos inherentes por el hecho de tener un stent metálico implantado permanentemente en la arteria, entre los que se incluye la erosión de la pared del vaso. Los stents pueden también migrar desde la localización de la inserción inicial, incrementando la posibilidad de bloqueo inducido por el stent. Los stents metálicos, sobre todo si tiene lugar la migración, producen irritación del tejido circundante en la luz. Además, dado que los metales son típicamente mucho más duros y rígidos que los tejidos circundantes de la luz, esto puede tener por resultado un desacuerdo de la elasticidad anatómica o fisiológica, dañando de esta forma el tejido o desencadenando respuestas biológicas no deseadas. Además, la exposición constante del stent a la sangre puede conducir a la formación de trombos dentro del vaso sanguíneo. Los stents también permiten la proliferación celular asociada con que la pared arterial dañada migre a través de la malla del stent, en donde las células continúan proliferando y eventualmente dan lugar a un estrechamiento del vaso. Además, los stents metálicos tienen típicamente cierto grado de retroceso negativo. Finalmente, los stents metálicos impiden o inhiben realmente el remodelamiento vascular natural que puede ocurrir en el organismo encadenando rigidamente el vaso a un diámetro máximo fijo.

20 A causa de los problemas del uso de un stent metálico, otros profesionales han explorado recientemente el uso de stents de materiales bioabsorbibles y biodegradables. Los materiales bioabsorbibles o bioresorbibles convencionales de los que están hechos tales stents, se eligen para que absorban o se degraden a lo largo del tiempo. Esta degradación permite subsiguientes procedimientos intervencionistas tales como la realización de recolocación de stents o de cirugía arterial. Se sabe también que algunos materiales bioabsorbibles y biodegradables tienden a tener unas excelentes características de biocompatibilidad, especialmente en comparación con la mayor parte de los metales biocompatibles usados convencionalmente. Otra ventaja de los stents bioabsorbibles y biodegradables es que las propiedades mecánicas pueden ser diseñadas para eliminar o reducir sustancialmente la rigidez y la dureza que frecuentemente se asocia con los stents metálicos. Esto es beneficioso porque la rigidez y la dureza del stent metálico pueden contribuir a la propensión de un stent para dañar un vaso o una luz. Los ejemplos de nuevos stents biodegradables incluyen los que se encuentran en la patente de EE.UU. nº 5.957.975.

25 Sin embargo, hay aún problemas con muchos stents biodegradables. Por ejemplo, se ha encontrado que la exposición continuada de un stent a la sangre puede conducir a una indeseable formación de trombos. En particular, los stents con superficies irregulares o agudas son indeseables porque las partículas de la sangre se acumulan en las superficies irregulares, acelerando así la formación de un trombo. Por tanto, aún existe un problema de limitación de la reactividad superficial del stent.

30 En consecuencia, es deseable confeccionar stents con pocas superficies irregulares o agudas. También es deseable reducir o eliminar los grupos amino reactivos, lo que reduciría o eliminaría la adhesión de las plaquetas. Los autores de la presente invención han encontrado un nuevo método para hacer un stent que tiene por resultado la disminución de los bordes irregulares y agudos y la reducción de la adhesión de las plaquetas.

## SUMARIO DE LA INVENCION.

La presente invención proporciona métodos para confeccionar un stent usando un tratamiento químico para suavizar, pulir o reforzar el stent, como se define en la reivindicación 1<sup>a</sup>. Un tratamiento de este tipo implica la exposición del stent a acetona o a un disolvente similar. Los autores de la presente invención han determinado que pueden crear un stent superior añadiendo esta etapa adicional, sola o en unión con otros tratamientos, al proceso de fabricación del stent. En ciertas realizaciones, la etapa adicional comprende poner el stent en un baño que contiene acetona, o un disolvente similar, en donde el baño contiene también el polímero del que está compuesto el stent. La etapa del baño de acetona se lleva a cabo generalmente a una temperatura que es inferior a la temperatura de transición vítrea. Preferentemente la etapa del baño de acetona se lleva a cabo a una temperatura inferior a 65°C, más preferentemente inferior a 60°C, lo más preferentemente inferior a 55°C. En ciertas realizaciones, la más preferida es una temperatura de aproximadamente 25°C.

La etapa adicional tiene por resultado un descenso de la reactividad superficial del stent. Sorprendentemente, la adición de esta etapa contribuye a pulimentar las superficies agudas y las irregularidades creadas durante la fabricación. Aun sin desear limitarse a ninguna teoría en particular, los autores de la presente invención creen que este procedimiento de fabricación proporcionará una reducción o la eliminación de la adhesión de plaquetas o de cualquier elemento de la sangre que interviene en el desencadenamiento de la formación de trombos, reduciendo o eliminando los grupos amino reactivos.

La presente invención proporciona también métodos para fabricar un stent usando un baño de acetona que comprende ácido poli(láctico). Otras realizaciones proporcionan métodos de fabricación de un stent usando un baño de acetona que comprende ácido poli(láctico) y polietilenglicol.

## DESCRIPCION DETALLADA

## Definiciones:

“Polímero bioresorbible”, como se usa en el presente texto, se refiere a un polímero cuyos subproductos de degradación pueden ser bioasimilados o excretados por vías naturales en un cuerpo humano.

“Baño de acetona”, como se usa en el presente texto, se refiere a un baño que comprende uno o más disolventes, en el que los disolventes pueden ser acetona, hidrocarburos clorados, y/o cetonas. El método de fabricación del stent polimérico incluye la inmersión parcial o total del stent polimérico en el baño de acetona.

“Ondulación” (fruncido), como se usa en el presente texto, se refiere a un procedimiento que implica la presión radial sobre un dispositivo cilíndrico polimérico que tiene hendiduras o aberturas en la pared del mismo, para permitir una disminución del diámetro del dispositivo sin afectar sustancialmente al espesor de la pared o los puntales del dispositivo cilíndrico. Tal procedimiento típicamente tiene también por resultado un aumento de la longitud del dispositivo cilíndrico.

“Polímero degradable” o “polímero biodegradable”, como se usa en el presente texto, se refiere a un polímero que se rompe en monómeros y oligómeros cuando se pone en un cuerpo humano o en una solución acuosa y se mantiene bajo condiciones de temperatura, osmolalidad, pH, etc., que imitan medios fisiológicos, preferentemente sin que intervenga la degradación enzimática para minimizar el riesgo de disparar el sistema de defensa antígeno anticuerpo del organismo humano.

“Forma y diámetro final predeterminados”, como se usa en el presente texto, se refiere a los valores deseados de diámetro, longitud, diseño y espesor de pared de un stent que ha sido desplegado en un sitio diana en un vaso, en particular en un vaso sanguíneo, conducto o tubo en un sujeto mamífero, en particular en un sujeto humano.

“Recuperación negativa”, como se usa en el presente texto, se refiere a una disminución no deseable del tamaño o el diámetro de un stent expandido después del despliegue inicial.

“Recuperación positiva”, como se usa en el presente texto, se refiere a un aumento del tamaño o el diámetro de un stent que ha sido desarrollado para que tenga un diámetro final deseado pero no ha sido totalmente expandido hasta el diámetro final deseado.

“Recuperación relacionada con la relajación”, como se usa en el presente texto, se refiere al cambio lento de dimensiones de un dispositivo polimérico debido a una lenta redistribución, dependiente del tiempo, de conformaciones moleculares de acuerdo con un comportamiento bien conocido de la materia polimérica viscoelástica. Tal redistribución se debe a la agitación térmica que conduce lentamente al material polimérico a un

equilibrio termodinámico típico de las condiciones de almacenamiento cuando ha sido procesado bajo diferentes condiciones ambientales. La relajación es muy lenta por debajo de  $T_g$ , es decir, cuando el material está en estado vítreo.

5 “ $T_g$ ” o “temperatura de transición vítrea”, como se usa en el presente texto, se refiere a la temperatura a la cual el polímero cambia de un estado como el caucho a un estado vítreo, y viceversa.

La presente invención proporciona métodos para la fabricación de un stent usando un tratamiento químico para suavizar, pulimentar y/o reforzar el stent. Los autores de la presente invención han determinado que pueden crear un stent superior añadiendo una o más etapas adicionales de tratamiento al proceso de fabricación del stent. El tratamiento puede usar un gas o vapor de disolventes, preferentemente acetona, especialmente un vapor con una velocidad de flujo lineal sobre el stent. La etapa adicional podría también comprender poner el stent en un baño que contiene los disolventes, preferentemente acetona, en donde el baño contiene también el polímero del que está compuesto el stent. Para tratamientos del baño, la etapa se lleva a cabo generalmente a una temperatura que es inferior a la temperatura de transición vítrea. Preferentemente la etapa del baño se lleva a cabo a una temperatura inferior a  $65^{\circ}\text{C}$ , más preferentemente inferior a  $60^{\circ}\text{C}$ , lo más preferentemente inferior a  $55^{\circ}\text{C}$ . En ciertas realizaciones, la más preferida es una temperatura de aproximadamente  $50^{\circ}\text{C}$ .

La etapa o etapas adicionales tienen por resultado un descenso de la reactividad superficial del stent. Sorprendentemente, la adición de esta etapa contribuye a pulimentar las superficies agudas y las irregularidades creadas durante la fabricación. Aun sin desear limitarse a ninguna teoría en particular, los autores de la presente invención creen que este procedimiento de fabricación reduciría o eliminaría la adhesión de plaquetas o de cualquier elemento de la sangre que interviene en el desencadenamiento de la formación de trombos, reduciendo o eliminando los grupos amino reactivos.

La presente invención proporciona también métodos para fabricar un stent usando un baño de acetona que comprende ácido poli(láctico). Otras realizaciones proporcionan métodos de fabricación de un stent usando un baño de acetona que comprende ácido poli(láctico) y polietilenglicol.

## 25 I. EJEMPLO DE FABRICACION DEL STENT Y PROPIEDADES.

Los stents pueden formarse a partir de cualquier polímero biodegradable, biocompatible, bioabsorbible, preferentemente un polímero termoplástico. Como se usa en el presente texto, un polímero bioabsorbible es uno cuyos productos de degradación son metabolizados *in vivo* o excretados del organismo a través de vías naturales. Preferentemente el stent del presente montaje está formado a partir de un polímero degradable y bioabsorbible que tiene una  $T_g$  al menos 8 grados por encima de  $37^{\circ}\text{C}$ , preferentemente al menos 20 grados por encima de  $37^{\circ}\text{C}$ . El polímero del stent puede ser un homopolímero o un copolímero. Preferentemente el stent está formado a partir de una capa delgada de uno o más polímeros amorfos bioabsorbibles, es decir, los polímeros usados para formar el stent preferentemente no son cristalinos. También se prefiere que los polímeros usados para formar el stent no generen residuos cristalinos al tener lugar la degradación *in vivo*. Se contempla también que las cadenas del polímero puedan ser o no entrecruzadas. Sin embargo, un ligero entrecruzamiento es aceptable si se mantienen suficientemente las características térmicas y viscoelásticas que permitan mantener suficientemente la elasticidad, la ondulación y el despliegue del dispositivo.

Los polímeros biodegradables apropiados pueden incluir, pero no se limitan a ellos, poli (L-lactida), poliglicolida, poli (D-, L-lactida), copolímeros de lactida y glicolida, policaprolactona, polihidroxi valerato, polihidroxi butirato, politrimetilencarbonato, poliortoésteres, polianhídridos y polifosfazenos. Los ejemplos de los tipos de polímeros que son adecuados para el stent de la presente invención incluyen, pero no se limitan a ellos, estereocopolímeros basados en ácido láctico (copolímeros PLAX compuestos de unidades L y D, en donde X es el porcentaje de unidades L-lactilo) ( $55 < T_g < 60$ ), copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico (PLAXGAy, en donde X, el porcentaje de unidades de L-lactilo, e Y, el porcentaje de unidades de glicolilo, son tales que la  $T_g$  del copolímero es superior a  $45^{\circ}\text{C}$ ), y poli(ácido láctico-co-glicólico-co-gluconico) en donde los grupos OH de las unidades de gluconilo pueden ser más o menos sustituidos (pLAXGayGLx, en donde X, el porcentaje de unidades de L-lactilo, e Y, el porcentaje de unidades de glicolilo, y Z, el porcentaje de unidades de gluconilo, son tales que la  $T_g$  del copolímero es superior a  $45^{\circ}\text{C}$ ). Otros polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a ellos, ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA) poliglactina (copolímero PLAGA), poligliconato (copolímero de trimetilen carbonato y glicolida, y un copolímero de poliglicolida lactida ácido o ácido poliláctico con -caprolactona), siempre y cuando el polímero tenga una temperatura de transición vítrea,  $T_g$ , de al menos  $45^{\circ}\text{C}$  o mayor.

En una realización preferida, el stent comprende un estereocopolímero producido a partir de L y DL lactidas. El polímero es designado en el presente texto como “PLAX” en donde X representa el porcentaje de unidades de ácido L-láctico en la mezcla de monómeros usada para preparar las lactidas. Preferentemente X está en el intervalo de 10 a 90, más preferentemente de 25 a 75. En otra realización preferida, el stent comprende un copolímero de ácido

- 5 poliláctico ácido glicólico producido a partir de L y DL lactidas y glicólidos. El polímero se denomina aquí "PLAXGAY" en donde Y representa el porcentaje de unidades de ácido glicólico en la mezcla de monómeros usada para preparar los copolímeros. Preferentemente, los copolímeros no contienen unidades de glicolilo repetidas, ya que, como se sabe, tales unidades son más inflamatorias que las unidades de lactilo repetidas. Preferentemente los polímeros se preparan usando Zn metálico o lactato de Zn como iniciador. Para asegurar unas buenas propiedades mecánicas iniciales del stent, el peso molecular del polímero en la región que tiene el segundo tiempo de vida *in vivo* es preferentemente superior a 20.000 daltons, más preferentemente 100.000 daltons o mayor. La polidispersión,  $I = Mw/Mn$ , es preferentemente inferior a dos y no debe reflejar en gran medida la presencia de oligómeros de bajo peso molecular por debajo de 2.000 daltons, según se determina por cromatografía de exclusión de tamaños.
- 10 Opcionalmente, la capa polimérica usada para hacer el stent puede ser impregnada con un agente anticoagulante tal como heparina, antioxidantes tales como la vitamina E, compuestos que regulan la proliferación celular, o fármacos antiinflamatorios tales como corticoesteroides, para proporcionar un suministro de fármaco localizado. Tales fármacos son incorporados en la capa polimérica usando técnicas conocidas en este campo. Los agentes pueden también ser incorporados en el polímero de base que forma el cuerpo del stent, siempre y cuando la incorporación
- 15 no tenga efectos adversos importantes sobre las características físicas deseadas del stent, tal como durante el despliegue radial del stent y el tiempo de degradación. Para stents intravasculares, se prefiere que la película tenga un espesor de aproximadamente 0,05 mm a 0,2 mm.
- Además, en algunas realizaciones, el stent puede ser recubierto con compuestos, o el polímero del stent puede comprenderlos, que modulan la cicatrización de las heridas. Generalmente, los compuestos que modulan la
- 20 cicatrización de las heridas pueden ser cualquier compuesto que se entrecruza con la fibrina para proporcionar una matriz para las células, especialmente las células endoteliales, adhesión y migración; funciona como un componente temprano de la matriz extracelular o ayuda a la formación de la matriz; se une al colágeno e interacciona con los glicosaminoglicanos de la matriz; tiene propiedades quimiotácticas para macrófagos, células de fibroblasto, células endoteliales, células de la musculatura lisa y células epidérmicas; sustancias que efectúan la estructura y función del citoesqueleto e impulsan la migración celular, especialmente células endoteliales; favorece la opsonización y la fagocitosis; forma un componente del fibronexo; forma el andamiaje para la deposición de colágeno; o funciona de alguna otra manera para favorecer la cicatrización.
- 25 Los ejemplos de compuestos que favorecen la cicatrización de heridas incluyen, pero no se limitan a ellos, proteasas; sustancias vasoactivas tales como serotonina e histamina; fibronectina; colagenasas; activador del plasminógeno; proteasas neutras; elastina; colágenos; proteoglicanos tales como condroitin-4-sulfato; dermatán sulfato y sulfato de heparina; glicosaminoglicanos sulfatados y no sulfatados; factor de crecimiento epidérmico (EGF); hormonas tales como estradiol, testosterona o progesterona; factor de crecimiento derivado de macrófagos (MDGF); factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); trombina; insulina; ciertas linfocinas; factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); factores de crecimiento de fibroblastos; co-factores tales como hierro, cobre, y vitamina C; adrenomedulina; angiogenina; angiopoietina-1; factor de crecimiento relacionado con la angipoiética;
- 30 factor neurotrófico derivado del cerebro; hormona de liberación de corticotropina; Cyr16; eritropoietina; folistatina; factor de crecimiento de hepatocitos; interleucinas (IL-3, IL-8); midquina; neuroquinina A; neuropéptido Y (NPY); pleiotrofina; progranulina; proliferina; secretoneurina; sustancia P; factor de crecimiento de transformación; VG5Q; factores que reclutan pericitos; y becaplermina.
- 40 Se contempla que el stent pueda ser confeccionado por cualquier método. En una realización preferida, el stent está formado a partir de una banda polimérica biodegradable que comprende una cabeza que tiene una ranura y una lengüeta que comprende un mecanismo de agarre o de fijación próximo al borde longitudinal de la misma. El elemento cilíndrico, que tiene una superficie interna y una externa, se forma introduciendo una porción de la lengüeta a través de la ranura para proporcionar un elemento cilíndrico que tiene una primera configuración de
- 45 diámetro reducido. Después del despliegue, el elemento cilíndrico está en una segunda configuración de diámetro expandido en la que el mecanismo de agarre distal aprieta la superficie interna de la cabeza y evita el colapso radial o retroceso del stent polimérico. En una segunda realización preferida, el stent se forma a partir de una diversidad de bandas poliméricas interconectadas, cada una de las cuales comprende una cabeza que tiene una ranura y una lengüeta que comprende un mecanismo de agarre próximo al borde longitudinal de la misma.
- 50 En una realización, el stent se forma cortando con láser un tubo cilíndrico. En otra realización, el stent se forma cortando con láser una lámina polimérica plana con la forma del stent, y después enrollando el patrón en la forma del stent cilíndrico y proporcionando una soldadura longitudinal para formar el stent. En otra realización, los stents se forman mediante mordentado químico de una lámina polimérica plana, y después enrollando y soldándola para formar el stent, o haciendo una espiral con un alambre polimérico para formar el stent.
- 55 En otra realización preferida, el stent puede formarse también mediante moldeo o moldeo por inyección de un material polimérico termoplástico o moldeo por inyección y reacción de un material polimérico termoendurecible. Por ejemplo en una realización, se vierte un material polimérico en un molde para formar una malla bidimensional. La malla plana se enrolla después y los extremos se sueldan o se pegan para formar un cilindro. En otras realizaciones,

el material polimérico es inyectado en un molde tridimensional para formar el stent cilíndrico. Además, pueden extruirse o hilarse en fusión filamentos del polímero compuesto. Estos filamentos pueden después ser cortados, conformados en elementos anulares, soldados próximos, corrugados para formar coronas, y después ser soldadas las coronas mediante calor o disolvente para formar el stent. Finalmente, pueden cortarse aros o anillos a partir de un material de tubo, estamparse los elementos de tubo para formar coronas, y conectarse las coronas mediante soldadura o fusión con láser para formar el stent.

Generalmente, los puntales se disponen en patrones que están diseñados para contactar las paredes de la luz de un vaso y para mantener la patencia del vaso de esta forma. Se conocen en la técnica un gran número de patrones de puntales para conseguir objetivos de diseño particulares.

Se contempla que un stent ondulado pueda incorporar ranuras o espacios abiertos para permitir la reducción temporal del diámetro del tubo cilíndrico sin alterar sustancialmente el espesor de la pared. Además, un stent que incorpora la presente invención puede incluir un diente y la correspondiente estructura de agarre que opera manteniendo una forma expandida. Además, los stents basados en polímero que incorporan la estructura definida por una configuración de alambre o hélice o espiral de cinta o de malla tejida, son ejemplos posibles de stents autoexpandibles. Otras importantes características de diseño de stents incluyen la resistencia radial o de aro, la relación de expansión o área de cobertura y la flexibilidad longitudinal. Un patrón de puntal puede elegirse sobre otro en un esfuerzo por optimizar aquellos parámetros que son de importancia para una aplicación en particular.

También se contempla que el stent biodegradable puede tener un patrón programado de degradación *in vivo*. La estructura polimérica del stent permite la degradación a velocidad diferencial. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.957.975. En una realización, el stent comprende al menos un elemento sustancialmente cilíndrico que tiene dos extremos abiertos y una diversidad de regiones espaciadas en circunferencia alrededor del elemento cilíndrico, y que se extienden desde un extremo abierto al otro extremo abierto del elemento cilíndrico. Cada una de las regiones está configurada o diseñada para que tenga el tiempo de vida *in vivo* deseado. Al menos una de las regiones está diseñada para que tenga un tiempo de vida *in vivo* más corto que la otra región o las otras regiones. Esto significa que la región que tiene el tiempo de vida *in vivo* más corto se degrada más rápidamente después del despliegue que las regiones que tienen un tiempo de vida *in vivo* más prolongado. Así, cuando los stents diseñados de acuerdo con la presente invención son desplegados en el interior de la luz de un vaso de un paciente, el elemento cilíndrico adquiere una o más fisuras que se extienden desde un extremo abierto al otro extremo abierto del elemento cilíndrico dentro de un periodo de tiempo predeterminado deseado después de que el stent es desplegado en el paciente. Se ha determinado que tal desmantelamiento, o fragmentación, dentro de un periodo de tiempo predeterminado después del despliegue, permite el agrandamiento de la luz del vaso mediante el proceso de remodelación arterial.

#### EJEMPLO I.

Las regiones del stent con los diferentes tiempos de vida *in vivo* pueden hacerse por una diversidad de maneras. Preferentemente tales stents se hacen produciendo regiones que tienen un primer tiempo de vida *in vivo*, es decir, un tiempo de vida más corto, en una capa polimérica que tiene el segundo, o más largo, tiempo de vida *in vivo* predeterminado. Las regiones que tienen el primer tiempo de vida *in vivo* se producen calentando las correspondientes regiones de la capa polimérica que tiene un segundo tiempo de vida *in vivo* durante un tiempo y a una temperatura suficiente para causar la degradación parcial local de las cadenas poliméricas. Tal tratamiento, que puede realizarse usando una aguja caliente guiada, un haz de láser, o flujo de aire caliente, hace al polímero en la región calentada más sensible a la degradación hidrolítica. Alternativamente, las regiones que tienen un primer tiempo de vida *in vivo* pueden ser producidas en una capa polimérica que tiene un segundo tiempo de vida *in vivo* incorporando un número suficiente de iones ácidos en las regiones respectivas de la capa polimérica. Preferentemente, los iones ácidos son proporcionados por compuestos que no son solubles en la sangre.

#### EJEMPLO II.

También pueden producirse regiones que tienen un primer tiempo de vida *in vivo* en una película polimérica que tiene un segundo tiempo de vida *in vivo* por exposición de las correspondientes regiones a radiación beta o radiación gamma durante un tiempo suficiente para inducir la fragmentación parcial de las cadenas poliméricas dentro de las correspondientes regiones. Siempre y cuando la capa polimérica tenga un espesor de menos de 0,3 mm, también pueden producirse regiones que tienen un primer tiempo de vida *in vivo* en una película polimérica que tiene un segundo tiempo de vida *in vivo* introduciendo áreas de debilidad mecánica en el polímero. Un método de introducir debilidad mecánica es reduciendo el espesor del polímero en la región correspondiente o formando orificios en la misma. También pueden producirse regiones que tienen un primer tiempo de vida *in vivo* en una película polimérica que tiene un segundo tiempo de vida *in vivo* aplicando tensión mecánica a la región correspondiente. Sin embargo, este último procedimiento es difícil de controlar y, por ello, es menos preferido. También pueden crearse tiempos de

vida diferentes proporcionando uno o más recubrimientos diferentes sobre regiones diferentes del stent biodegradable.

#### EJEMPLO III.

5 Otro método para producir una capa polimérica en la que una región o una diversidad de regiones separadas tienen un primer tiempo de vida *in vivo* y otras regiones tienen un segundo tiempo de vida *in vivo*, es incorporar tiras o fibras de un polímero bioabsorbible de degradación más rápida en una película hecha de un polímero de degradación más lenta. Por ejemplo, una malla o una formación paralela de fibras o tiras de PGA o de cualquier otro polímero bioabsorbible puede ser incrustada en las correspondientes regiones de una película polimérica de PLA que puede ser diseñada para que sea de degradación más lenta. La incrustación puede conseguirse introduciendo la malla de fibras entre dos láminas fundidas del polímero de degradación más lenta. Siempre y cuando las solubilidades relativas sean compatibles, las fibras o la malla pueden ponerse en una solución orgánica del polímero de degradación más lenta y la película polimérica deseada formada por evaporación del disolvente orgánico. Un ejemplo de un método para incrustar una malla hecha de un polímero en una capa polimérica hecha de un segundo polímero, se describe en la patente de EE.UU. n.º 4.279.249 expedida a Vert et al. el 21 de julio de 1981. Se forma entonces un stent que tiene la forma y la orientación de regiones deseadas a partir de la capa polimérica por técnicas estándar tales como estampado, empleando un haz de láser, o cualquier otra técnica para mecanizar una película polimérica.

20 El dispositivo cilíndrico polimérico inicial que se forma por cualquiera de estos procedimientos puede ser configurado para que tenga la forma, la longitud, el espesor de pared y el diámetro finales predeterminados, todos los cuales se hacen a la medida para la aplicación para la cual se va a utilizar el stent. Por ejemplo, para aplicaciones cardiovasculares, el dispositivo polimérico inicial que se forma por estos procedimientos puede tener una longitud final predeterminada que está en el intervalo de 0,5 cm a aproximadamente 3 cm. Para ciertas aplicaciones, el dispositivo cilíndrico polimérico inicial puede tener un diámetro predeterminado final en el intervalo de 0,50 mm a 8,0 mm, con un espesor de pared predeterminado final en el intervalo de 0,05 a 0,5 mm. Alternativamente, el dispositivo cilíndrico inicial que se forma por cualquiera de estos procedimientos puede tener un diámetro menor que el diámetro predeterminado final.

25 En los casos en los que el dispositivo cilíndrico polimérico inicial tiene un diámetro más pequeño que el diámetro final predeterminado, se forman ranuras o aberturas en el dispositivo cilíndrico como se describió antes, y después el dispositivo cilíndrico se deforma o se expande hasta la forma y el diámetro finales. Esto puede realizarse introduciendo en el stent un dispositivo expandible tal como un globo o balón.

30 Una vez formado el stent, se sumerge dicho stent en un baño que comprende al menos acetona, y después se seca. Para su sorpresa, los autores de la presente invención encontraron que sumergiendo el stent en el baño se obtenía el inesperado resultado de que disminuían las superficies agudas y las irregularidades, como se determinó mediante microscopía electrónica. Los stents pueden secarse por cualquier medio pero preferentemente los stents se secan a presión atmosférica hasta que alcanzan un peso constante. El secado completo puede comprobarse midiendo la acetona residual mediante cromatografía de gases o por análisis termogravimétrico.

#### EJEMPLO IV.

35 El tiempo total que el stent está sumergido en el baño es crítico ya que el baño de acetona puede disolver potencialmente el stent. En esta realización, el stent se sumerge totalmente en el baño durante 0,5 segundos.

40 En otras realizaciones, el stent se sumerge en el baño durante al menos aproximadamente 0,1 segundos, preferentemente hasta 1 segundo. También se contempla que el tiempo total de inmersión pueda usarse como otro método para alterar el tiempo de vida *in vivo* de una o más secciones del stent.

45 La etapa del baño de acetona se lleva a cabo generalmente a una temperatura que es inferior a la temperatura de transición vítrea del polímero que forma el stent. Preferentemente, la etapa del baño de acetona se realiza a una temperatura inferior a 65°C, más preferentemente inferior a 60°C, lo más preferentemente inferior a 55°C. En ciertas realizaciones, una temperatura por debajo de aproximadamente 50°C es la más preferida. Es preferible usar una temperatura que es inferior a la temperatura de transición vítrea del stent, ya que esto tiene por resultado reducir la exposición del stent a condiciones adversas de temperatura.

50 Si la tensión superficial del disolvente usado en el baño de disolvente es demasiado alta, puede inhibir la entrada de disolvente en la superficie interna del stent, dando lugar a una variación en las propiedades del stent a lo largo de su longitud. Si se desea, esto puede evitarse mediante la manipulación de la presión atmosférica sobre el baño de disolvente, añadiendo agentes al baño para reducir la tensión superficial del disolvente, agitación o alterando el flujo a través de la luz del stent.

La concentración de acetona en el baño puede ser cualquier concentración determinada por un experto en la técnica para hacer disminuir los bordes agudos y las irregularidades del stent, disminuir la reactividad superficial del stent, y/o disminuir los grupos amino reactivos. Se prefiere que el polímero disuelto en la acetona tenga una concentración de al menos aproximadamente 0,05% en peso/volumen, y lo más preferentemente al menos aproximadamente 5% en peso/volumen.

Además, ciertas realizaciones de la invención proporcionan la adición de ácido poli(láctico) (PLA), poli-L-lactida, monómeros de L-lactida y/o monómeros de DL-lactida al baño de acetona. Se contempla además añadir uno o más poliéteres al baño de acetona. Se contempla que los poliéteres pueden incluir, pero no se limitan a ellos, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), éteres corona o mezclas de los mismos. Preferentemente, el poliéter añadido al baño de acetona es polietilenglicol (PEG). En una realización preferida, el baño de acetona contiene copolímeros dibloque de PLA-PEG. La concentración de copolímeros dibloque de PLA y/o PLA-PEG es mayor que aproximadamente 0,1% en peso/volumen, preferentemente mayor que aproximadamente 10% en peso/volumen, y más preferentemente aproximadamente 5% en peso/volumen. Se entiende también que el baño de acetona puede contener otros polímeros, compuestos y/o productos químicos que están también incluidos en la composición del stent. Por ejemplo, si el polímero del stent contiene un polímero biodegradable tal como policaprolactona, poliglicolida, poli-3-hidroxibutirato, poliglicolida, poli (D, L-lactida), copolímeros de lactida y glicolida, policaprolactona, polihidroxicvalerato, polihidroxicbutirato, politrimetilencarbonato, poliortoésteres, polianhídridos, polifosfazenos o mezclas de los mismos, entonces el polímero o los polímeros pueden ser también añadidos al baño de acetona.

Además, se contempla que puedan usarse otros disolventes en vez de la acetona, o puedan ser incluidos con la acetona en el baño. Por ejemplo, los disolventes que pueden ser usados en el baño incluyen uno o más tipos de hidrocarburos clorados o halogenados. Los hidrocarburos clorados que se contemplan incluyen, pero sin limitarse a ellos: diclorometano, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, tricloroetileno, lindano, bifenilos policlorados, dioxinas, furanos, percloroetileno, cloroformo, metoxiclor, hexaclorociclohexano, clordano, dieldrina, heptaclor, metoxiclor, toxafeno, tetracloruro de carbono o mezclas de los mismos.

También se contempla el uso de disolventes de la familia de las cetonas en vez de acetona o incluidos en la acetona en el baño. Los miembros de las cetonas incluyen compuestos orgánicos que contienen un grupo carbonilo que está unido solamente a átomos de carbono. Las cetonas que se contemplan incluyen, pero sin limitarse a ellas: acetoacetato, acetofenona, butanona, cetona C-11, ciclohexanona, alcohol diacetona, diisobutil cetona, isoforona, metil amil cetona, metil etil cetona, metil isoamil cetona, metil isobutil cetona, beta-hidroxibutirato, o mezclas de las mismas. Otros disolventes útiles, y mezclas de los mismos, que pueden utilizarse en los baños incluyen los aldehídos, que podrían contribuir también a estabilizar ciertos polímeros usados en el stent. En algunas realizaciones, pueden añadirse al baño fármacos o compuestos que modulan la coagulación o la cicatrización de las heridas.

Además, la etapa del baño de acetona puede tener lugar en cualquier punto durante la fabricación del stent. Preferentemente, la etapa del baño de acetona tiene lugar al final de la fabricación del stent. Más preferentemente, la etapa del baño de acetona tiene lugar antes de que el stent sea educado.

## II. EJEMPLO DE EDUCACION Y ONDULAMIENTO DEL STENT.

Cuando está en la forma, el tamaño y el diámetro finales predeterminados, el dispositivo cilíndrico es educado calentando el dispositivo a una temperatura por encima de la Tg del polímero del que está formado el dispositivo. El dispositivo se calienta durante un tiempo suficiente para borrar la memoria anterior relacionada con el proceso, y para conferir una nueva memoria de la forma y diámetro predeterminado final al dispositivo cilíndrico polimérico. Se cree que tales condiciones permiten a las cadenas de polímero relajarse y reorganizarse desde un enmarañamiento típico de las anteriores etapas de proceso hasta un enmarañamiento típico de la elevada temperatura a la cual el dispositivo cilíndrico es compatible con la forma y el tamaño final o deformado. Cuando el dispositivo cilíndrico polimérico tiene un diámetro inicial que es menor que el diámetro final predeterminado, se desea calentar a una temperatura muy por encima de la Tg del polímero. Esta etapa de calentamiento borra las tensiones anisotrópicas promovidas por el proceso de extrusión o de moldeo y la primera memoria relacionada con el proceso de las cadenas de polímero. Se han obtenido buenos resultados calentando un dispositivo cilíndrico polimérico pre-cortado con láser formado a partir de PLA75 y deformado a partir de un diámetro de 1,0 mm a 4 mm a una temperatura de 80°C durante 30 minutos. Temperaturas de aproximadamente 45°C a aproximadamente 120°C y tiempos de 5 minutos o más, deben ser adecuados para educar stents hechos de PLAx con  $0 < X < 100$ , PLAxGAY con  $0 < X < 25$  y  $75 < Y < 100$ , o cualquier PLAxGAYLz.

Después el dispositivo cilíndrico polimérico se ondula. "Ondulamiento", como se usa en el presente texto, se refiere a un proceso que implica prensado radial sobre un dispositivo cilíndrico polimérico que tiene rendijas o aberturas en la pared del mismo, para permitir una disminución del diámetro del dispositivo sin afectar sustancialmente al espesor



de la pared o puntales del dispositivo cilíndrico. Tal proceso puede también tener por resultado un aumento de la longitud del dispositivo cilíndrico.

5 Para ondular el dispositivo cilíndrico educado, se monta sobre un dispositivo con un diámetro más pequeño. El diámetro del cilindro educado se reduce calentando el cilindro a una temperatura por debajo de la Tg del polímero, al tiempo que se aplica presión uniformemente sobre la superficie exterior de la pared del dispositivo cilíndrico.

10 En algunas realizaciones, el stent polimérico se ondula sobre un dispositivo inflable tal como un catéter de balón inflable. En este caso, el conjunto del stent después del ondulamiento comprende un catéter de balón inflable y un stent polimérico educado expandible, cómoda y establemente dispuesto en el mismo. Se incorporan en el dispositivo cilíndrico rendijas o espacios abiertos que permiten una reducción del diámetro del dispositivo cilíndrico sin alterar sustancialmente el espesor de la pared durante el ondulamiento, antes del momento en que el dispositivo cilíndrico es ondulado sobre el catéter de balón inflable. La temperatura a la que el dispositivo cilíndrico se calienta durante el ondulamiento es suficientemente elevada para permitir la reducción del diámetro del dispositivo cilíndrico, pero suficientemente baja para no borrar la memoria de la forma y el diámetro final predeterminado del dispositivo cilíndrico educado. Idealmente, la temperatura es menor que la del estado de transición vítrea del polímero. Más preferentemente, la temperatura es aproximadamente 50°C. Así, la temperatura a la cual se calienta el dispositivo cilíndrico educado durante el ondulamiento, es menor que la temperatura a la cual se calienta el dispositivo cilíndrico durante la educación del dispositivo cilíndrico. Además, el tiempo que lleva ondular el dispositivo cilíndrico educado puede variar, dependiendo de la temperatura, el tamaño y la composición del stent.

20 De acuerdo con el presente método, la expansión del stent polimérico puede realizarse por cualquier medio. En una realización, se usa un balón meramente como portador para el stent a lo largo del cuerpo. En esta realización preferida, la expansión del stent ocurre por las propiedades de recuperación positiva del stent; así, la expansión es independiente del inflado del balón. En otra realización preferida, se infla un balón, o se calienta, para iniciar la expansión del stent. Se contempla que las propiedades de recuperación positiva del stent expandan el stent hasta su diámetro predeterminado final. La temperatura usada para iniciar la expansión del stent puede ser una temperatura cualquiera igual o inferior a la Tg del polímero; preferentemente la temperatura es aproximadamente la temperatura del cuerpo. En una realización menos preferida, se infla un balón para expandir el stent polimérico a su forma final predeterminada.

30 En otro aspecto, el método de la presente invención comienza con un tubo polimérico cuyo diámetro es inicialmente menor que el diámetro predeterminado final. Tal tubo se calienta primero a una temperatura próxima a o por encima de la Tg del polímero y se expande para proporcionar un dispositivo cilíndrico cuyo diámetro es igual al diámetro deseado final. Después de ello el dispositivo cilíndrico es educado como se describió antes para proporcionar un dispositivo cilíndrico educado que tiene una memoria de la forma y el diámetro finales predeterminados, y después se ondula sobre un catéter de balón como se describió antes para proporcionar un conjunto que comprende el catéter de balón y un stent polimérico educado expandible, dispuesto en el mismo cómoda y establemente.

35 La presente invención proporciona también un sistema que comprende un catéter de balón inflable y un stent polimérico preparado de acuerdo con el presente método.

40 Preferentemente el stent de la presente invención muestra una recuperación negativa entre escasa y nula, relacionada con la relajación cuando se despliega en el vaso sanguíneo de un sujeto. Ventajosamente, el conjunto de la presente invención tiene un diámetro que le permite ser introducido fácilmente en un vaso sanguíneo del sujeto, y ser avanzado hasta el sitio diana. Preferentemente el stent de la presente invención muestra expansión (recuperación positiva) y adaptación a la geometría de la arteria cuando el stent no está totalmente desplegado hasta su diámetro final durante el despliegue. La recuperación positiva a lo largo de varios días creará presión radial hacia fuera durante largos periodos de tiempo. Esta presión radial hacia fuera ayuda en la remodelación vascular positiva asistiendo a la estabilización de la arteria lesionada o la placa vulnerable, asiste al progreso celular para reparar daños de la expansión aguda original, asiste en la seguridad de los colgajos de tejidos, y similares.

50 Además, el stent de la presente invención está dispuesto establemente en el balón, lo que significa que no se requiere una limitación mecánica para evitar que el stent se expanda rápidamente hasta su diámetro final durante el almacenamiento a temperatura ambiente. Así, aunque no se precisa, el conjunto de la presente invención, opcionalmente, comprende también una funda retráctil que cubre la superficie exterior del stent. Tal funda sirve para evitar la deformación del stent e impide la deformación lenta durante el almacenamiento.

### III. EJEMPLOS DE PROCEDIMIENTOS PARA DETERMINAR TIEMPOS Y TEMPERATURAS PARA EDUCAR Y ONDULAR EL STENT DE LA PRESENTE INVENCION.

Las temperaturas y los tiempos adecuados para educar el dispositivo cilíndrico y para desarrollar de esta forma un stent que sea resistente a la recuperación negativa, y de hecho tenga una recuperación positiva, pueden

establecerse ondulando primero el stent de la presente invención en un catéter de balón. Después se infla el balón para iniciar la expansión del stent. El balón se retira y el stent se almacena a 37°C. Mientras está en almacenamiento, el stent puede aumentar el diámetro a causa de las propiedades de recuperación positiva del stent. Si el stent muestra una recuperación negativa de escasa a nula cuando se almacena bajo estas condiciones durante 4 a 6 semanas o, preferentemente el tiempo estimado para que la pared de una arteria se recupere de una angioplastia PCT, los tiempos y las temperaturas empleados para educar el stent son adecuados. En los casos en los que el stent polimérico muestra una pequeña cantidad de recuperación, el dispositivo cilíndrico es educado preferentemente a un diámetro ligeramente mayor que el diámetro final predeterminado para compensar la pequeña cantidad de recuperación negativa.

Los temperaturas y los tiempos adecuados para ondular el stent a un diámetro reducido pueden establecerse dejando que el catéter de balón montado en el stent del presente conjunto esté a temperatura ambiente o a la temperatura de almacenamiento. Si el stent ondulado queda colapsado al diámetro menor correspondiente al balón desinflado bajo estas condiciones, los tiempos y las temperaturas empleados durante la ondulación son adecuados.

La optimización de las propiedades mecánicas del stent conferidas, tales como la recuperación positiva, puede conseguirse almacenando el producto acabado a temperatura ambiente por debajo de 20°C. Preferentemente, el producto acabado se refrigera a aproximadamente 6 a 8°C.

#### IV. DESPLIEGUE DEL STENT.

El stent basado en polímero se somete primero a precalentamiento durante un periodo de 3 a 6 min a una temperatura alrededor de 37°C. El precalentamiento del stent puede tener lugar por cualquier medio, incluyendo calentamiento en solución salina, la corriente sanguínea *in vivo*, o aire caliente. Después del periodo de precalentamiento, el conjunto de stent basado en polímero de la presente invención es introducido en un conducto, tubo o vaso, p. ej. un vaso sanguíneo de un sujeto mamífero, preferentemente en unión con un catéter de guía, y se le avanza hasta un sitio diana, p. ej. el sitio de la lesión estenótica. Una vez situado en el sitio diana, el balón se infla rápidamente para iniciar la expansión del stent. Alternativamente, el stent puede ponerse en un dispositivo de despliegue que es capaz de realizar un calentamiento localizado del stent cuando el stent está situado correctamente. Durante este proceso el diámetro del stent aumenta pero el espesor de las paredes del stent se mantiene sustancialmente el mismo.

Se contempla también que la rotura de la placa y el despliegue del stent puedan hacerse al mismo tiempo. Si se usa un balón en tales casos, el balón se infla a una presión de aproximadamente 8 a 12 atmósferas para resquebrajar la placa y expandir el stent. Alternativamente, el vaso puede ser predilatado usando angioplastia sin el stent. A continuación, el stent es introducido en el sitio deseado en un catéter separado, preferentemente un catéter de balón en expansión.

Además de las arterias coronarias, el presente stent puede usarse en otras arterias tales como, por ejemplo, las arterias femoroiliacas, la arteria carótida, arterias vertebro-basilares, así como en el interior de otros pasajes huecos tales como por ejemplo venas, uréteres, uretra, bronquios, sistemas de conductos biliar y pancreático, el intestino, conductos del ojo, y tubos espermáticos y de Falopio. En realidad, se contempla además que ciertos aspectos de la presente invención incluyen dispositivos que se usan como sustitutos para venas, arterias y estructuras de conducto o tubo en el cuerpo.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para hacer disminuir las superficies agudas y/o las irregularidades de un stent polimérico, comprendiendo dicho método:
- 5            fabricar un stent polimérico biodegradable;
- preparar un baño que comprende al menos un polímero biodegradable disuelto en al menos un disolvente;
- sumergir al menos parte del stent polimérico biodegradable en dicho baño durante un periodo de tiempo predeterminado.
2. El método según la reivindicación 1, en el que el baño comprende al menos un polímero biodegradable que está también incluido en la composición del stent.
- 10    3. El método según las reivindicaciones 1 o 2, comprendiendo dicho método:
- fabricar un stent polimérico biodegradable usando PLA;
- preparar un baño que comprende copolímeros dibloque PLA-PEG disueltos en al menos un disolvente;
- sumergir al menos parte del stent polimérico biodegradable en dicho baño durante un periodo de tiempo predeterminado.
- 15    4.. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el al menos un polímero biodegradable disuelto en al menos un disolvente tiene una concentración de al menos 0,05% en peso/volumen, preferentemente al menos 5% en peso/volumen.
5. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el baño comprende además uno o más poliéteres.
- 20    6. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la temperatura del baño es inferior a la temperatura de transición vítrea del stent polimérico.
7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho stent polimérico se sumerge en el baño durante 0,1 segundos o durante 0,5 segundos.
- 25    8. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el baño está a una temperatura inferior a 65°C, preferentemente inferior a 50°C.
9. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la presión atmosférica sobre el baño está controlada.
- 30    10. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho baño comprende al menos un disolvente de la familia de las cetonas, preferentemente elegido entre el grupo consistente en acetona, acetoacetato, acetofenona, butanona, cetona C-11, ciclohexanona, alcohol diacetona, diisobutil cetona, isoforona, metil amil cetona, metil etil cetona, metil isoamil cetona, metil isobutilcetona, beta-hidroxibutirato, y mezclas de las mismas.
- 35    11. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho al menos un disolvente comprende uno o más tipos de hidrocarburos clorados o halogenados, preferentemente elegidos entre el grupo que consiste en : diclorometano, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, tricloroetileno, lindano, bifenilos policlorados, dioxinas, furanos, percloroetileno, cloroformo, metoxiclor, hexaclorociclohexano, clordano, dieldrina, heptaclor, metoxiclor, toxafeno, tetracloruro de carbono y mezclas de los mismos.