

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 058**

51 Int. Cl.:

A61L 31/02 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

C22C 23/00 (2006.01)

C22C 23/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2012 E 12746364 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2744532**

54 Título: **Estents reabsorbibles que contienen una aleación de magnesio**

30 Prioridad:

15.08.2011 DE 102011110114
06.09.2011 US 201161573114 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.01.2016

73 Titular/es:

**MEKO LASERSTRAHL-
MATERIALBEARBEITUNGEN E.K. (50.0%)**
Im Kirchenfelde 12-14
31157 Sarstedt, DE y
HEMOTEQ AG (50.0%)

72 Inventor/es:

STEKKER, MICHAEL;
HORT, NORBERT;
FEYERABEND, FRANK;
HOFFMANN, ERIKA;
HOFFMANN, MICHAEL y
HORRES, ROLAND

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 556 058 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).

Estents reabsorbibles que contienen una aleación de magnesio

DESCRIPCIÓN

5 La presente invención se refiere a estents producidos a partir de una aleación de magnesio degradable en condiciones fisiológicas y un revestimiento polimérico externo. A este respecto, los estents de acuerdo con la invención pueden estar revestidos adicionalmente con al menos un principio activo antiinflamatorio, antiproliferativo, antiangiogénico, antirreestenótico y/o antitrombogénico.

10 La implantación de prótesis vasculares tales como, por ejemplo, estents, a día de hoy es una intervención quirúrgica habitual para el tratamiento de estenosis. Habitualmente se producen a partir de aleaciones de metal tales como acero fino inoxidable o nitinol. Tales estents de metal son conocidos en un gran número y han dado buen resultado en la práctica. A causa de su estructura de metal y fuerza portante, tales estents de metal han de garantizar que los vasos permanezcan abiertos después de la implantación y quede garantizado de forma permanente el flujo de
15 sangre a través de los vasos.

No obstante, investigaciones recientes han demostrado que las estenosis vasculares no deben quedar ensanchadas permanentemente por una endoprótesis, en particular en forma de un estent. Es completamente suficiente soportar el vaso sanguíneo durante un periodo de tiempo limitado, ya que el tejido traumatizado del vaso cicatriza y las
20 células de músculo liso vascular se regeneran y vuelven a asumir la tarea de mantener abierto el vaso sanguíneo y, por tanto, el estent no tiene que permanecer más de lo necesario en el lumen vascular.

Actualmente, los estents se clasifican en dos tipos básicos, estents permanentes y degradables o reabsorbibles. Los estents permanentes están diseñados de tal manera que pueden permanecer en el vaso durante un periodo de
25 tiempo indeterminado. Por el contrario, los estents reabsorbibles se degradan en el vaso a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado.

Actualmente se intenta resolver el problema de la reestenosis después de la implantación del estent al intentar inhibir localmente el crecimiento de las células de musculo liso. Esto se intenta, por ejemplo, con estents que liberan
30 principios activos farmacéuticos que preferentemente tienen un efecto antiproliferativo. Estos principios activos se liberan la mayoría de las veces de un revestimiento que contiene principios activos, que pueden estar aplicados sobre estents tanto permanentes como reabsorbibles.

El efecto de soporte por la estructura de metal con frecuencia es necesario solo de forma limitada en el tiempo, ya que después de la implantación del estent el tejido corporal se puede recuperar y la función de soporte ya no sigue
35 siendo necesaria. Preferentemente, los estents degradables y reabsorbibles no se degradan hasta que haya cicatrizado el tejido traumatizado del vaso y el vaso esté estabilizado de nuevo, de tal manera que el estent no tenga que seguir permaneciendo en el lumen vascular. En particular en el caso de los estents que se ponen en contacto con sangre, los mismos como material extraño causan la formación de reestenosis. Los intentos de perfeccionar los estents hacia una biocompatibilidad mejorada del material del estent, una mayor flexibilidad con una fatiga de
40 materiales cada vez menor y reducción de la superficie extraña deben minimizar cada vez más el riesgo del índice de reestenosis inducida por estent. En este caso, los estents reabsorbibles tienen la ventaja de que el material extraño no permanece permanentemente en el vaso y, por tanto, el riesgo de una reestenosis se limita en el tiempo. Un empleo de estents reabsorbibles es ventajoso también en el caso de niños, ya que en este caso no se influye
45 negativamente en el crecimiento vascular o el estent después de un tiempo en el que el niño ha crecido no se tiene que volver a retirar.

Por este motivo, en los últimos tiempos se han desarrollado cada vez más estents de materiales biorreabsorbibles tales como, por ejemplo, de polímeros tales como, por ejemplo, polihidroxibutirato o de metales tales como
50 magnesio o hierro y se emplean en ensayos clínicos.

Las grandes fuerzas de retroceso de los vasos después de un ensanchamiento son una causa importante de reestenosis. Por tanto, las prótesis vasculares reabsorbibles tienen que estar compuestas de un material que
55 ciertamente se pueda degradar bien por el cuerpo, pero que también presente una fuerza de retención suficientemente elevada para evitar un nuevo cierre del vaso.

Un estent ya insertado tiene que conservar su tamaño y forma a pesar de las diferentes fuerzas que actúan sobre el mismo tales como, por ejemplo, el esfuerzo pulsátil por el corazón que late. Además, el estent tiene que poseer
60 suficiente flexibilidad para poderse corrugar sobre un globo y después expandirse en el vaso.

Los polímeros reabsorbibles que se usan para la producción de estents presentan valores de resistencia mecánica menores que las aleaciones de metal no reabsorbibles usadas hasta ahora. Se puede producir una compensación de esta desventaja gracias a anchuras de travesaño mayores del estent. Sin embargo, esto aumenta la irritación mecánica de la pared vascular durante la implantación del estent y, por tanto, también el riesgo de reestenosis. Los
65 estents reabsorbibles de hierro o una aleación basada en hierro tienen la desventaja de que el tiempo de la permanencia en el vaso hasta la degradación completa es más largo de lo necesario y deseado. Para estents

reabsorbibles, el periodo de tiempo pretendido de la reabsorción se encuentra entre 3 y 12 meses, debiendo quedar garantizada previamente la capacidad de sollicitación mecánica. El magnesio está presente en el cuerpo como oligoelemento y, por tanto, es adecuado como base para un estent reabsorbible. Además, se han seleccionado constituyentes de la aleación de los metales del grupo de las tierras raras, ya que los mismos no aparecen de forma natural en el cuerpo. Esto posibilita una comprobación de los productos de degradación en el tejido y en los órganos.

El magnesio y las aleaciones de magnesio poseen propiedades mecánicas y físicas excelentes para una pluralidad de aplicaciones. Su peso reducido con una resistencia al mismo tiempo elevada hacen del magnesio y de aleaciones de magnesio materiales adecuados también para endoprótesis. El magnesio y las aleaciones de magnesio son muy reactivas y, por tanto, vulnerables a la corrosión. Sin embargo, para implantes reabsorbibles estas propiedades son deseables. No obstante, existen los siguientes problemas en el estado de la técnica: a pesar de que fundamentalmente el fin pretendido de la reabsorción del estent implantado se consigue, existe el problema de una degradación no definida en el tiempo del estent. En función de la selección del material, la degradación del material está sometida a intensas variaciones, no es controlable y en general es demasiado rápida para garantizar un arraigo seguro del estent en las paredes vasculares. Con una reabsorción demasiado rápida, el estent reabsorbible no puede arraigar en la pared vascular y asumir la función de soporte hasta la regeneración de la sección del vaso. Más bien se puede desprender o se pueden desprender trozos del estent y ser arrastrados en el torrente sanguíneo y causar problemas con riesgo para la vida del paciente.

En la patente europea EP 1 419 793 B1 está desvelado un estent de metal biorreabsorbible de magnesio e itrio. Una aleación de magnesio con itrio, neodimio y otros constituyentes opcionales adecuada para la producción de estents se describe en la patente europea EP 2 169 090. Estos estents tienen la desventaja de que se disuelven demasiado rápido y además de forma incontrolada. Ya que el proceso de disolución la mayoría de las veces comienza antes de que haya arraigado el estent en la pared vascular, se pueden soltar trozos sueltos que son transportados a través del torrente sanguíneo y desencadenar un infarto cardiaco. Además, ha resultado que estos estents de una aleación de magnesio-itrio favorecen la deposición de fosfato de calcio sobre la superficie luminal de los estents y, por tanto, conducen a un nuevo cierre del estent (reestenosis en estent) y, por lo tanto, también del vaso, lo que precisamente se debe evitar.

Las solicitudes de patente europea EP 2 213 314 A1 y EP 1 842 507 A1 desvelan asimismo estents de una aleación de magnesio que contiene gadolinio. Para obtener las propiedades mecánicas deseadas tales como, por ejemplo, resistencia, fuerza de sujeción o ductilidad, se necesita gadolinio en cantidades mayores que el 5 % en peso. En caso de cantidades mayores que el 5 % en peso de gadolinio, sin embargo, aparece el problema de que ya no está garantizada la procesabilidad de la aleación hasta dar un tubo adecuado para el mecanizado con láser y para la homogeneidad de la aleación. La peor procesabilidad condujo a travesaños de estent más gruesos, que representan un problema, ya que se obstaculizaba el flujo de sangre, lo que tiene como consecuencia trombos. Por lo tanto, se puede constatar que hasta agosto de 2012 no existe ninguna aleación de metal en el estado de la técnica que sea adecuada como material para la producción de estents biorreabsorbibles.

Por este motivo, existe la necesidad de desarrollar un material adecuado para estents reabsorbibles y combinar el mismo con un revestimiento polimérico que permita controlar la degradación del estent. El objetivo de la presente invención es facilitar una prótesis vascular que ejerza su función de soporte solo hasta que el tejido regenerado esté de nuevo en disposición de asumir por sí mismo esta función y que evite las desventajas del estado de la técnica.

Si se expone de forma más concreta el objetivo, el objetivo de la presente invención consiste en facilitar un estent de una aleación de magnesio y un revestimiento ajustado a la misma, cuya cinética de disolución, con respecto a los estents conocidos, esté de retardada a claramente ralentizada.

Este objetivo se resuelve mediante la enseñanza técnica de las reivindicaciones independientes de la presente invención. Resultan otras configuraciones ventajosas de la invención de las reivindicaciones dependientes, de la descripción así como de los ejemplos.

Se ha mostrado sorprendentemente que las aleaciones de magnesio con un contenido relativamente alto de disprosio, a las que además se añade mediante mezcla preferentemente neodimio y/o europio y opcionalmente zirconio y/o cinc, se caracterizan por un comportamiento de corrosión ventajoso, una cinética de reabsorción deseada y propiedades mecánicas adecuadas para la producción de estents.

La presente invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que, con respecto al peso total de la aleación, contiene los siguientes constituyentes:

5,0 % en peso	-	25,5 % en peso	de disprosio
0,01 % en peso	-	5,0 % en peso	de neodimio y/o europio
0,1 % en peso	-	3,0 % en peso	de cinc
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de zirconio
resto hasta □□□100,0 % en peso			de magnesio,

presentando el estent un revestimiento polimérico.

5 El revestimiento polimérico de los estents de acuerdo con la invención se reduce a los travesaños de estent del propio armazón de base o puede envolver todo el cuerpo hueco como un calcetín opcionalmente a ambos lados, tanto el lado abluminal como el luminal del cuerpo del estent, o rellenar los intersticios libres del cuerpo del estent de tal manera que la envuelta se encuentre en un plano con los travesaños de estent asimismo envueltos. Las formas de revestimiento se pueden combinar de forma razonable.

10 De acuerdo con la invención, el armazón interno de la prótesis vascular o del estent de acuerdo con la invención está compuesto de una aleación de magnesio. Esta aleación está compuesta del 5,0 al 25,5 % en peso de Dy y del 0,01 al 5,0 % en peso de Nd o del 0,01 al 5,0 % en peso de Eu o del 0,01 al 5,0 % en peso de Nd y Eu conjuntamente, el 0,0 % en peso - 3,0 % en peso de cinc y el 0,0 % en peso - 1,5 % en peso de zirconio, siendo la parte restante hasta el 100 % en peso Mg. Es decir, estas aleaciones contienen el 64,5 % en peso - 94,79 % en peso de magnesio. Además, esta aleación puede contener también impurezas inevitables. Más adelante se describen detalladamente intervalos preferentes para los constituyentes Dy, Nd, Eu, Zn y Zr.

15 El armazón interno de la prótesis vascular además es preferentemente de aleaciones de magnesio que contienen del 5,0 al 25,5 % en peso de Dy y del 0,01 al 5,0 % en peso de Nd o del 0,01 al 5,0 % en peso de Eu o del 0,01 al 5,0 % en peso de Nd y Eu conjuntamente, el 0,1 % en peso - 2,0 % en peso de zirconio, que comprende además el 0,1 % en peso - 2,0 % en peso de cinc.

20 El armazón interno de la prótesis vascular además es preferentemente de aleaciones de magnesio que contienen del 5,0 al 25,5 % en peso de Dy y del 0,01 al 5,0 % en peso de Nd o del 0,01 al 5,0 % en peso de Eu o del 0,01 al 5,0 % en peso de Nd y Eu conjuntamente, el 0,1 % en peso - 3,0, preferentemente hasta el 2,0 % en peso de cinc, que comprende además el 0,1 % en peso - 0,3 % en peso de zirconio. También estas aleaciones pueden contener además también impurezas inevitables.

25 En particular se prefiere que el armazón interno de un estent de acuerdo con la invención esté compuesto de aleaciones de magnesio que, con respecto al peso total de la aleación (indicado en % en peso) contienen los siguientes constituyentes:

81,5 % en peso	-	91,9 % en peso	de magnesio
7,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,5 % en peso	-	1,5 % en peso	de neodimio y/o europio
0,5 % en peso	-	1,5 % en peso	de cinc
0,1 % en peso	-	0,5 % en peso	de zirconio,

presentando el estent un revestimiento polimérico.

35 Se seleccionó magnesio (Mg) como constituyente principal de la aleación, ya que el Mg es biológicamente degradable y es un constituyente del cuerpo necesario que no se acumula en el cuerpo de tal manera que tenga un efecto perjudicial. El exceso de magnesio por norma general se excreta por vía natural.

40 El disprosio forma junto con el magnesio precipitados intermetálicos. La gran solubilidad del disprosio en el magnesio además sirve para que se puedan llevar a cabo con éxito los tratamientos térmicos necesarios durante la producción de estents, se disuelvan los precipitados y precipiten de nuevo de forma dirigida y, de este modo, se puedan ajustar propiedades tales como, por ejemplo, resistencia, ductilidad y comportamiento de corrosión en un amplio intervalo. Una elevada resistencia y una elevada ductilidad ralentizan la degradación biológica de la aleación, lo que precisamente es deseado en el caso de un estent de una aleación de magnesio. Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "ductilidad" y "alargamiento a la rotura" se usan de forma sinónima. El límite de extensión como una medida de la resistencia debería encontrarse en un intervalo de 80 MPa – 180 MPa.

45 Además, el disprosio aumenta la resistencia de la aleación, ya que está disuelto en el cristal mixto y puede formar precipitados. El europio solo forma precipitados de forma similar al neodimio. En el grano individual de las aleaciones descritas en el presente documento, que contienen tanto disprosio como europio y/o neodimio, por tanto, se pueden asociar el endurecimiento de cristal mixto y el endurecimiento de precipitado. Con un tratamiento térmico se pueden disolver los precipitados de magnesio-disprosio y volverse a precipitar de forma dirigida. De este modo se puede ajustar mediante la composición de la aleación la resistencia y ductilidad en un amplio intervalo. Sin embargo, en cuanto todos los precipitados en los límites de grano hayan desaparecido, pueden comenzar a crecer granos (maduración de Ostwald). Sin embargo, los granos gruesos tienen una influencia negativa en la resistencia y ductilidad y, por tanto, se deben evitar. Los precipitados de magnesio-europio o magnesio-neodimio en los límites de grano estabilizan los límites de grano durante un tratamiento térmico que siempre es necesario durante la producción de estents. Por tanto, el tamaño de grano no cambia a causa del efecto estabilizante de europio y/o neodimio. Es deseable estabilizar en cualquier caso un grano fino existente, ya que según Hall-Petch una estructura de grano fino tiene un efecto positivo sobre la resistencia y ductilidad. Esta estabilización se consigue en una aleación de Mg-Dy mediante la adición de europio y/o neodimio.

Para la producción de estents se tuvo en cuenta en particular las propiedades de resistencia y el comportamiento de corrosión para facilitar una aleación en la medida de lo posible robusta y resistente a la corrosión.

Se encontró que el mínimo de la corrosión de las aleaciones de magnesio descritas en el presente documento se encuentra en un contenido del 10 % en peso de Dy. Por tanto, se prefiere en particular que el contenido de disprosio en las correspondientes aleaciones se encuentre en aproximadamente el 10 % en peso \pm 2 % en peso. En la figura 7 se ve que en relación con la corrosión una aleación de magnesio binaria que contiene disprosio con una cantidad del 7 al 15 % en peso, aún mejor del 8 - 12 % en peso de disprosio, muestra un comportamiento de corrosión mínimo preferente. La corrosión es la propiedad decisiva para el índice de degradación del estent en el vaso. Es importante que un estent biodegradable no pierda demasiado temprano su estabilidad, de tal manera que no se disuelvan trozos sueltos y se garantice la estabilidad por el estent hasta que la misma se pueda aplicar de nuevo únicamente por el vaso y hasta que haya arraigado el estent en la pared vascular.

Tampoco el neodimio ni el europio han mostrado efectos negativos *in vitro* sobre células. En este caso, el europio con respecto al neodimio incluso era algo más compatible. Ambos elementos son prácticamente insolubles en magnesio y forman fases intermetálicas con magnesio que tampoco se disuelven durante los tratamientos térmicos necesarios durante la producción de estents. Estos precipitados se encuentran en los límites de grano y estabilizan los mismos, de tal manera que se conserva el grano fino del conformado. De acuerdo con la invención se ha mostrado que para esto es suficiente el 1 % en peso de neodimio o el 1 % en peso de europio o el 1 % en peso de europio y neodimio conjuntamente. Cantidades de europio y/o neodimio superiores al 1 % en peso comienzan a reducir la ductilidad de la aleación, lo que es indeseado para la producción de estents, y cantidades de europio y/o neodimio superiores al 2 % en peso de reducen la ductilidad de la aleación de tal manera que ya no queda garantizada la ductilidad mínima necesaria del 15 %. Cantidades de Eu y/o Nd de más del 2 % en peso tienen, con una parte en peso que sigue creciendo, como consecuencia un aumento de la fragilización de la aleación y una reducción de la ductilidad.

Sin embargo, precisamente la ductilidad de una aleación es esencial para la idoneidad como un material para la producción de estents. Después de la fabricación, el estent se corruga sobre un soporte, la mayoría de las veces un globo de catéter y, por tanto, se deforma plásticamente por primera vez. En el lugar en el vaso sanguíneo a continuación se ensancha el estent y se deforma de nuevo plásticamente. Para poder llevar a cabo estos dos procesos de conformado bastante drásticos sin daño, es necesario un elevado alargamiento a la rotura y, por tanto, una elevada ductilidad. Sin embargo, al mismo tiempo también es necesaria una elevada resistencia para evitar un desgarramiento de los travesaños del estent en los dos procesos de conformado y evitar una compresión del estent y, por tanto, el cierre del vaso por las fuerzas de retroceso de la pared vascular. Entre los posibles mecanismos para el aumento de la resistencia, el mecanismo de Hall-Petch (=endurecimiento de grano fino) es adecuado para conseguir elevadas resistencias y aumentar a este respecto al mismo tiempo la ductilidad. Ciertamente todos los elementos de la aleación, las fases intermetálicas resultantes a partir de esto y también la deformación en frío generada por la deformación del estent aumentan la resistencia, sin embargo, al mismo tiempo reducen la ductilidad. Para contrarrestar esto, por tanto, es imprescindible un grano fino.

El cinc mejora el comportamiento de colada de la aleación de magnesio y tiene un efecto de aumento de la resistencia. De este modo, mediante una adición de cinc de hasta el 3 % en peso se puede aumentar la resistencia a la fatiga por vibración y a la tracción. La resistencia a la tracción preferentemente debería ser tan grande como fuese posible y encontrarse preferentemente por encima de 180 MPa (\geq 180 MPa), más preferentemente por encima de 200 MPa (\geq 200 MPa). No obstante, con más del 1 % en peso de Zn aumenta la tendencia a la formación de grietas en caliente (véase la figura 8). Por ello se producen microporos que tienen un efecto negativo sobre la resistencia a la tracción y la ductilidad de una aleación. Actúan como muescas internas, de tal manera que un material en el ensayo de tracción fracasa en general claramente por debajo de la resistencia máxima que se puede conseguir con una fracción de la ductilidad teórica. En general, con más de 2 % en peso de cinc se muestran efectos desventajosos sobre el comportamiento de procesamiento y las propiedades mecánicas de las aleaciones de magnesio descritas en el presente documento. El cinc es un elemento esencial para el ser humano, que es constituyente de muchas enzimas y tiene muchas funciones. El cinc tiene, entre otras cosas, un efecto antiinflamatorio. A pesar de esto, con altas dosis puede aparecer una intoxicación aguda y un aporte a largo plazo conduce a alteraciones, en particular del equilibrio de hierro y cobre (compárese con Guidelines for drinking-water quality, Organización Mundial de la Salud, 1996). Con un contenido de cinc del 4 % en peso y más, por tanto, no pueden quedar descartados efectos secundarios tóxicos. Por tanto, el contenido de cinc debería encontrarse por debajo del 2,0 % en peso, preferentemente por debajo del 1,8 % en peso, más preferentemente por debajo del 1,6 % en peso, aún más preferentemente por debajo del 1,4 % en peso y, de forma particularmente preferente, por debajo del 1,2 % en peso. Como límite inferior no debería quedarse por debajo del 0,1 % en peso de Zn, preferentemente del 0,3 % en peso de Zn y en particular del 0,5 % en peso de Zn.

Además del cinc o incluso en lugar del cinc puede estar contenido también zirconio (Zr) en la aleación de magnesio. En este caso, Zr se emplea como agente de afinado de grano. Zr además puede ligar Fe y, por tanto, reducir adicionalmente su contenido. Se ha encontrado que el hierro elemental aumenta la corrosión, lo que de acuerdo con la invención se debería evitar. Esto podría estar motivado por el hecho de que el hierro elemental con Mg forma un elemento galvánico, pudiendo concebirse también otras causas. Para una aleación de magnesio para la producción

de los estents de acuerdo con la invención se alea Zr en un orden de magnitudes de hasta aproximadamente el 0,4 % en peso. También cantidades mayores de Zr del 2 % en peso o incluso del 3 % en peso conducen a un afinado de grano similarmente bueno, pero encarecen claramente la aleación y además conducen a una fragilización de la aleación lo que, a su vez, conduce a una reducción de la ductilidad. Zr y Mg muestran en la esquina rica en Mg de su diagrama de estado una reacción peritética. Esto quiere decir que con la solidificación principalmente precipita Zr puro. A causa de la estructura de red hexagonal y los parámetros de red, que son muy similares a los de Mg, Zr actúa como agente de afinado de grano. A este respecto, sin embargo, los gérmenes de Zr todavía tienen que alcanzar un diámetro de aproximadamente 2 µm y más. Sin embargo, Zr tiene una densidad claramente superior al Mg. Por ello, las partículas de Zr en una masa fundida de Mg sedimentan sobre el fondo de forma comparativamente rápida. Por tanto, de una cantidad empleada de Zr del 1 % en peso se puede aprovechar solo la mitad de forma realmente eficaz como agente de afinado de grano. El resto se deposita por norma general en el fondo del crisol. Se puede emplear de forma exitosa la agitación durante la solidificación para reprimir esta sedimentación. Sin embargo, esto es complejo y tampoco se puede llevar a cabo en todas las condiciones. Por tanto, por norma general se pierde aproximadamente la mitad del Zr empleado. Esto es, entre otras cosas, un punto de costes esencial. Pero ya que con cantidades claramente menores de Zr del 0,05 % en peso al 0,50 % en peso se han conseguido resultados igual de buenos en relación con el afinado de grano que con el 1 % en peso, el 2 % en peso o el 3 % en peso y, además, con una cantidad de Zr por debajo del 0,50 % en peso no aparece ninguna fragilización, de acuerdo con la invención se emplea del 0,05 % en peso al 0,50 % en peso y más preferentemente del 0,08 % en peso al 0,4 % en peso de zirconio.

La influencia de Zr se ha examinado a modo de ejemplo en la aleación de magnesio que contiene el 10 % en peso de Dy y el 1 % en peso de Nd. Como procedimiento de preparación se ha empleado el procedimiento de colada en vaina. En el caso de los materiales producidos mediante colada en vaina se puede partir de que una pieza colada muestra una estructura de naturaleza homogénea y que también están distribuidos homogéneamente los elementos de la aleación. No obstante, la estructura también es comparativamente grosera y el tamaño de grano se encuentra en el intervalo de varios milímetros (figura 1). Los inventores pudieron mostrar que la adición de solo el 0,6 % en peso de Zr, por el contrario, causa una clara reducción del tamaño de grano (figura 2). Por tanto, se examinaron tres partes de Zr de diferente tamaño (0,2, 0,4, 0,6 % en peso) y su influencia sobre la estructura en configuración. Para el establecimiento del tamaño de grano se aplicó el procedimiento de interceptación. Sorprendentemente incluso una parte reducida del 0,2 % en peso tiene como consecuencia un claro afinado de grano (figura 2) el tamaño de grano se encuentra en el ámbito de 102 µm. La adición del 0,4 o del 0,6 % en peso tiene como consecuencia tamaños de grano en el ámbito de 68 µm o 64 µm (figuras 4 y 5). Por tanto, se puede concluir que incluso una adición del 0,2 % en peso de Zr causa un afinado de grano eficaz y que, sorprendentemente, se puede activar todo el Zr para el afinado de grano. Esto disminuye los costes únicamente para Zr en aproximadamente un 50 %.

Por tanto, se prefiere que una aleación de acuerdo con la invención además presente el 0,02 - 0,80 % en peso, preferentemente el 0,04 - 0,60 % en peso, preferentemente el 0,05 - 0,55 % en peso, más preferentemente el 0,06 - 0,50 % en peso, aún más preferentemente el 0,07 - 0,45 % en peso, aún más preferentemente el 0,08 - 0,40 % en peso, aún más preferentemente el 0,09 - 0,35 % en peso, aún más preferentemente el 0,10 - 0,30 % en peso, aún más preferentemente el 0,12 - 0,28 % en peso de y, de forma particularmente preferente, el 0,15 - 0,25 % en peso de zirconio.

Los tamaños de grano se determinaron de acuerdo con el procedimiento conocido de interceptación. En el procedimiento de interceptación se efectúa el recuento del tamaño de grano en el ocular, en una pantalla o en fotografías. Las líneas de corte pueden ser rectas o circulares. En este caso, los granos que al final de la recta solo están cortados a la mitad se cuentan como medios granos. El aumento se selecciona de tal manera que por la retícula de líneas se cortan al menos 50 granos. Se tienen que evaluar al menos 5 puntos, con una cantidad total de al menos 250 puntos de corte en la muestra.

La presente invención se refiere además preferentemente a estents de aleaciones de magnesio biológicamente degradables que contienen, con respecto al peso total de la aleación (indicado en % en peso), los siguientes constituyentes:

80,7 % en peso	-	94,7 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de neodimio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de cinc
0,1 % en peso	-	0,3 % en peso	de zirconio,

presentando el estent un revestimiento polimérico.

Opcionalmente, en esta aleación, la parte de neodimio se puede sustituir por europio o se pueden añadir adicionalmente el 0,1 % en peso - 2,0 % en peso de europio.

Es evidente que todos los constituyentes de una aleación tienen que dar conjuntamente el 100 % en peso. Si la anterior aleación por tanto contiene el 15,0 % en peso de disprosio (Dy) y el 5,0 % en peso de neodimio (Nd),

entonces la parte de magnesio no puede encontrarse por encima del 80 % en peso. Si la anterior aleación contiene el 76,0 % en peso de magnesio (Mg), entonces de forma obligada aparte de disprosio y neodimio están presentes también otros constituyentes entre el 4,0 % en peso y el 18,9 % en peso. En el caso de los otros constituyentes se trata, por ejemplo, de las impurezas descritas en el presente documento tales como, por ejemplo, los demás metales, sales de metal, no metales, carbono, azufre, nitrógeno, oxígeno, silicio y/o hidrógeno.

Siempre que no se indique de forma explícita, las aleaciones desveladas en el presente documento pueden contener impurezas inevitables que se encuentran en el ámbito del límite de comprobación o en el intervalo de 1 ppm hasta el 0,4 % en peso, preferentemente hasta el 0,3 % en peso, más preferentemente hasta el 0,2 % en peso y, de forma particularmente preferente, hasta el 0,1 % en peso. El silicio como constituyente principal de las impurezas a este respecto puede ser incluso del 0,3 % en peso. Por tanto, se prefiere en particular que las impurezas inevitables aparte del silicio asciendan en total a menos del 0,3 % en peso, preferentemente a menos del 0,2 % en peso, más preferentemente al 0,1 % en peso, más preferentemente al 0,05 % en peso, más preferentemente al 0,01 % en peso, más preferentemente al 0,001 % en peso, más preferentemente a menos de 500 ppm y, de forma particularmente preferente, a menos de 300 ppm. Los porcentajes que se han mencionado anteriormente se refieren a la suma de todas las impurezas a excepción del silicio y no a las impurezas individuales. Estas impurezas (incluyendo Si) pueden estar presentes entonces también en una cantidad de 1 ppm hasta el 0,4 % en peso o el 0,3 % en peso o el 0,2 % en peso o el 0,1 % en peso en la aleación cuando no están indicadas explícitamente como constituyente de la aleación y en el caso de que no se nombren se atribuyen a la parte en peso del constituyente de la aleación por el cual han llegado a la aleación. Sin embargo, se prefiere que las impurezas a excepción de silicio no superen respectivamente una cantidad de 500 ppm, preferentemente 300 ppm, más preferentemente 200 ppm y, de forma particularmente preferente, 150 ppm. El silicio puede ser un constituyente principal de las impurezas y estar presente en la aleación en hasta el 0,3 % en peso, preferentemente en hasta el 0,2 % en peso y más preferentemente en hasta el 0,1 % en peso. En función de cómo se obtenga el magnesio, el magnesio puede presentar un contenido diferentemente alto de Si. Si se emplea magnesio muy puro, entonces también el contenido de Si en la aleación puede encontrarse por debajo de 400 ppm, preferentemente por debajo de 300 ppm, más preferentemente por debajo de 250 ppm y, de forma particularmente preferente, por debajo de 200 ppm.

Además, la invención comprende estents compuestos de aleaciones de magnesio que, con respecto al peso total de la aleación, están compuestas de los siguientes constituyentes:

76,0 % en peso	-	95,0 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	25,5 % en peso	de disprosio
0,0 % en peso	-	5,0 % en peso	de neodimio
0,0 % en peso	-	5,0 % en peso	de europio
0,0 % en peso	-	3,0 % en peso	de cinc
0,0 % en peso	-	1,5 % en peso	de zirconio
0,0 % en peso	-	1,0 % en peso	de otros metales, sales de metal y no metales que se denominan en general impurezas,

presentando el estent un revestimiento polimérico.

Se prefiere que la aleación de acuerdo con la invención presente el 5,0 - 25,5 % en peso, preferentemente el 5,2 - 22,0 % en peso, más preferentemente el 5,4 - 20,0 % en peso, más preferentemente el 5,5 - 19,0 % en peso, más preferentemente el 5,6 - 18,0 % en peso, más preferentemente el 5,7 - 17,0 % en peso, más preferentemente el 7,0 - 17,0 % en peso, más preferentemente el 7,5 - 16,5 % en peso, más preferentemente el 5,8 - 16,0 % en peso, más preferentemente el 8,0 - 16,0 % en peso, más preferentemente el 5,9 - 15,0 % en peso, más preferentemente el 8,3 - 15,8 % en peso, más preferentemente el 8,5 - 15,5 % en peso, más preferentemente el 8,7 - 15,0 % en peso, más preferentemente el 6,0 - 14,0 % en peso, más preferentemente el 8,8 - 14,8 % en peso, más preferentemente el 8,9 - 14,5 % en peso, más preferentemente el 9,0 - 14,0 % en peso, más preferentemente el 6,1 - 13,0 % en peso, más preferentemente el 9,1 - 13,5 % en peso, más preferentemente el 9,2 - 13,0 % en peso, más preferentemente el 6,2 - 12,5 % en peso, más preferentemente el 9,3 - 12,7 % en peso, más preferentemente el 9,4 - 12,4 % en peso, más preferentemente el 6,3 - 12,0 % en peso, más preferentemente el 9,5 - 12,2 % en peso, más preferentemente el 9,5 - 12,0 % en peso, más preferentemente el 6,4 - 11,5 % en peso, más preferentemente el 9,5 - 11,5 % en peso, más preferentemente el 6,5 - 11,0 % en peso y más preferentemente el 9,5 - 11,0 % en peso de disprosio.

Preferentemente, la masa de neodimio se encuentra en el intervalo del 0,0 - 8,0 % en peso, más preferentemente del 0,1 - 5,0 % en peso, aún más preferentemente del 0,2 - 4,0 % en peso, aún más preferentemente del 0,3 - 3,0 % en peso, aún más preferentemente del 0,4 - 2,0 % en peso y, de forma particularmente preferente, del 0,5 - 1,5 % en peso.

Junto con neodimio (Nd) o en lugar de Nd puede estar contenido también europio (Eu) en la aleación en partes del 0,0 - 8,0 % en peso, más preferentemente del 0,1 - 5,0 % en peso, aún más preferentemente del 0,2 - 4,0 % en peso, aún más preferentemente del 0,3 - 3,0 % en peso, aún más preferentemente del 0,4 - 2,0 % en peso y, de forma particularmente preferente, del 0,5 - 1,5 % en peso.

Además se prefiere que toda la parte de Nd y Eu en la aleación sea el 0,01 - 8,0 % en peso, más preferentemente el 0,1 - 5,0 % en peso, aún más preferentemente el 0,2 - 4,0 % en peso, aún más preferentemente el 0,3 - 3,0 % en peso, aún más preferentemente el 0,4 - 2,0 % en peso y, de forma particularmente preferente, el 0,5 - 1,5 % en peso.

5 La suma de las partes en peso de disprosio y neodimio se encuentra preferentemente en el intervalo del 5,1 - 23,0 % en peso, más preferentemente entre el 6,6 - 15,5 % en peso, aún más preferentemente y, de forma particularmente preferente, del 8,4 - 13,0 % en peso.

10 Además, se prefiere que la aleación presente también el 0,2 - 4,0 % en peso, más preferentemente el 0,3 - 3,0 % en peso, aún más preferentemente el 0,4 - 2,0 % en peso, aún más preferentemente el 0,5 - 1,5 % en peso y, de forma particularmente preferente, el 0,7 - 1,3 % en peso de cinc (Zn).

15 Adicionalmente a los constituyentes que se han mencionado anteriormente, una aleación de magnesio a partir de la cual se ha preparado el armazón de base del estent de acuerdo con la invención puede contener también el 0,0 % en peso - 1,0 % en peso, preferentemente el 0,1 % en peso - 0,6 % en peso, más preferentemente el 0,2 % en peso - 0,4 % en peso y, de forma particularmente preferente, en total no más del 0,3 % en peso de otros metales, sales de metal, no metales, carbono, azufre, silicio, nitrógeno, oxígeno y/o hidrógeno. Estos otros constituyentes son impurezas que en las cantidades reducidas que se han mencionado anteriormente son inocuas para las propiedades del producto o las propiedades de la aleación. Estos son en esencia Fe y Si que se pueden aportar con la generación del magnesio primario debido al empleo necesario de FeSi en el proceso de Pidgeon o el uso en general de herramientas de acero durante el procesamiento y el mecanizado de magnesio y sus aleaciones. Sin embargo, se prefiere que los metales Cu, Ni, Fe estén presentes respectivamente por debajo de 300 ppm, preferentemente por debajo 200 ppm y más preferentemente por debajo 150 ppm. Los metales pesados, en particular Fe, Cu y Ni como constituyentes más nobles, forman con magnesio un elemento galvánico y, por tanto, aumentan la corrosión, en particular en contacto con un agente de corrosión tal como la sangre en la cual existen iones cloruro. Se produce hidrógeno en medio acuoso, de tal manera que se produce una corrosión interna por fisuras que en el caso de implantes y en particular implantes vasculares, tales como estents, se debe evitar. Por tanto, Cu, Ni, Fe empeoran extremadamente el comportamiento de corrosión cuando están presentes cantidades superiores a las mencionadas.

20 Por norma general, Cu y Ni llegan a través de reciclaje a las aleaciones de Mg y se pueden evitar cuando se emplea magnesio primario limpio.

35 El silicio (Si) no debería estar presente en cantidades por encima del 0,4 % en peso, preferentemente por encima del 0,3 % en peso y más preferentemente por encima del 0,2 % en peso debido a que Si influye negativamente en las propiedades de la aleación y en las propiedades del producto, de este modo la adición de silicio empeora la colabilidad. Se pueden formar silicidas estables (Mg₂Si). Con una parte creciente de precipitados de Mg₂Si, el material se fragiliza. Además, el Mg₂Si se configura de forma acicular y, por tanto, tiene un gran efecto de muesca y tiene como consecuencia un menor alargamiento a la rotura. Sin embargo, para estents es necesario un elevado alargamiento a la rotura.

40 Además se prefiere que los elementos berilio, aluminio y manganeso estén presentes respectivamente por debajo de 300 ppm, preferentemente por debajo de 200 ppm y más preferentemente por debajo de 150 ppm en las aleaciones de magnesio de las cuales se ha producido el armazón de base del estent de acuerdo con la invención. Berilio, óxido de berilio y sales de berilio son tóxicos para el ser humano y se clasifican como carcinógenos. El berilio puede conducir a daños cutáneos, pulmonares, en el bazo y hepáticos. El berilio se acumula sobre todo en los huesos, riñón y en las células del sistema reticuloendotelial de hígado, bazo y ganglios linfáticos y conduce después de un tiempo de latencia de varios años a la formación de tumores. Por tanto, el berilio se debe evitar en la medida de lo posible por completo en un implante vascular degradable. Se prefiere que la aleación no contenga nada de berilio. El manganeso como oligoelemento es esencial para el ser humano y es un constituyente importante de enzimas. Sin embargo, además, el manganeso también tiene un efecto neurotóxico y daña el sistema nervioso central. Debido a una exposición a largo plazo excesiva crónica se puede producir una enfermedad de demencia con síntomas similares al Parkinson, tales como alteraciones motoras. También se discute una y otra vez un papel del aluminio en el Alzheimer y el aluminio ha de acelerar el inicio de la enfermedad del Alzheimer, o ser incluso su causa. Al menos se ha comprobado aluminio en las placas en el cerebro de pacientes. Por tanto, por precaución se deberían evitar el manganeso y el aluminio como constituyentes en un implante vascular degradable, que se degrada lentamente a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, también desde el punto de vista de la comercialización.

60 Como otros metales o no metales que pueden estar contenidos en solitario o conjuntamente en una cantidad máxima del 0,3 % en peso, preferentemente del 0,2 % en peso y más preferentemente del 0,1 % en peso en la aleación se cuentan La, Ce, Pr y Sm. Por el contrario, se deberían evitar los siguientes elementos o estar contenidos conjuntamente en una cantidad máxima del 0,1 % en peso, preferentemente del 0,05 % en peso y más preferentemente del 0,01 % en peso en la aleación: Tb, Ho, Er, Tm, Yb y Lu. Por lo tanto, se prefiere que las aleaciones de magnesio a partir de las cuales se ha producido el armazón de base del estent de acuerdo con la invención contengan en total no más del 0,1 % en peso, preferentemente el 0,05 % en peso y más preferentemente el 0,01 % en peso de los elementos terbio, holmio, erbio, tulio, iterbio y lutecio, debiendo evitarse preferentemente

estos elementos por completo, es decir, debiendo encontrarse como impureza en el intervalo de ppm por debajo de 150 ppm y en particular preferentemente por debajo de 100 ppm.

5 En la cantidad máxima del 1,0 % en peso de impurezas están contenidos los otros metales o no metales tales como, por ejemplo, silicio, carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrógeno o azufre, aunque estos estén indicados explícitamente de forma adicional.

10 Se ha comprobado sorprendentemente que a pesar de la cantidad relativamente grande de disprosio, las aleaciones desveladas en el presente documento o los estents producidos a partir de las mismas no son radiopacos. La angiografía realizada en el marco de estudios de experimentación animal mostró que los estent no eran opacos, es decir, que no eran visibles en tomas de rayos X durante angiografía coronaria (véase la Figura 6A – 6D). Esto permite que se pueda ver claramente el lumen vascular. Por ello se puede seguir el transcurso de la cicatrización y el control en relación con posibles reestenosis en estent en el paciente de forma no invasiva, es decir, con procedimientos con formación de imágenes tales como TRM o TC. Por tanto, se prefiere que las aleaciones a partir de las cuales se ha producido el armazón de base del estent de acuerdo con la invención no sean opacas a los rayos X o radiopacos. Siempre que los estents a pesar de esto deban ser visibles en la imagen de rayos X, de tal manera que se pueda controlar la colocación correcta, en puntos determinados del estent o del globo de catéter que se usa para la implantación del estent se podrían aplicar marcadores radiopacos u opacos a los rayos X, lo que también ocurre de forma regular en la práctica.

20 Una forma de realización preferente de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

77,0 % en peso	-	94,6 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,2 % en peso	-	4,0 % en peso	de neodimio
0,2 % en peso	-	4,0 % en peso	de cinc,

25 presentando el estent un revestimiento polimérico.

Una forma de realización preferente de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

88 % en peso	de magnesio
10 % en peso	de disprosio
1 % en peso	de neodimio
1 % en peso	de cinc,

30 presentando el estent un revestimiento polimérico.

Una forma de realización preferente de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

35

79,0 % en peso	-	94,75 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,2 % en peso	-	4,0 % en peso	de neodimio
0,05 % en peso	-	2,0 % en peso	de zirconio,

presentando el estent un revestimiento polimérico.

40 Una forma de realización preferente adicional de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

88 % en peso	de magnesio
10 % en peso	de disprosio
1 % en peso	de neodimio
1 % en peso	de zirconio,

presentando el estent un revestimiento polimérico.

45 Una forma de realización preferente de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

75,0 % en peso	-	94,55 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,2 % en peso	-	4,0 % en peso	de neodimio

ES 2 556 058 T3

0,2 % en peso	-	4,0 % en peso	de cinc
0,05 % en peso	-	2,0 % en peso	de zirconio,

presentando el estent un revestimiento polimérico.

- 5 Una forma de realización particularmente preferente de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

87 % en peso	-	de magnesio
10 % en peso	-	de disprosio
1 % en peso	-	de neodimio
1 % en peso	-	de cinc
1 % en peso	-	de zirconio,

presentando el estent un revestimiento polimérico.

- 10 Una forma de realización preferente de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

76,0 % en peso	-	94,5 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,2 % en peso	-	4,0 % en peso	de neodimio
0,2 % en peso	-	4,0 % en peso	de cinc
0,1 % en peso	-	1,0 % en peso	de impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal y no metales.

presentando el estent un revestimiento polimérico.

- 15 Una forma de realización preferente de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

80,0 % en peso	-	94,7 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de neodimio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de cinc
0,1 % en peso	-	1,0 % en peso	de impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal y no metales,

- 20 presentando el estent un revestimiento polimérico.

Una forma de realización preferente adicional de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

81,7 % en peso	-	94,7 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de neodimio
0,1 % en peso	-	0,3 % en peso	de zirconio
0,1 % en peso	-	1,0 % en peso	de impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal y no metales,

- 25 presentando el estent un revestimiento polimérico.

Una forma de realización preferente adicional de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

- 30
- | | | | |
|----------------|---|----------------|---|
| 79,7 % en peso | - | 94,6 % en peso | de magnesio |
| 5,0 % en peso | - | 15,0 % en peso | de disprosio |
| 0,1 % en peso | - | 2,0 % en peso | de neodimio |
| 0,1 % en peso | - | 2,0 % en peso | de cinc |
| 0,1 % en peso | - | 0,3 % en peso | de zirconio |
| 0,1 % en peso | - | 1,0 % en peso | de impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal y no metales, |

presentando el estent un revestimiento polimérico.

Una forma de realización preferente adicional de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de

magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

79,7 % en peso	-	94,6 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de europio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de cinc
0,1 % en peso	-	0,3 % en peso	de zirconio
0,1 % en peso	-	1,0 % en peso	de impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal y no metales,

presentando el estent un revestimiento polimérico.

- 5 Una forma de realización preferente adicional de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

77,7 % en peso	-	94,5 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de europio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de neodimio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de cinc
0,1 % en peso	-	0,3 % en peso	de zirconio
0,1 % en peso	-	1,0 % en peso	de impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal y no metales,

- 10 presentando el estent un revestimiento polimérico.

Una forma de realización preferente adicional de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

79,0 % en peso	-	94,75 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,2 % en peso	-	4,0 % en peso	de europio
0,05 % en peso	-	2,0 % en peso	de zirconio,

- 15 presentando el estent un revestimiento polimérico.

Una forma de realización preferente adicional de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

88 % en peso	de magnesio
10 % en peso	de disprosio
1 % en peso	de europio
1 % en peso	de zirconio,

estando rodeado el estent reabsorbible por un revestimiento polimérico biológicamente degradable.

- 25 Una forma de realización preferente adicional de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

77,0 % en peso	-	94,75 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,2 % en peso	-	4,0 % en peso	de europio
0,05 % en peso	-	4,0 % en peso	de cinc,

presentando el estent un revestimiento polimérico.

- 30 Una forma de realización preferente adicional de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

88 % en peso	de magnesio
10 % en peso	de disprosio
1 % en peso	de europio
1 % en peso	de cinc,

presentando el estent un revestimiento polimérico.

Una forma de realización preferente adicional de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

75,0 % en peso	-	94,7 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,2 % en peso	-	4,0 % en peso	de europio
0,05 % en peso	-	4,0 % en peso	de cinc
0,05 % en peso	-	2,0 % en peso	de zirconio,

5 presentando el estent un revestimiento polimérico.

Una forma de realización preferente adicional de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

87 % en peso	de magnesio
10 % en peso	de disprosio
1 % en peso	de europio
1 % en peso	de cinc
1 % en peso	de zirconio,

10 presentando el estent un revestimiento polimérico.

Una forma de realización particularmente preferente de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

87,8 % en peso	de magnesio
10,0 % en peso	de disprosio
1,0 % en peso	de neodimio
1,0 % en peso	de cinc
0,2 % en peso	de zirconio,

presentando el estent un revestimiento polimérico.

20 Una forma de realización particularmente preferente adicional de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

86,8 % en peso	de magnesio
10,0 % en peso	de disprosio
1,0 % en peso	de europio
1,0 % en peso	de cinc
0,2 % en peso	de zirconio,

25 presentando el estent un revestimiento polimérico.

Una forma de realización particularmente preferente adicional de la invención se refiere a estents compuestos de una aleación de magnesio biológicamente degradable que comprende o que está compuesta de los siguientes constituyentes:

87,8 % en peso	de magnesio
10,0 % en peso	de disprosio
1,0 % en peso	de neodimio
1,0 % en peso	de europio
1,0 % en peso	de cinc
0,2 % en peso	de zirconio,

30 presentando el estent un revestimiento polimérico.

35 Todos los % en peso indicados en esta divulgación se refieren al peso total de la correspondiente aleación. Por tanto, en todas las composiciones indicadas en el presente documento se cumple que la suma de todos los constituyentes ha de dar en total el 100,00 % en peso. Esto quiere decir que después de la adición de todos los componentes indicados de la aleación de magnesio, la diferencia hasta el 100% en peso está compuesta de magnesio como constituyente principal. Además, estas composiciones pueden contener todavía una parte muy reducida de impurezas en parte no evitables, debidas a la producción. Se prefiere que estas impurezas sean respectivamente $\leq 0,2$ % en peso, preferentemente $\leq 0,02$ % en peso y en particular preferentemente ≤ 250 ppm y

en la suma de todas las impurezas $\leq 0,4$ % en peso, preferentemente $\leq 0,05$ % en peso y, de forma particularmente preferente, ≤ 150 ppm. Se prefiere en particular que las impurezas inevitables asciendan a menos del 0,1 % en peso, preferentemente al 0,05 % en peso y más preferentemente al 0,01 % en peso, más preferentemente por debajo de 150 ppm y, de forma particularmente preferente, por debajo de 100 ppm. Si en el caso de las impurezas se trata de metales, sales de metal o carburos de metal, nitruros de metal, óxidos de metal, silicatos de metal o siliciuros de metal, entonces se prefiere que estas impurezas estén presentes respectivamente en cantidades por debajo de 300 ppm, preferentemente 200 ppm y más preferentemente por debajo de 150 ppm. El término "impurezas", tal como se usa en el presente documento, indica todos los constituyentes de la aleación a excepción de magnesio, disprosio, neodimio, europio, cinc y zirconio, estén estos indicados explícitamente o no.

Además, la presente invención comprende preferentemente estents cuyo armazón de base está compuesto de aleaciones de magnesio biológicamente degradables que, aparte de magnesio, disprosio, neodimio, europio, cinc, zirconio e impurezas no evitables debidas a la producción, no comprendan otros constituyentes. Es decir, se prefiere que los constituyentes de la aleación, aparte de la base magnesio, se seleccionen del siguiente grupo compuesto de o que comprende: disprosio, neodimio, europio, cinc, zirconio e impurezas no evitables debidas a la producción. Se prefiere en particular que las aleaciones no contengan itrio. El itrio para las células *in vitro* es menos tolerable que otras tierras raras tales como, por ejemplo, disprosio. Además, la eficacia de itrio para aumentar la resistencia a través de endurecimiento de cristal mixto o de precipitados es claramente menor que la de otras tierras raras, por ejemplo, disprosio, ya que el itrio tiene una solubilidad claramente menor en magnesio que el disprosio (solubilidad en magnesio: Y: 12,47 % en peso, Dy: 25,34 % en peso). Los iones gadolinio libres son altamente tóxicos. Debido a la elevada toxicidad de iones gadolinio libres, los mismos se emplean en agentes de contraste solo con agentes complejantes con una elevada constante de complejación (por ejemplo, el quelante DTPA). Sin embargo, actualmente se parte de que en el caso de pacientes con una función renal muy limitada, pacientes de diálisis y personas con trasplante hepático, la liberación de iones gadolinio libres altamente tóxicos de agentes de contraste causa la formación de fibrosis sistémica nefrótica (NSF). El litio se emplea en enfermedades psíquicas, sobre todo en trastornos afectivos, en forma de determinadas sales como un medicamento. No obstante, el litio posee un reducido margen terapéutico y ya a partir de un nivel en suero de 1,5 mmol/l se pueden producir efectos secundarios. Con tratamiento a largo plazo con litio pueden aparecer pérdidas de agua y sodio (diabetes insípida), sobreacidificación de la sangre (acidosis) y una nefropatía por litio con limitación de la función renal. Aquí, uno de los problemas es que el nivel en plasma de Li^+ y, por tanto, el efecto de litio se ve influido por todas las sustancias y circunstancias externas con efecto sobre la excreción de Na^+ . Por tanto, en la liberación de iones litio radica un peligro potencial de efectos secundarios indeseados.

Por tanto, además se prefiere que la composición de la aleación de magnesio no contenga litio y/o gadolinio. Estos metales preferentemente no están contenidos o solo en cantidades reducidas de en total el 0,01 % en peso - 1,0 % en peso, preferentemente en cantidades de en total el 0,001 % en peso - 0,01 % en peso. Más preferentemente están contenidos Li y Gd solo como impurezas en el intervalo de ppm por debajo de 150 ppm, de forma particularmente preferente por debajo de 100 ppm.

En caso de que estén contenidos otros constituyentes aparte de magnesio, disprosio, neodimio, europio, cinc y/o zirconio en la aleación, en el caso de estos otros constituyentes se trata de impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal, no metales, carbono, azufre, nitrógeno, oxígeno, silicio y/o hidrógeno, que conjuntamente están presentes en cantidades reducidas de $< 0,6$ % en peso, preferentemente $< 0,5$ % en peso, más preferentemente $< 0,4$ % en peso, más preferentemente $< 0,3$ % en peso, más preferentemente $< 0,2$ % en peso y, de forma particularmente preferente, $< 0,1$ % en peso.

Como "otros metales" que pueden estar presentes en la composición de la aleación de magnesio de acuerdo con la invención se pueden mencionar los siguientes: sodio, potasio, calcio, escandio, titanio, vanadio, cromo, hierro, cobalto, níquel, cobre, galio, niobio, molibdeno, tecnecio, rutenio, rodio, paladio, plata, indio, estaño, prometio, tantalio, wolframio, renio, platino, oro y plomo. Aparte de lantano, cerio, praseodimio y samario, que pueden estar contenidos en la aleación respectivamente como máximo en el 0,3 % en peso, preferentemente el 0,2 % en peso y más preferentemente como máximo el 0,1 % en peso y los elementos estroncio, sodio, potasio, calcio, escandio, titanio, vanadio, cromo, cobalto, galio, niobio, molibdeno, tecnecio, rutenio, rodio, paladio, plata, indio, estaño, prometio, tantalio, wolframio, renio, platino, oro y plomo, que están presentes preferentemente solo como impurezas en el intervalo de ppm y respectivamente no deberían superar una cantidad de 500 ppm, preferentemente 400 ppm, más preferentemente 300 ppm, aún más preferentemente 200 ppm y, de forma particularmente preferente, 150 ppm.

Además pueden estar contenidas sales de metal en cantidades muy reducidas en la aleación. Pueden estar contenidas sales de Fe, Cu, Ni o Co solo en cantidades de hasta 100 ppm, preferentemente solo hasta 50 ppm. Los elementos terbio, holmio, erbio, tulio, iterbio, lutecio, berilio, aluminio, manganeso, cobre, níquel, hierro, litio y gadolinio preferentemente deberían estar contenidos respectivamente en cantidades inferiores a 300 ppm, preferentemente 200 ppm, más preferentemente 150 ppm y, de forma particularmente preferente, respectivamente 100 ppm en la aleación y conjuntamente no superar una cantidad de 3000 ppm, preferentemente 2000 ppm, más preferentemente 1500 ppm y, de forma particularmente preferente, respectivamente 1000 ppm.

Las sales de metal contienen preferentemente al menos uno de los siguientes iones de metal: Na⁺, Mg²⁺, K⁺, Ca²⁺, Sc³⁺, Ti²⁺, Ti⁴⁺, V²⁺, V³⁺, V⁴⁺, V⁵⁺, Cr²⁺, Cr³⁺, Cr⁴⁺, Cr⁶⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Co²⁺, Co³⁺, Ni²⁺, Cu⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Zr²⁺, Zr⁴⁺, Nb²⁺, Nb⁴⁺, Nb⁵⁺, Mo⁴⁺, Mo⁶⁺, Tc²⁺, Tc³⁺, Tc⁴⁺, Tc⁵⁺, Tc⁶⁺, Tc⁷⁺, Ru³⁺, Ru⁴⁺, Ru⁵⁺, Ru⁶⁺, Ru⁷⁺, Ru⁸⁺, Rh³⁺, Rh⁴⁺, Pd²⁺, Pd³⁺, Ag⁺, In⁺, In³⁺, Ta⁴⁺, Ta⁵⁺, W⁴⁺, W⁶⁺, Pt²⁺, Pt³⁺, Pt⁴⁺, Pt⁵⁺, Pt⁶⁺, Au⁺, Au³⁺, Au⁵⁺, Sn²⁺, Sn⁴⁺, Pb²⁺, Pb⁴⁺, La³⁺, Ce³⁺, Ce⁴⁺, Gd³⁺, Nd³⁺, Pr³⁺, Pr³⁺, Pm³⁺, Sm³⁺, Eu²⁺, Dy³⁺.

Como aniones sirven halógenos tales como F⁻, Cl⁻, Br⁻, óxidos e hidróxidos tales como OH⁻, O²⁻, sulfatos, carbonatos, oxalatos, fosfatos tales como HSO₄⁻, SO₄²⁻, HCO₃⁻, CO₃²⁻, HC₂O₄⁻, C₂O₄²⁻, H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻, PO₄³⁻.

10 Las aleaciones de magnesio desveladas en el presente documento están seleccionadas de tal manera que son particularmente adecuadas para la producción de endoprótesis reabsorbibles o degradables y en particular implantes vasculares o estents.

15 Además, la presente invención comprende por tanto un estent reabsorbible o un implante vascular reabsorbible compuesto de una de las aleaciones de magnesio desveladas en el presente documento, presentando el estent un revestimiento polimérico. En el caso del estent reabsorbible de acuerdo con la invención se trata preferentemente de un estent para vasos sanguíneos, vías urinarias, vías respiratorias, vías biliares o el tracto digestivo. Entre estos estents se prefieren a su vez los implantes vasculares o estents para vasos sanguíneos o, de forma más general, para el sistema cardiovascular.

20 El término "reabsorbible", tal como se usa en el presente documento, significa que el implante se disuelve a lo largo de un cierto tiempo en un organismo humano o animal y en algún momento están presentes ya solo sus productos de degradación en el cuerpo en forma disuelta. En este momento ya no están presentes constituyentes sólidos o fragmentos del implante. Los productos de degradación deberían ser fisiológicamente en esencia inocuos y conducir a iones o moléculas que de por sí están presentes en el organismo o que pueden ser degradados por el organismo hasta dar sustancias inocuas o que se pueden excretar.

25 Los estents o implantes vasculares se cortan preferentemente mediante láser a partir de un tubo que está compuesto de una aleación de magnesio desvelada. Los estents de las aleaciones de magnesio biológicamente degradables desveladas en el presente documento se reabsorben en el intervalo de un periodo de tiempo de 8 a 50 semanas, preferentemente de 10 a 30 semanas en condiciones fisiológicas.

30 Por tanto, las expresiones "reabsorbible" o "degradable" o "biodegradable" o "biológicamente degradable" indican el hecho de que el cuerpo humano o animal está en disposición de disolver el estent o los implantes vasculares dentro de un cierto periodo de tiempo, de tal manera que están presentes átomos, iones o moléculas que pueden estar presentes de forma disuelta en la sangre o en otros líquidos corporales.

35 En este caso, por estents se entiende endoprótesis con forma de rejilla o con forma de red que se pueden introducir en un órgano hueco o en una cavidad corporal para mantener abierta la misma. El armazón de base de un estent, con lo cual en el presente documento se indican los travesaños metálicos sin revestimiento, no forma ningún tubo macizo, sino un trenzado de rejilla. Si se considera por ejemplo el armazón de base de un estent vascular, el mismo se corta de un tubo macizo, por ejemplo, mediante láser, de tal forma que se producen travesaños individuales en la medida de lo posible delgados que están unidos entre sí. La disposición y el conformado de los travesaños y de los puntos de nudo se denomina diseño de estent. En el sentido de la presente invención, como estent de magnesio de acuerdo con la invención se pueden usar todas las geometrías habituales de estent.

40 Durante el corte de un estent se recortan superficies entre los travesaños individuales. Por lo tanto, un estent o un implante vascular presenta una pluralidad de componentes de armazón macizos (por ejemplo, travesaños en forma de anillos, espirales, ondas y alambres) que en su totalidad forman la endoprótesis o el estent así como una pluralidad de intersticios entre estos componentes macizos. En la forma de realización habitual de endoprótesis o estents, los travesaños se juntan en puntos de nudo. Sin embargo, existen también formas de realización de endoprótesis en las que no está presente ningún nudo de punto o casi ningún punto de nudo y los travesaños tienen, por ejemplo, la forma de anillos o espirales. Preferentemente se trata de estents autoexpansibles o expansibles con globo que se empujan mediante un catéter hasta el lugar afectado o que se debe tratar, donde los estents se ensanchan hasta su diámetro normal definido.

45 Los implantes vasculares o estents se cortan mediante laser de tubos que están compuestos de una de las aleaciones descritas en el presente documento. Los tubos se obtienen mediante conformado de alambres a partir de las correspondientes aleaciones. Las aleaciones se producen preferentemente en el denominado "procedimiento de colado en vaina". En el caso de este procedimiento, los componentes de las aleaciones de magnesio biológicamente degradables se funden en un crisol de acero alisado en atmósfera de gas protector con una temperatura de baño de masa fundida de 600 a 740 °C. La masa fundida se agita hasta que haya tenido lugar un entremezclado completo y después se traspasa a una coquilla de pared delgada que se ha precalentado a una temperatura de 600 °C y se mantiene durante una hora a una temperatura de aproximadamente 700 °C. Después se enfría la coquilla en el baño de agua con una temperatura de 15-20 °C. Los lingotes obtenidos se calientan entonces antes de la extrusión a una temperatura de 250-500°C y se mantienen a esta temperatura durante 3-6 horas. Le sigue la extrusión y el

enfriamiento de la barra prensada a temperatura ambiente.

5 Por lo tanto, la presente invención se refiere a estents de aleaciones de acuerdo con la invención obtenibles según el procedimiento de colada en vaina, presentando el estent un revestimiento polimérico. Es particularmente preferente un estent de una aleación de magnesio obtenida según el procedimiento de colada en vaina que contiene, con respecto al peso total de la aleación, los siguientes constituyentes:

80,4 % en peso	-	94,6 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de neodimio y/o de europio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de cinc
0,1 % en peso	-	0,3 % en peso	de zirconio

10 e impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal y no metales en las cantidades desveladas en el presente documento, no conteniendo la aleación ni itrio ni gadolinio y presentando el estent un revestimiento polimérico.

15 La presente invención se refiere además también a estents de todas las aleaciones de magnesio adicionales obtenidas según el procedimiento de colada en vaina con una de las composiciones desveladas en el presente documento, presentando el estent un revestimiento polimérico. Por tanto, se cumplen los intervalos preferentes desvelados de los elementos individuales de la aleación también en el contexto de aleaciones de magnesio obtenidas según el procedimiento de colada en vaina.

20 Además, la presente invención se refiere a estents de alambres que se producen preferentemente mediante extrusión a partir de las aleaciones de acuerdo con la invención obtenibles según el procedimiento de colada en vaina, presentando el estent un revestimiento polimérico. Los intervalos de cantidades preferentes desvelados en el presente documento de los elementos de aleación individuales se cumplen también en el contexto de alambres de aleaciones de magnesio obtenidas según el procedimiento de colada en vaina. Por tanto, la presente invención comprende en particular estents de alambres obtenibles a partir de una aleación de magnesio obtenida según el procedimiento de colada en vaina que, con respecto al peso total de la aleación, contiene los siguientes constituyentes:

80,4 % en peso	-	94,6 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de neodimio y/o de europio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de cinc
0,1 % en peso	-	0,3 % en peso	de zirconio

30 e impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal y no metales en las cantidades desveladas en el presente documento, no conteniendo la aleación ni itrio ni gadolinio, habiéndose obtenido los alambres mediante extrusión y presentando el estent un revestimiento polimérico.

35 Además, la presente invención se refiere a estents de tubos que se producen a partir de los alambres obtenibles preferentemente mediante extrusión que están compuestos de las aleaciones de acuerdo con la invención obtenibles según el procedimiento de colada en vaina, presentando el estent un revestimiento polimérico.

40 Los intervalos de cantidades preferentes desvelados en el presente documento de los elementos de aleación individuales se cumplen también en relación con tubos producidos a partir de alambres compuestos de una aleación de magnesio obtenida según el procedimiento de colada en vaina. Por tanto, la presente invención comprende en particular estents de tubos obtenibles de una aleación de magnesio obtenida según el procedimiento de colada en vaina que, con respecto al peso total de la aleación, contiene los siguientes constituyentes:

80,4 % en peso	-	94,6 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de neodimio y/o de europio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de cinc
0,1 % en peso	-	0,3 % en peso	de zirconio

45 e impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal y no metales en las cantidades desveladas en el presente documento, no conteniendo la aleación ni itrio ni gadolinio, pudiéndose obtener los tubos a partir de alambres que se han obtenido mediante extrusión y presentando el estent un revestimiento polimérico.

50 La presente invención se refiere además a estents que se cortan a partir de los tubos, produciéndose los tubos a partir de los alambres obtenibles preferentemente mediante extrusión, estando compuestos los alambres de las aleaciones de acuerdo con la invención obtenibles según el procedimiento de colada en vaina, presentando el estent un revestimiento polimérico. Los intervalos de cantidades preferentes desvelados en el presente documento de los

elementos de aleación individuales se cumplen también en relación con estents producidos a partir de tubos que, a su vez, se han formado a partir de alambres compuestos de aleaciones de magnesio obtenidas según el procedimiento de colada en vaina.

5 La presente invención se refiere además a un procedimiento para la producción de estents reabsorbibles que comprende las siguientes etapas:

- 10 a) facilitación de una aleación de acuerdo con la invención obtenible según el procedimiento de colada en vaina,
 b) producción de un alambre a partir de la aleación obtenida de acuerdo con la etapa a) mediante extrusión,
 c) producción de un tubo a partir del alambre obtenido según la etapa b) y
 d) corte de estents a partir del tubo obtenido de acuerdo con la etapa c).

15 La invención comprende también estents reabsorbibles obtenidos según el procedimiento anterior. En la etapa d) se usa preferentemente un láser para cortar los estents del tubo obtenido de acuerdo con la etapa c). Para poder obtener una aleación de magnesio de acuerdo con la invención según el procedimiento de colada en vaina se pueden llevar a cabo también otras etapas antes de la etapa a). En estas etapas en un crisol de acero alisado con una temperatura de baño fundido de 660-740 °C mediante adición paso a paso de los elementos de la aleación en forma de elementos puros o como aleaciones maestras se funde en un crisol de acero alisado. Como material de crisol se puede usar prácticamente cualquier acero libre de níquel. Otra posibilidad sería el grafito. Todas las operaciones de fusión tienen lugar en gas protector. Después de la adición de los elementos de la aleación se agita mecánicamente la masa fundida. En una siguiente etapa, esta masa fundida se traspasa a una coquilla de pared delgada que se ha precalentado a una temperatura de 600 °C. En una última etapa se sumerge la coquilla en un baño de agua que presenta una temperatura de 15-20 °C.

25 En un estudio con animales de experimentación (véase el ejemplo 7) en relación con la eficacia e inocuidad de estents de aleaciones de magnesio de acuerdo con la invención se ha podido demostrar que los estents de acuerdo con la invención o los implantes vasculares de las aleaciones de magnesio desveladas en el presente documento se pueden corrujar sin problemas sobre un globo. La implantación de los estents se realizó sin la aparición de complicaciones conocidas, tales como mala colocación del estent, trombosis o disección. Incluso después de 4 semanas se pudo observar una reendotelización completa de las secciones vasculares tratadas con estent. Esto habla en favor de que no han tenido lugar reacciones inflamatorias excesivas y las aleaciones de magnesio de acuerdo con la invención no han causado reacciones de incompatibilidad en el tejido del vaso. El índice de reestenosis se encontraba en el intervalo de los valores de estents de metal convencionales (BMS) en el estado de la técnica o en el intervalo de los estents liberadores de principio activo "de peor calidad" (DES) (compárese con las figuras de la conferencia de R. A. Costa; expuesta en el marco del Euro-PCR, París, en mayo de 2011).

40 El armazón metálico interno del estent de acuerdo con la invención de una de las aleaciones de magnesio biológicamente degradables descritas en el presente documento además preferentemente tiene la propiedad de que se disuelve más rápidamente que el revestimiento polimérico, es decir, la estructura interna de la prótesis vascular se degrada más rápidamente en condiciones fisiológicas que el revestimiento polimérico. Preferentemente, la aleación de magnesio dentro de la envuelta polimérica se pasa a las sales de metal correspondientes que pueden salir a través del revestimiento polimérico. En el caso del uso de distintos polímeros en un estent además existe la posibilidad de usar polímeros que se pueden degradar con diferente velocidad en el tiempo.

45 La presente invención se refiere además a estents de una aleación de magnesio biológicamente degradable, cuyo revestimiento polimérico comprende o está compuesto de una o varias sustancias seleccionadas del grupo que comprende o que está compuesto de: polivinilpirrolidona, glicerina, polihidroxietil-metacrilatos, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, polidioxanona, policaprolactona, poligluconato, copolímero de poli(ácido láctico)-poli(óxido de etileno), celulosa modificada, poli(hidroxibutirato), poliaminoácidos, poli(ésteres de fosfato), polivalerolactona, poli-ε-decalactona, poli(ácido lactónico), poli (ácido glicólico) polilactida, preferentemente poli-L-lactida, poli D,L lactida y copolímeros así como combinados tales como poli(L-lactida-co-glicolida), poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(L-lactida-co-trimetilén carbonato)], poliglicolidas, copolímeros de las polilactidas y poliglicolidas, poli-ε-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), polihidroxibutiratos, polihidrovaleratos, polihidroxibutirato-co-valerato, poli(1,4-dioxan-2,3-diona), poli(1,3-dioxan-2-ona), poli-para-dioxanona, polianhídridos, anhídridos de poli(ácido maleico), polihidroximetacrilatos, fibrina, policianoacrilatos, policaprolactonadimetilacrilatos, poli-b-ácido maleico, policaprolactonabutilacrilatos, polímeros de multibloques de oligocaprolactondioles y oligodioxanondioles, polímeros de multibloques de polieteréster de PEG y polibutilentereftalato, polipivotolactonas, trimetilcarbonatos de ácido poliglicólico, policaprolactonglicolida, poli(g-etilglutamato), poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol A-iminocarbonato), poliortoésteres, trimetilcarbonatos de ácido poliglicólico, politrimetilcarbonatos poliiminocarbonatos, poli(N-vinil)-pirrolidona, polivinilalcoholes, poliésteramidas, poliésteres glicolados, polifosfoésteres, polifosfazenos, poli[p-carboxifenoxi]propano], poli(ácido hidroxipentanoico), polianhídridos, poli(óxido de etileno-óxido de propileno), poliuretanos blandos, poliuretanos con restos de aminoácido en la estructura, polieterésteres tales como el poli(óxido de etileno), polialquenoxalatos, poliortoésteres así como sus copolímeros, lípidos, ceras, aceites, ácidos grasos poliinsaturados, ácido eicosapentaenoico, ácido timnodónico, ácido docosaheptaenoico, ácido araquidónico, ácido linoléico, ácido α-linolénico, ácido γ-linolénico, carragenanos, fibrinógeno, agar-agar, almidón, colágeno, polímeros basados en proteína, poliaminoácidos,

5 poliaminoácidos sintéticos, zeína, polihidroxialcanoatos, ácido pectínico, ácido actínico, carboximetilsulfato, albúmina, ácido hialurónico, quitosano y sus derivados, heparansulfatos y sus derivados, heparina, condroitinsulfato, dextrano, β -ciclodextrinas, copolímeros con PEG y polipropilenglicol, goma arábica, guar, gelatinas, colágeno, colágeno-N-hidroxisuccinimida, lípidos, fosfolípidos, poli(ácido acrílico), poliacrilatos, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, poliacrilamida, poliacrilonitrilos, poliamidas, polieteramidas, polietilenamina, poliimida, policarbonatos, policarbonouretanos, polivinilcetonas, polivinilhalogenuros, polivinilidenhalogenuros, poliviniléteres, poliisobutileno, compuestos polivinilaromáticos, polivinilésteres, polivinilpirrolidona, polioximetileno, óxido de politetrametileno, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, polieteruretanos, silicona-polieteruretanos, silicona-poliuretanos, silicona-policarbonato-uretanos, elastómeros de poliolefina, poliisobutilenos, fluorosiliconas, carboximetilquitosano, poliarileteretercetonas, polieteretercetonas, polietilentereftalato, polivaleratos, carboximetilcelulosa, celulosa, rayón, triacetato de rayón, nitrato de celulosa, acetato de celulosa, hidroxietilcelulosa, butirato de celulosa, acetatobutirato de celulosa, copolímeros de etilvinilacetato, polisulfonas, resinas epoxi, resinas ABS, gomas EPDM, siliconas tales como polisiloxanos, polidimetilsiloxanos, polivinilhalógenos, éter de celulosa, triacetato de celulosa, goma laca, poli-para-xilileno (Parylene) tales como Parylene N, Parylene C y/o Parylene D, y copolímeros de los polímeros que se han mencionado anteriormente.

20 Puede ser ventajoso que el revestimiento abluminal (dirigido a la pared vascular) se disuelva más lentamente que el revestimiento de estent luminal (dirigido al lumen vascular). Además, se prefiere un estent que presente solo en el revestimiento biológicamente degradable, polimérico, luminal, microporos, orificios, aberturas o canales. Por ejemplo, por ello se acelera la degradación del estent por parte del torrente sanguíneo. En el caso de la degradación de aleaciones de magnesio se forman mayores cantidades de gas de hidrógeno. Este es otro motivo por el cual se prefiere que en el lado dirigido al lumen y al torrente sanguíneo del revestimiento biodegradable polimérico estén contenidos microporos, orificios, aberturas, canales u otras estructuras que posibiliten un flujo de salida de gas, pero no en el lado abluminal del revestimiento, ya que así el gas es arrastrado por lavado con el flujo de sangre y se distribuye y no se puede acumular entre el estent y la pared vascular.

30 Estos microporos, orificios, aberturas y/o canales se pueden introducir en el polímero de forma mecánica, química, térmica y óptica después de que se haya aplicado el revestimiento. Por ejemplo, esto puede tener lugar mediante tratamiento mecánico tal como tratamiento con chorro de arena, mediante procedimientos químicos tales como decapado u oxidación, mediante procedimientos mecánico-químicos tales como procedimientos de pulido, mediante procedimientos térmicos tales como fusión o calcinación o mediante procedimientos ópticos tales como tratamiento con láser.

35 De acuerdo con la invención se prefiere que el revestimiento polimérico esté configurado de tal manera que el armazón metálico interno en el revestimiento se pueda disolver y que se cedan tanto el gas de hidrógeno como los iones de metal predominantemente en el lado luminal del revestimiento a la sangre, sin embargo, que no salgan directamente al tejido circundante.

40 Sin embargo, se prefiere en particular un estent de una de las aleaciones de magnesio biodegradables descritas en el presente documento, no presentando el revestimiento polimérico microporos, orificios, aberturas o canales. Esto se cumple en particular para revestimientos poliméricos sin principio activo.

45 Se prefiere que el armazón de base interno de la aleación de magnesio biológicamente degradable se degrade en condiciones fisiológicas antes de que se degrade el revestimiento polimérico externo, de tal manera que después de la degradación del armazón de base interno permanezca una envuelta polimérica vacía arraigada en la pared vascular que, sin embargo, es flexible y ya no ejerce ninguna presión significativa sobre la pared vascular y se adapta incluso bien al nuevo recorrido del vaso. Después de la disolución completa del armazón de base metálico interno se puede degradar biológicamente también el revestimiento polimérico, de tal manera que después de algunos meses se ha disuelto por completo el estent. A este respecto, la degradación del revestimiento polimérico debería transcurrir de forma uniforme y sin el riesgo de que se produzcan trozos sueltos que se desprenden. De este modo se prefiere de acuerdo con la invención que el revestimiento polimérico se disuelva más lentamente que la estructura interna de las aleaciones de magnesio descritas en el presente documento y que se posibilite la salida de sales e iones de forma dirigida para que se pueda disolver la estructura interna.

55 En general, el revestimiento polimérico sirve para la regulación de la velocidad de degradación del armazón de estent metálico. Gracias a la selección de la sustancia o de la mezcla de sustancias que forman el revestimiento polimérico puede influirse en la duración hasta la disolución del armazón de base. Además, el revestimiento polimérico puede servir como envuelta de protección frente a trozos sueltos del armazón de base y la superficie del estent se puede diseñar de forma más biocompatible o hemocompatible. Esto significa que el revestimiento polimérico de un estent de acuerdo con la invención mejora la compatibilidad con la sangre. Esto puede radicar en una colonización mejor y uniforme de la superficie con células, en particular células de músculo liso y endoteliales. La superficie del estent, no obstante, gracias al revestimiento polimérico también puede desencadenar menos coagulación sanguínea y conducir, así, a una reducción del riesgo de trombosis.

65 En otras formas de realización preferentes, en o sobre el revestimiento polimérico externo se encuentra al menos un principio activo antiinflamatorio, antiproliferativo, antiangiogénico, antirreestenótico (antirreestenosis), antineoplásico,

- antimigración y/o antitrombogénico. Este principio activo puede estar contenido de forma unida covalentemente o de forma unida por adhesión o iónicamente en el revestimiento polimérico o estar aplicado como capa adicional. Por ello se obtienen endoprótesis o estents revestidos que presentan al menos un principio activo en el revestimiento polimérico o que presentan una capa adicional que contiene el principio activo sobre el revestimiento polimérico.
- 5 Preferentemente, el al menos un antiinflamatorio, antiproliferativo, antiangiogénico, antirreestenótico (antirreestenosis), antineoplásico, antimigración y/o antitrombogénico está aplicado en forma de una capa adicional liberadora de principio activo (sistema de liberación de fármaco) sobre la superficie del revestimiento polimérico del estent.
- 10 El al menos un principio activo antiinflamatorio, antiproliferativo, antiangiogénico, antirreestenótico (antirreestenosis), antineoplásico, antimigración y/o antitrombogénico empleado está seleccionado, preferentemente, del grupo que comprende o que está compuesto de:
- 15 abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarrubicina, ademetonina, adriamicina, aescina, afromosona, akagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetemida, amsacrina, anakinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicóticos, antitrombóticos, apocimarina, argatroban, aristolactama-AII, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, bacatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaina, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, bombrestatina, ácidos boswelínicos y sus derivados, bruceanos A, B y C, briofilina A, busulfan, antitrombina, bivalirrudina, cadherina, camptotecina, capecitabina, ácido o-carbamoilfenoxiacético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidores de CETP, clorambucilo, cloroquinofosfato, cictoxina, ciprofloxacino, cisplatino, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamicina, coumadina, péptido natriurético de tipo C (CNP), cudraisoflavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dapsona, daunorrubicina, diclofenac, 1,11-dimetoxicantín-6-ona, docetaxel, doxorubicina, dunaimicina, epirubicina, epotilona A y B, eritromicina, estramustina, etobósido, everolimo, filgrastima, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fludarabin-5'-dihidrogenfosfato, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, galakinosida, ginkgol, ácido ginkgólico, glicósido 1 a, 4-hidroxioxíciclofosfamida, idarrubicina, ifosfamida, josamicina, lapacol, lomustina, lovastatina, melfalan, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, pivastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatino, irinotecan, topotecan, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, pegasparsa, exemestan, letrozol, formestán, mitoxantrona, micofenolatmofetilo, β -lapacona, podofilotoxina, ácido podofílico-2-etilhidrazida, molgramostima (rhuGM-CSF), peginterferón α -2b, lanograstima (r-HuG-CSF), macrogol, selectina (antagonista de citocina), inhibidores de citocina, inhibidor de COX-2, angiopeptina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas, 1-hidroxi-11-metoxicantín-6-ona, escopolectina, donadores de NO, pentaeritritiltetranitrato y sindnoeimas, derivados de S-nitroso, tamoxifeno, estaurosporina, β -estradiol, α -estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, medroxiprogesterona, estradiolcipionato, estradiolbenzoato, tranilast, kamebakaurina y otros terpenoides que se emplean en la terapia contra el cáncer, verapamilo, inhibidores de tirosina-cinasa (tirfostina), paclitaxel y sus derivados, 6- α -hidroxi-paclitaxel, taxotere, mofebutazona, lonazolac, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenamínico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxicloroquina, aurotiomato sódico, oxaceprol, β -sitosterina, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citochalasin A-E, indanocina, nocardazol, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de guanidilciclasa, inhibidor tisular de la metaloproteínasa 1 y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transferidores de virus, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor de activador de plasminógeno 1, inhibidor de activador de plasminógeno 2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1, principios activos del grupo de los antibióticos, cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, cefotixina tobramicina, gentamicina, penicilina, dicloxacilina, oxacilina, sulfonamida, metronidazol, enoxoparina, heparina, hirudina, PPACK, protamina, prourocinasa, estreptocinasa, warfarina, urocinasa, vasodilatadores, dipiramidol, trapidilo, nitroprusido, antagonistas de PDGF, triazolpirimidina, seramina, inhibidores de ACE, captoprilo, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vapirost, interferón α , β y γ , antagonistas de histamina, bloqueadores de serotonina, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis, halofuginona, nifedipina, paracetamol, dexpanentol, clopidogrel, derivados de ácido acetilsalicílico, estreptomina, neomicina, frameticina, paromomicina, ribostamicina, kanamicina, amikacina, arbekacina, bekanamicina, dibekacina, espectinomicina, higromicina B, sulfato de paromomicina, netilmicina, sisomicina, isepamicina, verdamicina, astromicina, apramicina, genética, amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, pivmecilinam, flucloxacilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, ticarcilina, amoxicilina, ácido clavulánico, ampicilina, sulbactam, piperacilina, tazobactam, sulbactam, cefamandol, cefotiam, cefuroxima, cefmenoxima, cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, cefsulodina, ceftriaxona, cefepim, cefpiroma, cefoxitina, cefotetan, cefalexina, cefuroxima axetilo, cefixima, cefpodoxima, ceftibuten, imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem, aztreonam, espiramicina, azitromicina, telitromicina, quinopristina, dalfopristina, clindamicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, trimetoprim, sulfametoxazol, sulfametrol, nitrofurantoina, lomefloxacin, norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacin, fleroxacin, levofloxacin, sparfloxacin, moxifloxacin, vancomicina, teicoplanina, linezolid, daptomicina, rifampicina, ácido fusídico, fosfomicina, trometamol, cloramfenicol, metronidazol, colistina, mupirocina, bacitracina, neomicina, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, amfotericina B, 5-fluocitosina, caspofungina, anidulafungina, tocoferol tranilast, molsidomina, polifenoles de té, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, etopósido, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinóico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotolol, esteroides naturales y preparados sintéticamente, inotodiol, maquirosida A, galaquinósida, mansonina, streblósida, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroideas (AINE), fenoporfeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, agentes antivirales, aciclovir, ganciclovir,
- 55
60
65

zidovudina, clotrimazol, flucitosa, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoarios, cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales, hipocaesulina, barringtogenol-C21-angelato, 14-dehidroagrostistaquina, agroskerina, agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatotodiolida, ácido 4, 7-oxicicloanisomérico, bacarinoide B1, B2, B3 y B7, tubeimosida, bruceantinosida C, iadanziosida N y P, isodesoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido urosólico, ácido hiptático A, iso-iridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longikaurina B, esculponeatina C, kamebaunina, leukamenina A y B, 13,18-deshidro- 6-alfa-seneciolioloxichaparrina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, cimarina, hidroxianopterina, protoanemonina, cloruro de queliburina, sinocoulina A y B, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12-beta-hidroxipregnadien-3,20-diona, helenalina, indicina, N-óxido de indicina, lasiocarpina, inotodiol, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, maquirosida A, marchantina A, maitansina, licoridicina, margetina, pancratistatina, liriodenina, bispsrtenolidina, oxoushinsunina, periplocosida A, ácido urosólico, desoxipsorospermina, psicorribina, ricina A, sanguinarina, ácido manwuweizico, metilsorbifolina, esfatiacromeno, stizofilina, mansonina, streblósido, dihidrousambaraensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, sirolimo (rapamicina) y sus derivados tales como biolimo A9, everolimo, miolimo, novolimo, pimecrolimo, ridaforolimo, desoxorrapamicina, tacrolimo FK 506, temsirolimo y zotarolimo, somatostatina, tacrolimo, roxitromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, tenipósido, vinorrelbina, tropfosfamida, treosulfan, tremozolomida, tiotepa, tretinoina, espiamicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeorina y aminoácidos que contienen azufre tales como cistina así como sales, hidratos, solvatos, enantiómeros, racematos, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros; metabolitos, profármacos y mezclas de los principios activos que se han mencionado anteriormente. La concentración por principio activo se encuentra preferentemente en el intervalo de 0,001-500 mg por cm² de superficie revestida de la endoprótesis. Son principios activos particularmente preferentes en el sentido de la presente invención paclitaxel, rapamicina y sus derivados, tales como 6- α -hidroxi-paclitaxel, bacatina u otros taxoteros, biolimo A9, miolimo, novolimo, pimecrolimo, tacrolimo, temsirolimo, zotarolimo, everolimo, ridaforolimo y otros derivados de "limo", eritromicina, midecamicina, josamicina y triazolopirimidina.

Otra forma de realización preferente de los estents de acuerdo con la invención presenta, por tanto, un revestimiento que está compuesto de al menos dos capas. En tales sistemas bicapa se denomina primera capa a aquella que está aplicada directamente sobre el estent. Se denomina segunda capa a aquella capa que se aplica sobre esta primera capa.

De acuerdo con la realización bicapa, la primera capa está compuesta de un revestimiento polimérico puro que está revestido por una segunda capa que contiene al menos un principio activo antiproliferativo, antiflogístico y/o antitrombótico o que está compuesta solo de este principio activo.

Entre el primer revestimiento polimérico y la segunda capa que contiene principio activo puede aplicarse también una capa adicional que medie en la adhesión. Como alternativa puede estar contenida una unión para respaldar la adherencia en la segunda capa que contiene el principio activo.

Por tanto, una forma de realización preferente de la invención está compuesta de un estent compuesto de un armazón de base de una de las aleaciones de magnesio biodegradables desveladas en el presente documento y un revestimiento polimérico, opcionalmente con al menos un principio activo.

También es posible que se aplique el principio activo sobre el estent después de que ya se haya aplicado el revestimiento polimérico sobre el armazón de base metálico y el principio activo no forme ninguna capa en sí, sino que penetre en esta capa polimérica ya existente. Entonces se prefiere que el principio activo no penetre en toda la capa, sino que permanezca en una parte externa y forme un gradiente de concentraciones que disminuya hacia el armazón de base.

Si el al menos un principio activo o la combinación de principios activos se aplica sobre el revestimiento polimérico del estent, en combinación con el al menos un principio activo o la combinación de principios activos se pueden aplicar otras sustancias como soportes farmacológicamente compatibles o como matriz.

Como soportes farmacológicamente compatibles pueden servir tanto los polímeros que ya se han enumerado anteriormente como sustancias de bajo peso molecular tales como, por ejemplo, lactosa, almidón, carboximetilalmidón sódico, sorbitol, sacarosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico, polivinilalcoholes, polivinilpirrolidona, gelatinas, azúcares naturales, gomas tanto naturales como sintéticas tales como, por ejemplo, goma arábica o goma guar, alginato sódico, benzoato sódico, acetato sódico, glicéridos, isopropilmiristato y palmitato, citratos tales como tributil- y trietilcitrato y sus derivados de acetilo, ftalatos tales como dimetilftalato o dibutilftalato, etc., éster bencílico de ácido benzoico, triacetina, 2-pirrolidona, ácido bórico, silicatos de magnesio-aluminio, harina de goma guar natural, karaya, guar, tragacanto, agar, celulosa, derivados de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil-metilcelulosa, celulosa microcristalina así como alginatos, tierras arcillosas y bentonitas, polietilenglicol al igual que ceras tales como, por ejemplo, cera de abeja, cera de carnauba, cera de candelilla y similares. La sustancia de matriz de la segunda capa a este respecto puede ser idéntica al polímero de la primera capa. Las sustancias de soporte o de matriz adicionales

pueden emplearse en una proporción en peso de hasta el 70 % en peso, preferentemente hasta el 50 % en peso en relación con el o los principios activos usados.

5 El revestimiento polimérico se aplica mediante procedimientos conocidos, tales como, por ejemplo, procedimientos de pulverización, procedimientos de inmersión, procedimientos con plasma, procedimientos con pincel, procedimientos por inyección, electrorecubrimiento o procedimientos de pipeteado sobre la aleación de magnesio del armazón de base y también se adhiere a la misma preferentemente de forma firme. El estent de acuerdo con la invención, por tanto, se puede revestir mediante procedimientos de pulverización, pipeteado, pincel, inyección, deposición con plasma o inmersión, electrorecubrimiento, disolviéndose la sustancia polimérica o mezclas de las
10 sustancias en un disolvente y aplicándose esta solución sobre el implante. A continuación se retira el disolvente o la mezcla de disolventes mediante evaporación a temperatura ambiente. El revestimiento de los estents de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo tanto antes como después del corrugado sobre un globo de catéter. Siempre que se aplique en primer lugar el revestimiento después de que se haya fijado el estent sobre un globo de catéter, se prefiere un procedimiento de inmersión o pulverización. A este respecto se puede revestir también el globo de catéter, eventualmente hasta más allá de los extremos del estent. El polímero puede preformarse también en forma de un tubo flexible y aplicarse sobre la superficie externa o interna del armazón de base de los estents de acuerdo con la invención. Siempre que se aplique un tubo flexible o se aplique el revestimiento polimérico como revestimiento sobre toda la superficie, es decir, un revestimiento que cubre en toda su superficie los intersticios, se prefiere que este revestimiento polimérico vaya más allá de la longitud del estent o de la prótesis vascular y no finalice con los extremos de la prótesis vascular. Los extremos sobresalientes del revestimiento se colocan en otra etapa alrededor de los bordes de la prótesis vascular hacia el lado externo y los cantos producidos se integran a presión y temperatura elevada en la capa de polímero subyacente. De este modo queda garantizado un revestimiento reforzado en los extremos del estent y se reduce el riesgo de desprendimiento en estos puntos débiles. El revestimiento polimérico debería realizarse de forma relativamente uniforme y poseer un espesor de capa de 0,01 a 100 μm . El espesor de capa deseado depende también del respectivo polímero y puede realizarse mediante varias etapas de revestimiento interrumpidas por etapas de secado. Mediante el espesor del revestimiento se puede ajustar la estanqueidad del revestimiento polimérico. En particular con una deposición del polímero de una fase gas, la capa con una duración más larga del revestimiento se hace impermeable. Con tiempos cortos de revestimiento aparecen zonas no estancas que permiten la difusión de agua o gases.

30 Como disolventes son adecuados agua y preferentemente disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno (diclorometano), acetona, tetrahidrofurano (THF), éter de dietilo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, dietilcetona, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, éster etílico de ácido acético, dimetilsulfóxido (DMSO), benceno, tolueno, xileno, éter de t-butilmetilo (MTBE), petroléter (PE), ciclohexano, pentano, hexano, heptano, prefiriéndose en particular cloroformo y cloruro de metileno.

40 En un disolvente adecuado o también junto con el polímero también se puede disolver, emulsionar, suspender o dispersar el al menos un principio activo que se tiene que aplicar antiinflamatorio, antiproliferativo, antiangiogénico, antirreestenótico (antirreestenosis), antineoplásico, antimigración y/o antitrombogénico. Siempre que esté contenido un polímero como sustancia de matriz en la segunda capa, este polímero se puede disolver junto con el principio activo y aplicarse o aplicarse en un procedimiento de pulverización, pipeteado o inmersión de forma separada, preferentemente antes.

45 En una forma de realización preferente se aplica en primer lugar el revestimiento polimérico sobre el estent, se seca y después se aplica sobre este revestimiento un principio activo. Para esto se aplica preferentemente una solución del al menos un principio activo y eventualmente una sustancia de soporte en un disolvente muy volátil sobre el revestimiento polimérico de los estents. A continuación se retira el disolvente o la mezcla de disolventes mediante evaporación a temperatura ambiente.

50 Descripción de las figuras

Figura 1: muestra una toma para la determinación del tamaño de grano de una aleación de magnesio con el 10 % en peso de Dy y el 1 % en peso de Nd.

55 Figura 2: muestra una toma para la determinación del tamaño de grano de una aleación de magnesio con el 10 % en peso de Dy, el 1 % en peso de Nd y el 0,6 % en peso de Zr.

60 Figura 3: muestra una toma para la determinación del tamaño de grano de una aleación de magnesio con el 10 % en peso de Dy, el 1 % en peso de Nd y el 0,2 % en peso de Zr. El tamaño de grano se encuentra en 102 μm .

Figura 4: muestra una toma para la determinación del tamaño de grano de una aleación de magnesio con el 10 % en peso de Dy, el 1 % en peso de Nd y el 0,4 % en peso de Zr. El tamaño de grano se encuentra en 68 μm .

65 Figura 5: muestra una toma para la determinación del tamaño de grano de una aleación de magnesio con el 10 % en peso de Dy, el 1 % en peso de Nd y el 0,6 % en peso de Zr. El tamaño de grano se encuentra en 64 μm .

Figura 6: muestra 4 tomas de momentos durante la angioplastia con globo para implantaciones de un estent no revestido en un cerdo (véase el ejemplo 8). La Figura 6A se tomó sin agente de contraste de rayos X después de que se hubiera hecho avanzar el catéter hasta la correspondiente arteria coronaria. Las dos flechas indican las marcas radiopacas distal y proximal con respecto al globo de catéter todavía plegado en el cual está aplicado el estent. La Figura 6B se tomó con agente de contraste de rayos X durante la dilatación del globo de catéter para ensanchar el estent y para colocar el mismo. Las dos flechas marcan los extremos del globo de catéter. El globo de catéter cierra el vaso, de tal manera que el agente de contraste de rayos X no puede avanzar hasta la parte situada por detrás del vaso. La relación de estent-globo a arteria se encontraba en 1,2 a 1. La Figura 6C se tomó sin agente de contraste de rayos X después de que se hubiera retirado de nuevo el catéter con el globo del vaso. A este respecto, el estent permanece en el vaso, pero no es visible en la toma, ya que la aleación de magnesio de acuerdo con la invención no es radiopaca. La figura 6D se tomó con agente de contraste de rayos X después de que se hubiera retirado de nuevo el catéter con el globo del vaso. A este respecto, el estent permanece en el vaso. Las flechas indican los extremos del estent. En la zona del estent se acumula algo más del agente de contraste. Pero el propio estent no se puede reconocer.

Figura 7: muestra una representación gráfica de los resultados de los ensayos de corrosión con aleaciones de magnesio binarias que contienen entre el 5 y el 20 % de disprosio y el resto magnesio. La corrosión se midió en una solución salina al 0,9 % en el eudiómetro. Las indicaciones en % se refieren a la parte de disprosio en % en peso.

Figura 8: muestra una representación gráfica de la dependencia de la tendencia a la formación de grietas en caliente en relación con la cantidad de cinc en la aleación. Se ensayaron aleaciones de magnesio que contenían el 10 % de disprosio, el 1,0 % en peso de neodimio, % en peso crecientes de cinc, el 0,2 % en peso de zirconio y el resto magnesio. Las indicaciones en % se refieren a la parte de cinc en % en peso.

Ejemplos

Ejemplo 1: preparación de las aleaciones

Las aleaciones se prepararon en el denominado "procedimiento de colada en vaina". Este procedimiento sirve para la preparación de material precursor para la posterior extrusión y se caracteriza por que el material se puede producir con microestructura homogénea y una distribución homogénea de elementos de aleación en el bloque de colada. Por ello es extraordinariamente adecuado para producir cantidades menores de lingotes de alta calidad para el conformado.

En este procedimiento, las aleaciones de magnesio (L1, L2, ... L34) se funden en un crisol de acero alisado. Como material de crisol se puede usar prácticamente cualquier acero sin níquel. Otra posibilidad sería el grafito. Todas las operaciones de fusión tienen lugar en gas protector. A este respecto, las temperaturas del baño de fusión se encuentran en el intervalo de 660-740°C. Al alcanzar la temperatura de baño de fusión, los elementos de la aleación se añadieron en forma de elementos puros o como aleaciones maestras. Después de la adición de los elementos de la aleación se agitó mecánicamente la masa fundida. El tiempo de agitación depende de cuánto tiempo necesiten los elementos o las aleaciones maestras para disolverse por completo en la masa fundida. Después de esta preparación se traspasó la masa fundida a una coquilla de pared delgada que se precalentó a una temperatura de 600 °C. Después de una duración de aproximadamente 60 minutos se sumergió la coquilla en un baño de agua que presentaba una temperatura de 15-20 °C. Gracias a la inmersión, la coquilla solidificó por completo.

Antes de la extrusión, la superficie de la pieza colada se torneó hasta el diámetro del recipiente de la prensa de extrusión. Además, antes de la extrusión se calentó el lingote a una temperatura de 250-500 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 3-6 horas para disolver fases intermetálicas o para homogeneizar segregaciones. A continuación se realizó la extrusión y la barra producida de este modo se enfrió al aire hasta temperatura ambiente. Se obtuvieron alambres que después se conformaron hasta dar tubos.

Se prepararon las siguientes aleaciones:

Aleación L1:

87,8 % en peso	de magnesio
10,0 % en peso	de disprosio
1,0 % en peso	de neodimio
1,0 % en peso	de cinc
0,2 % en peso	de impurezas que comprenden Si, Ni, Fe, Cu así como otros metales y no metales.

ES 2 556 058 T3

Aleación L2:

88,6 % en peso de magnesio
10,0 % en peso de disprosio
1,0 % en peso de neodimio
0,2 % en peso de zirconio
0,2 % en peso de impurezas que comprenden Si, Ni, Fe, Cu así como otros metales y no metales.

Aleación L3:

5

87,6 % en peso de magnesio
10,0 % en peso de disprosio
1,0 % en peso de neodimio
1,0 % en peso de cinc
0,2 % en peso de zirconio
0,2 % en peso de impurezas que comprenden Si, Ni, Fe, Cu así como otros metales y no metales.

Aleación L4:

89,7 % en peso de magnesio
6,0 % en peso de disprosio
2,0 % en peso de neodimio
2,0 % en peso de cinc
0,3 % en peso de impurezas que comprenden Si, Ni, Fe, Cu así como otros metales y no metales.

10

Aleación L5:

90,7 % en peso de magnesio
5,5 % en peso de disprosio
3,0 % en peso de neodimio
0,5 % en peso de zirconio
0,3 % en peso de impurezas que comprenden Si, Ni, Fe, Cu así como otros metales y no metales.

Aleación L6:

87,4 % en peso de magnesio
8,0 % en peso de disprosio
2,2 % en peso de neodimio
1,8 % en peso de cinc
0,3 % en peso de zirconio
0,3 % en peso de impurezas que comprenden Si, Ni, Fe, Cu así como otros metales y no metales.

15

Aleación L7:

82,7 % en peso de magnesio
12,0 % en peso de disprosio
2,5 % en peso de neodimio
2,5 % en peso de cinc
0,3 % en peso de impurezas que comprenden Si, Ni, Fe, Cu así como otros metales y no metales.

Aleación L8:

20

74,2 % en peso de magnesio
22,5 % en peso de disprosio
2,6 % en peso de neodimio
0,4 % en peso de zirconio
0,3 % en peso de impurezas que comprenden Si, Ni, Fe, Cu así como otros metales y no metales.

ES 2 556 058 T3

Aleación L9:

83,1 % en peso	de magnesio
15,2 % en peso	de disprosio
1,2 % en peso	de neodimio
0,2 % en peso	de zirconio
0,3 % en peso	de impurezas que comprenden Si, Ni, Fe, Cu así como otros metales y no metales.

Aleación L10:

5

88,9 % en peso	de magnesio
8,0 % en peso	de disprosio
1,4 % en peso	de neodimio
1,2 % en peso	de cinc
0,2 % en peso	de zirconio
0,3 % en peso	de impurezas que comprenden Si, Ni, Fe, Cu así como otros metales y no metales.

Aleación L11:

90,6 % en peso	de magnesio
8,0 % en peso	de disprosio
1,0 % en peso	de neodimio
0,2 % en peso	de cinc
0,2 % en peso	de zirconio

10 Aleación L12:

89,3 % en peso	de magnesio
8,0 % en peso	de disprosio
1,0 % en peso	de neodimio
1,0 % en peso	de europio
0,5 % en peso	de cinc
0,2 % en peso	de zirconio

Aleación L13:

86,0 % en peso	de magnesio
12,0 % en peso	de disprosio
1,0 % en peso	de neodimio
0,8 % en peso	de cinc
0,2 % en peso	de zirconio

15

Aleación L14:

90,1 % en peso	de magnesio
6,0 % en peso	de disprosio
1,0 % en peso	de neodimio
1,0 % en peso	de europio
1,5 % en peso	de cinc
0,4 % en peso	de zirconio

Aleación L15:

20

86,8 % en peso	de magnesio
10,0 % en peso	de disprosio
1,0 % en peso	de neodimio
1,0 % en peso	de europio
1,0 % en peso	de cinc
0,2 % en peso	de zirconio

ES 2 556 058 T3

	Aleación L16:	82,8 % en peso 14,0 % en peso 0,5 % en peso 0,5 % en peso 2,0 % en peso 0,2 % en peso	de magnesio de disprosio de neodimio de europio de cinc de zirconio
5	Aleación L17:	87,3 % en peso 10,0 % en peso 1,5 % en peso 1,0 % en peso 0,2 % en peso	de magnesio de disprosio de neodimio de cinc de zirconio
	Aleación L18:	87,45 % en peso 10,0 % en peso 1,5 % en peso 1,0 % en peso 0,05 % en peso	de magnesio de disprosio de neodimio de cinc de hierro
10	Aleación L19:	83,1 % en peso 15,0 % en peso 0,9 % en peso 1,0 % en peso	de magnesio de disprosio de neodimio de zirconio
	Aleación L20:	95,0 % en peso 4,5 % en peso 0,5 % en peso	de magnesio de disprosio de neodimio
15	Aleación L21:	73,7 % en peso 20,0 % en peso 5,0 % en peso 1,0 % en peso 0,3 % en peso	de magnesio de disprosio de neodimio de cinc de zirconio
20	Aleación L22:	87,25 % en peso 10 % en peso 1,5 % en peso 1,0 % en peso 0,05 % en peso 0,2 % en peso	de magnesio de disprosio de neodimio de cinc de hierro de zirconio
	Aleación L23:	85,8 % en peso 12,0 % en peso 1 % en peso 1 % en peso 0,2 % en peso	de magnesio de disprosio de neodimio de cinc de zirconio

ES 2 556 058 T3

	Aleación L24:		82,1 % en peso	de magnesio
			15,0 % en peso	de disprosio
			0,9 % en peso	de neodimio
			1 % en peso	de cinc
			1 % en peso	de zirconio
5	Aleación L25:		79,1 % en peso	de magnesio
			20,0 % en peso	de itrio
			0,9 % en peso	de europio
	Aleación L26:		92,5 % en peso	de magnesio
			5,0 % en peso	de disprosio
			2,5 % en peso	de europio
10	Aleación L27:		82,1 % en peso	de magnesio
			15,5 % en peso	de disprosio
			1,2 % en peso	de neodimio
			1,0 % en peso	de cinc
			0,2 % en peso	de zirconio
			0,001 % en peso	de impurezas que comprenden Si, Ni, Fe, Cu así como otros metales y no metales.
	Aleación L28:		72,0 % en peso	de magnesio
			20,0 % en peso	de gadolinio
			5,0 % en peso	de neodimio
			1,0 % en peso	de cinc
			2,0 % en peso	de zirconio
15	Aleación L29:		88,8 % en peso	de magnesio
			6,0 % en peso	de disprosio
			4,0 % en peso	de europio
			1,0 % en peso	de cinc
			0,2 % en peso	de zirconio
20	Aleación L30:		89,8 % en peso	de magnesio
			8,0 % en peso	de disprosio
			1,0 % en peso	de europio
			1,0 % en peso	de cinc
			0,2 % en peso	de zirconio
	Aleación L31:		73,2 % en peso	de magnesio
			25,0 % en peso	de disprosio
			0,4 % en peso	de neodimio
			1,4 % en peso	de europio
25	Aleación L32:		87,4 % en peso	de magnesio
			10,0 % en peso	de disprosio
			1,0 % en peso	de europio
			0,5 % en peso	de neodimio

1,0 % en peso de cinc
0,1 % en peso de zirconio

Aleación L33:

87,0 % en peso de magnesio
10,0 % en peso de disprosio
0,3 % en peso de europio
1,5 % en peso de neodimio
1,0 % en peso de cinc
0,2 % en peso de zirconio

5 Aleación L34:

86,0 % en peso de magnesio
12,0 % en peso de disprosio
1,0 % en peso de europio
0,8 % en peso de cinc
0,2 % en peso de zirconio

Ejemplo 2: producción de tubo

10 A partir de las aleaciones L1 a L10 de acuerdo con el ejemplo 1 se produjeron alambres extruidos. En estos alambres extruidos se introduce una perforación de precisión en dirección longitudinal que co-determina ya el espesor de pared de los posteriores estents. Gracias a varias etapas de conformado se produce un tubo con un diámetro predefinido y un espesor de pared determinado. Entre las etapas de conformado individuales tiene lugar un tratamiento térmico reiterado.

15 **Ejemplo 3: fabricación de estent**

Un tubo producido de acuerdo con el ejemplo 2 se fija en un alojamiento en la máquina de láser. Un láser de estado sólido por impulsos (LES) recorta del tubo los contornos del diseño del estent. El corte con láser se realiza en atmósfera de gas protector.

25 El diseño del estent está almacenado en un programa de CN (numerical control= control numérico). Este predefine al láser los caminos de desplazamiento según los cuales se estructura el tubo. Gracias al corte con rayo láser se produce la formación de rebaba, en particular en el lado interno del tubo, a lo largo de todo el contorno de corte. Esto puede conducir a que permanezcan adheridos trozos residuales y recortes después de la finalización del proceso de corte en el contorno. Los trozos residuales y los recortes se retiran mecánicamente y se limpia el estent de residuos de la fabricación. En un primer control visual óptico se lleva a cabo una inspección del contorno de corte.

30 A continuación se pule electroquímicamente el estent. El estent se somete a corriente anódicamente y se sumerge en un baño de ácido. A través de un cátodo fijado en el baño se cierra un circuito de corriente. El circuito de corriente se conserva durante varios minutos. El electropulido es un proceso galvánico inverso en el que se retira de forma controlada material de la superficie de la pieza de construcción sometida a corriente de forma anódica. A este respecto, debido al procedimiento se retira preferentemente en esquinas y cantos afilados. El estent obtiene una superficie lisa y cantos redondeados a lo largo de los contornos. Después del pulido se limpia el estent y se libera de residuos de ácido. En la limpieza final se retiran todos los residuos de la fabricación todavía remanentes de la superficie del estent. En un último control visual óptico se mide la geometría del estent y se comprueba la superficie en relación con la limpieza.

40 **Ejemplo 4: determinación del tamaño de grano**

El recuento del tamaño de grano se efectuó en el procedimiento de interceptación. Los granos que están cortados solo a la mitad al final de la recta en este caso se contaron como medios granos. El aumento se seleccionó de tal manera que por la retícula de líneas se cortaron al menos 50 granos. Se evaluaron al menos 5 puntos en la muestra con una cantidad total de al menos 250 puntos de corte.

45 **Ejemplo 5: determinación del índice de corrosión**

A temperatura ambiente se determinaron a lo largo de un periodo de tiempo de 3 días los índices de corrosión de distintas aleaciones en solución salina fisiológica (véase la Tabla 1). Se ensayó una aleación que contenía el 90,8 % en peso de Mg, el 8 % en peso de Dy, el 1 % en peso de Nd y el 0,2 % en peso de Zr, una aleación que contenía el 89,8 % en peso de Mg, el 8 % en peso de Dy, el 1 % en peso de Nd, el 1 % en peso de Eu y el 0,2 % en peso de Zr, una aleación que contenía el 86,8 % en peso de Mg, el 12 % en peso de Dy, el 1 % en peso de Nd y el 0,2 % en peso de Zr y una aleación que contenía el 87,8 % en peso de Mg, el 10 % en peso de Dy, el 1 % en peso de Nd, el

1 % en peso de Eu y el 0,2 % en peso de Zr. Adicionalmente se ensayaron aleaciones que contenían el 1,0 % en peso de neodimio, el 1,0 % en peso de cinc, el 0,2 % en peso de zirconio, entre el 5 y el 20 % de disprosio y el resto magnesio (véase la figura 7). Los productos de corrosión se retiraron mediante inmersión de las muestras en ácido crómico (180 g/l) durante 20 min a temperatura ambiente. Se calculó el índice de corrosión promedio en milímetros por año con ayuda de la siguiente ecuación:

$$CR = \frac{8,76 \times 10^4 \times \Delta g}{A \cdot t \cdot \rho}$$

Tabla 1: índice de corrosión de las aleaciones de acuerdo con la invención, medido a lo largo de 3 días a temperatura ambiente y en 0,9 % de NaCl; las indicaciones en relación con los componentes de las aleaciones están en % en peso y Mg rellena como componente principal siempre hasta el 100 % de la aleación. Se ensayaron las aleaciones después de la colada sin tratamiento térmico, indicados están los valores medios y desviaciones típicas de las diferentes aleaciones.

n.º	Composición	Índice de corrosión (mm/año)
L11	Mg8Dy1 Nd0,2Zn0,2Zr	9,25 ± 0,38
L15	Mg10Dy1 Nd1 Eu1Zn0,2Zr	0,81 ± 0,06
L23	Mg12Dy1Nd1Zn0,2Zr	2,94 ± 1,88
L16	Mg8Dy1Nd1Eu1Zn0,1Zr	4,9 ± 1,62
L14	Mg6Dy1 Nd1 Eu1,5Zn0,4Zr	9,56 ± 0,29
L16	Mg14Dy0,5Nd0,5Eu2Zn0,2Zr	1,25 ± 0,12
L18	Mg10Dy1,5Nd1Zn0,05Fe	12,41 ± 2,16
L20	Mg4,5Dy0,5Nd	25,56 ± 2,34
L24	Mg15Dy0,9Nd1Zr1Zn	2,98 ± 1,78
L25	Mg20Y0,9Eu	44,71 ± 3,22
L28	Mg20Gd5Nd1Zn2Zr	38,96 ± 1,34
L30	Mg8Dy1Eu1Zn0,2Zr	3,88 ± 1,87
L22	Mg10Dy1,5Nd1Zn0,2Zr0,05Fe	4,47 ± 2,11
L34	Mg12Dy1Eu0,8Zn0,2Zr	5,46 ± 1,22
L29	Mg6Dy4Eu1Zn0,2Zr	12,20 ± 1,36
L33	Mg10Dy0,3Eu1,5Nd1Zn0,2Zr	1,25 ± 0,67
L26	Mg5Dy2,5Eu	23,56 ± 1,56
L31	Mg25Dy0,4Nd1,4Eu	48,71 ± 1,87

10 Ejemplo 6: valores característicos mecánicos de las aleaciones

Las aleaciones y las piezas coladas se prepararon tal como se ha descrito en el ejemplo 1 y se extruyeron. El tratamiento térmico T4 se realizó a 510 °C a lo largo de 8 horas y eventualmente después el tratamiento térmico T6 a 200 °C a lo largo de un periodo de tiempo de 72 horas. Después del tratamiento térmico T4, las muestras se enfriaron rápidamente de forma directa en agua. Todas las muestras se extrajeron de la misma posición de los bloques.

Se llevaron a cabo los ensayos de tracción a temperatura ambiente de acuerdo con DIN EN 10002-1 (se corresponde a la ISO 6892 y ASTM E8) y los ensayos de presión, a temperatura ambiente de acuerdo con DIN 50106 (se corresponde con ISO 604 y ASTM D695). Se ensayaron al menos 3 muestras para cada valor. La resistencia a la tracción se calculó a partir de la fuerza de tracción conseguida como máximo en el ensayo de tracción en relación con el corte transversal original de la muestra.

ES 2 556 058 T3

Tabla 2: valores característicos mecánicos de aleaciones de acuerdo con la invención. Se ensayaron las aleaciones como muestra después de la extrusión (ST, sin tratamiento térmico) y después de diferentes tratamientos térmicos, T4 (recocido en solución) y T6 (otro tratamiento térmico después de T4, denominado también "maduración"). Las indicaciones en relación con los componentes de las aleaciones están en % en peso y Mg como componente principal complementa la indicación de la cantidad siempre hasta el 100 % de la aleación. DT se refiere a la desviación típica de los valores medios que están indicados en la columna indicada anteriormente (n=3).

	Composición	Límite de extensión (MPa)	DT	Resistencia a la tracción (MPa)	DT	Alargamiento a la rotura (%)	DT
ST	Mg8Dy1Nd0,2Zn0,2Zr	107,33	1,8	208,5	0,85	28,12	3,41
T4		87,54	0,46	176,84	2,03	18,83	1,79
T6		97,95	1,67	194,11	1,1	19,33	0,68
ST	Mg10Dy1 Nd1 Eu1Zn0,2Zr	169,30	0,74	283,89	0,68	16,96	1
T4		151,97	1,77	259,50	2,57	18,02	0,29
T6		159,23	2,23	275,55	1,78	18,15	2,77
ST	Mg12Dy1Nd1Zn0,2Zr	126,07	1,8	226,04	0,35	28,55	0,08
T4		98,38	0,43	188,45	0,5	20,47	0,91
T6		114,6	1,69	205,2	1,25	17,99	0,79
ST	Mg8Dy1 Nd1Eu1Zn0,1Zr	132,24	1,1	227,21	0,59	19,75	1,11
T4		114,93	1,25	210,73	1,51	20,89	1,01
T6		136,77	1,77	223,28	0,67	23,64	2,01
ST	Mg6Dy1Nd1Eu1,5Zn0,4Zr	128,14	8,02	202,74	2,91	24,62	2,09
T4		80,97	2,27	173,47	2,02	23,78	3,52
T6		84,26	2,57	178,26	1,35	26,32	2,5
ST	Mg14Dy0,5Nd0,5Eu2Zn0,2Zr	165,64	4,95	218,17	3,07	18,9	1,14
T4		110,78	1,87	201,28	1,19	21,62	1,07
T6		153,15	3,55	264,09	0,71	17,66	1,33
ST	Mg10Dy1,5Nd1Zn0,05Fe	145,46	3,55	237,21	0,75	28,9	1,73
T4		102,78	4,38	193,36	5,84	27,57	0,88
T6		108,84	1,68	200,16	2,97	25,56	1,66
ST	Mg4,5Dy0,5Nd	68,39	7,9	208,48	2,03	28,4	0,72
T4		60,31	1,71	179,04	0,83	23,17	0,38
T6		75,13	1,32	250,34	1,42	13,34	0,74
ST	Mg15Dy0,9Nd1Zr1Zn	136,93	1,6	227,07	0,42	22,9	3,03
T4		95,79	1,94	200,59	2,59	21,57	0,34
T6		112,09	0,41	206,11	0,19	19,56	0,66
ST	Mg20Y0,9Eu	159,75	1,99	238,55	0,76	11,57	0,58
T4		123,19	4,83	214	1,42	19,62	2,74
T6		144,08	4,37	220,2	2,58	15,58	0,94
ST	Mg20Gd5Nd1Zn2Zr	297,75	8,12	338,53	5,67	1,53	0,27
T4		195,82	15,65	276,89	0,91	6,58	0,95
T6		327,07	17,57	378,45	14,94	0,76	0,32
ST	Mg8Dy1Eu1Zn0,2Zr	112,85	1,15	198,9	0,43	24,07	1,05
T4		93,5	1,01	182,38	0,91	24,02	0,81
T6		99	0,99	185,7	0,4	25,9	1,16
ST	Mg10Dy1,5Nd1Zn0,2Zr0,05Fe	127,8	4,62	215,84	1	19,39	1,4
T4		96,72	4,02	192,99	2,87	25,92	0,98
T6		112,34	3,1	201,35	2,18	24,44	1,91

	Composición	Límite de extensión (MPa)	DT	Resistencia a la tracción (MPa)	DT	Alargamiento a la rotura (%)	DT
ST	Mg12Dy1 Eu0,8Zn0,2Zr	182,30	1,52	293,62	1,37	22,39	2,06
T4		164,48	1,44	268,66	0,45	23,70	1,63
T6		172,34	2,12	271,35	1,82	23,34	1,79
ST	Mg6Dy4Eu1Zn0,2Zr	115,09	1,39	208,3	1,68	2,30	0,51
T4		97,55	0,74	189,39	0,84	4,78	1,71
T6		112,58	1,59	196,71	2,31	3,41	0,69
ST	Mg10Dy0,3Eu1,5Nd1Zn0,2Zr	168,54	6,15	277,11	2,09	16,46	2,33
T4		136,36	5,11	244,89	2,37	20,67	3,15
T6		152,22	2,42	253,91	2,33	18,56	1,87
ST	Mg5Dy2,5Eu	74,25	1,63	283,50	1,44	21,60	1,27
T4		60,19	1,69	264,46	0,91	23,16	1,43
T6		65,38	1,83	266,64	1,36	22,85	1,64
ST	Mg25Dy0,4Nd1,4Eu	106,34	2,98	211,15	1,65	18,90	1,55
T4		88,74	1,69	178,56	2,03	20,03	2,31
T6		94,21	1,34	191,25	1,67	19,54	1,99

Ejemplo 7: revestimiento de estents de acuerdo con la invención

5 Se revistieron estents de una aleación de magnesio compuesta del 87,8 % en peso de magnesio, el 10,0 % en peso de disprosio, el 1,0 % en peso de neodimio, el 1,0 % en peso de cinc y el 0,2 % en peso de zirconio que estaban cortadas con láser, tratadas térmicamente y pulidas. El revestimiento por pulverización se realizó mediante el uso de una de las dos siguientes soluciones de pulverización

10 Composición de la solución de pulverización 1:

4,25 mg de rapamicina
 5,65 mg de Resomer RG 858S (poli (DL-lactida-co-glicolida), 85:15)
 1 ml de acetato de etilo
 0,05 mg de alfa tocoferol
 0,05 mg de palmitato de ascorbilo

Composición de la solución de pulverización 2:

0,97688 mg de paclitaxel
 8,79113 mg de Resomer RG 858S, Poli (DL-lactida-co-glicolida), 85:15
 1 ml de cloroformo

25 Los estents no expandidos limpiados se cuelgan horizontalmente sobre una delgada barra de metal (d= 0,2 mm), que está aplicada sobre el eje de rotación de la instalación de rotación y avance y que rota con 28 rpm. Los estents se aplican de tal manera que el lado interno de los estents no toca la barra y se pulverizan con una de las anteriores soluciones de pulverización de rapamicina. A continuación se secan durante una noche los estents en la campana. En caso necesario se puede repetir el proceso de revestimiento hasta que esté presente la carga de principio activo deseada sobre el estent. El revestimiento de principio activo aplicado en este caso se encontraba en 1,4 µg de rapamicina / mm² y 0,25 µg de paclitaxel / mm² de superficie del estent.

Ejemplo 8: estudio de experimentación animal

35 Se implantaron 16 estents producidos de acuerdo con los ejemplos 2, 3 y 7 en las arterias coronarias de 8 cerdos domésticos. Los estents tenían un diámetro de 3,0 mm y una longitud de 14 mm (longitud del globo de catéter 15 mm) y estaban producidos a partir de una aleación con la siguiente composición:

87,8 % en peso	de magnesio
10,0 % en peso	de disprosio
1,0 % en peso	de neodimio
1,0 % en peso	de cinc
0,2 % en peso	de zirconio

El momento de "seguimiento" elegido para los 8 animales era 4 semanas después de la implantación. Se ensayaron en total dos grupos, el primer grupo comprende estents no revestidos (BMS), el segundo grupo comprende estents revestidos con el polímero polilactida-co-glicolida (PLGA) y el principio activo paclitaxel.

5 Un día antes de la implantación de estent se administraron por vía oral a los cerdos una monodosis de clopidogrel (300 mg) y aspirina (250 mg). Se colocó, bajo anestesia general, quirúrgicamente un acceso a la arteria femoral y se administró una embolada de heparina sódica (10.000 UI). Un catéter de guía coronario 6F se introdujo a través de la arteria femoral en la aorta descendente. La angiografía coronaria se llevó a cabo mediante una inyección de agente de contraste no iónico a mano para obtener las circunstancias anatómicas para llevar a cabo el procedimiento.

10 Los estents se implantaron en la rama interventricular anterior (RIVA o en inglés LAD) y la rama circunfleja (RCX o en inglés LCx). La presión de dilatación del globo para implantar el estent se seleccionó de tal manera que se consiguió una relación de estent-globo a arteria de 1,2 a 1. Los cerdos tuvieron la posibilidad de recuperarse a continuación. Durante las 4 semanas de "seguimiento" se administraron por vía oral a los animales diariamente 15 100 mg de aspirina y 75 mg de clopidogrel por 30 g de peso corporal.

Después de 4 semanas de "seguimiento" se llevaron a cabo la angiografía de control y la tomografía de coherencia óptica (OCT).

20 En el marco del procedimiento de OCT se introdujo un alambre de guía de 0,014 pulgadas en la RIVA y en la RCX y a través de los estents implantados se llevó a la parte distal del vaso. A continuación se hizo avanzar un catéter OCT intravascular a través del alambre de guía hasta distalmente del estent. Se conectó la bomba de inyección para inyectar agente de contraste con una velocidad de 3,0 ml/s y, por tanto, para desplazar temporalmente la sangre. La longitud total de la lesión se reprodujo con ayuda de un medio auxiliar de retirada automático y 10 mm/s. Después 25 de las tomas se retiró el catéter de OCT y las imágenes se almacenaron. Entonces se eutanasiaron los animales y se explantaron las arterias coronarias.

Las arterias explantadas se fijaron por perfusión con una presión de 100 mmHg durante 1 h con el 7 % de formalina. Los estents se procesaron para la microscopía óptica. Las arterias se cortaron para la microscopía óptica en tres 30 trozos: segmentos de estent proximales, medios y distales. Estos segmentos se incluyeron en metil-metacrilato (Technovit 9100). De los segmentos de las arterias tratadas con estent se preparan mediante el uso de un microtomo rotacional cortes de 4-6 µm y se tiñen con hematoxilina y eosina.

En el marco del análisis se enumeran detalles del estudio tales como la posición del estent, la presión de dilatación y 35 el tiempo de dilatación así como todas las complicaciones durante la implantación.

Angioplastia coronaria cuantitativa (QCA)

Se llevó a cabo una QCA para el análisis de la reestenosis en estent. A este respecto se determinaron los siguientes 40 parámetros: diámetro del vaso antes y después de la implantación del estent, el diámetro de lumen mínimo (MLD) después de la implantación del estent y después del seguimiento y el diámetro de un segmento comparativo después del seguimiento. En este caso, el diámetro de lumen mínimo es el menor diámetro interno de vaso absoluto en la zona del segmento dilatado, promediado a partir de los dos planos de proyección ortogonales. La LLL (late 45 lumen loss, pérdida de lumen tardía) es una medida del estrechamiento del lumen mediante hiperplasia de la neoíntima. Se mide el diámetro del lumen directamente después de la intervención y 4 semanas después de la intervención, la diferencia de ambos se indica como LLL. La longitud del segmento estenosado o dilatado se controló y se calculó la estenosis porcentual.

Tomografía de coherencia óptica (OCT)

50 Las imágenes de la tomografía de coherencia óptica se evaluaron mediante la directriz pertinente (JACC, 2012). Se obtuvieron los siguientes parámetros: mala posición del estent, ocultación de los travesaños del estent, protrusión del tejido, la disección arterial, trombosis. El análisis cuantitativo de las imágenes de OCT comprende el diámetro de estent mínimo y máximo y la superficie del lumen. Se calcularon los siguientes parámetros: dilatación de estenosis 55 máxima (estenosis de área) y simetría de estent. Para el análisis cuantitativo se determinó el "peor" corte transversal por grupo de ensayo.

Calculo de la extensión de la estenosis (% de AS):

60 **% de AS= superficie de la íntima/superficie de estent = (superficie de estent – superficie del lumen)/superficie de estent**

Calculo de la simetría de estent:

65 **Simetría de estent = (diámetro de estent máximo – diámetro de estent mínimo)/ diámetro de estent máximo**

El depósito de fibrina, el grado de inflamación (intima y adventicia), hemorragias y necrosis se valoraron de forma análoga con respecto a directrices publicadas.

Histomorfometría

5 Se llevó a cabo la histomorfometría mediante medición de área asistida por ordenador. El lumen, la superficie de la membrana elástica interna y la membrana elástica externa y el espesor máximo de la neointima se midieron. Se calcularon la dilatación de la neointima y de la túnica media y la estenosis porcentual.

10 Resultados

La presión de dilatación que se aplicó se encontraba entre 12 y 18 atm. El inflado del globo duró 30 s. En general, la manipulación del estent y del globo fue excelente, se pudo registrar una capacidad de avance muy buena y una duración muy corta del desinflado.

15 Tabla 3: resultados de la angioplastia coronaria cuantitativa (QCA), están indicados los valores medios y las desviaciones típicas (DT) de los dos grupos de ensayo; MLD=diámetro luminal mínimo, RD=diámetro de un segmento comparativo, %DS=diámetro de estenosis porcentual, FUP=seguimiento (*follow up*), LLL=pérdida de lumen tardía

Grupo	Pre-MLD (mm)	Post-MLD (mm)	FUP-MLD (mm)	FUP-RD (mm)	FUP-%DS (%)	LLL (mm)
Estents no revestidos (BMS)	2,68	2,93	2,08	2,92	28,75	0,85
DT	0,11	0,07	0,53	0,20	16,79	0,47
PLGA-paclitaxel	2,65	2,97	2,43	3,01	19,50	0,53
DT	0,11	0,10	0,27	0,16	6,26	0,27

Tabla 4: análisis cualitativo de la tomografía de coherencia óptica (OCT) en función del estent implantado

Animal n.º	Arteria	Grupo	Mala posición de estent	Protrusión de tejido	Trombosis en estent	Dissección en estent	Dissección marginal	Endotelización
MEKO-1	LAD	BMS	0	0	0	0	0	completa
MEKO-1	LCx	BMS	0	0	0	0	0	con huecos
MEKO-2	LAD	BMS	0	0	0	0	0	completa
MEKO-2	LCx	BMS	0	0	0	0	0	completa
MEKO-3	LAD	BMS	0	0	0	0	0	completa
MEKO-3	LCx	BMS	0	0	0	0	0	completa
MEKO-4	LAD	BMS	0	0	0	0	0	completa
MEKO-4	LCx	BMS	0	0	0	0	0	completa
MEKO-5	LAD	PLGA-pacitaxel	0	0	0	0	0	con huecos
MEKO-5	LCx	PLGA-pacitaxel	0	0	0	0	0	con huecos
MEKO-6	LAD	PLGA-pacitaxel	1	0	0	0	0	con huecos
MEKO-6	LCx	PLGA-pacitaxel	1	0	0	0	0	con huecos
MEKO-7	LAD	PLGA-pacitaxel	1	0	0	0	0	completa
MEKO-7	LCx	PLGA-pacitaxel	0	0	0	0	0	con huecos
MEKO-8	LAD	PLGA-pacitaxel	1	0	0	0	0	con huecos
MEKO-8	LCx	PLGA-pacitaxel	1	0	0	0	0	con huecos

En las tablas 3 y 4 se puede ver que, por un lado, en caso del uso de un estent de acuerdo con la invención no apareció ninguna de las complicaciones ensayadas y, por otro lado, que una endotelización después de 4 semanas casi siempre había finalizado por completo, lo que significaba que el mayor riesgo de la trombosis en estent debido a endotelización todavía no finalizada o a reacciones inflamatorias ya no está presente. Se obtuvieron resultados comparables también con estents de una aleación de magnesio que contenía europio en lugar de neodimio.

Tabla 5: otros resultados del análisis cualitativo de la tomografía de coherencia óptica (OCT), están indicados los valores medios y las desviaciones típicas (SD) de los dos grupos de ensayo.

Tipo	Diámetro de estent mín. (mm)	Diámetro de estent máx. (mm)	Superficie de estent (mm ²)	Superficie de lumen (mm ²)	% de AS (%)	Simetría de estent
Estents no revestidos (BMS)	2,54	2,72	7,58	5,08	34,0	0,07
DT	0,34	0,35	1,80	1,69	13,2	0,02
PLGA-paclitaxel	2,46	2,97	9,16	7,10	22,4	0,17
DT	0,59	0,29	1,39	1,77	13,8	0,18

Ejemplo 9: revestimiento de estents de acuerdo con la invención

Se revistieron estents de una aleación de magnesio compuesta del 87,8 % en peso de magnesio, el 10,0 % en peso de disprosio, el 1,0 % en peso de europio, el 1,0 % en peso de cinc y el 0,2 % en peso de zirconio que estaban cortados con láser, tratados térmicamente y pulidos. El revestimiento por pulverización se realizó mediante el uso de la siguiente solución de pulverización

Composición de la solución de pulverización:

- 0,97688 mg de paclitaxel
- 8,79113 mg de Resomer RG 858S, poli (DL-lactida-co-glicolida), 85:15
- 1 ml de cloroformo

Los estents no expandidos limpiados se cuelgan horizontalmente sobre una delgada barra de metal (d= 0,2 mm), que está aplicada sobre el eje de rotación de la instalación de rotación y avance y que rota con 28 rpm. Los estents se aplican de tal manera que el lado interno del estent no toca la barra y se pulverizan con la anterior solución de pulverización. A continuación se secan durante una noche los estents en la campana. El revestimiento de principio activo aplicado se encontraba en alrededor de 0,3 µg de paclitaxel / mm² de superficie del estent.

Ejemplo 10: revestimiento de un estent de acuerdo con la invención con un sistema bicapa

Solución de revestimiento 1: 176 mg de polietersulfona se pesaron y se rellenaron con cloroformo a 20 g (solución al 0,88 %)

Solución de revestimiento 2: una solución al 35 % de rapamicina y PLGA (0,8 %) en cloroformo

En este caso se reviste el estent compuesto de la aleación de magnesio L22 (ejemplo 1). Los estents no expandidos limpiados se cuelgan horizontalmente sobre una delgada barra de metal que está aplicada sobre el eje de rotación de la instalación de rotación y avance y que rota con 28 rpm. Los estents se aplican de tal manera que el lado interno del estent no toca la barra y se pulverizan la solución de revestimiento 1. A continuación se seca durante una noche a temperatura ambiente.

Después del secado de la primera capa se aplica otra capa mediante inmersión en la solución de revestimiento 2. Después se seca el estent durante 4 h en la estufa de secado a 30 °C.

Ejemplo 11:

Un estent de acuerdo con la invención compuesto de:

- 88,9 % en peso de magnesio
- 8,0 % en peso de disprosio
- 1,4 % en peso de neodimio
- 1,2 % en peso de cinc
- 0,2 % en peso de zirconio

se limpió y, tal como ya se ha descrito, se fijó en un dispositivo de pulverización. Entonces, el estent se reviste en el procedimiento de pulverización a intervalos con una solución de poli-ε-caprolactona en cloruro de metileno.

Ejemplo 12: revestimiento de un estent de acuerdo con la invención en el lado luminal y abluminal con dos polilactidas que se degradan con diferente rapidez (PLGA 75/25 y PLGA 50/50)

5 Un estent de acuerdo con el ejemplo 11 se cuelga horizontalmente sobre una delgada barra de metal ($d= 0,2$ mm), que está aplicada sobre el eje de rotación de la instalación de rotación y avance, de tal manera que el lado interno del estent no toca la barra. Mientras que se hace rotar lentamente alrededor de su eje longitudinal, en la superficie abluminal del estent se aplica la polilactida degradable más lentamente (PLGA 75/25) disuelta en cloroformo sobre los travesaños del estent en un procedimiento continuo de pipeteado. El secado se realiza en una ligera corriente de aire a temperatura ambiente.

10 Ahora, el estent revestido de forma abluminal se reviste desde el lado luminal con el polímero degradable más rápidamente (PLGA 50/50 / solución de 145,2 mg de polilactida en 20 g de cloroformo). Para esto se pintan los estents a lo largo de los travesaños con la solución de polímero mediante un pincel. A continuación se secan de nuevo a temperatura ambiente en una ligera corriente de aire.

15

Reivindicaciones

- 5 1. Estent de una aleación de magnesio biológicamente degradable que, con respecto al peso total de la aleación, contiene los siguientes constituyentes:
- | | | | |
|--------------------------------|---|----------------|----------------------------|
| 5,0 % en peso | - | 25,5 % en peso | de disprosio |
| 0,01 % en peso | - | 5% en peso | de neodimio y/o de europio |
| 0,1 % en peso | - | 3,0 % en peso | de cinc |
| 0,1 % en peso | - | 2,0 % en peso | de zirconio |
| resto hasta □□□100,0 % en peso | | | de magnesio, |
- presentando el estent un revestimiento polimérico.
- 10 2. Estent de acuerdo con la reivindicación 1, conteniendo la aleación
- | | | | |
|---------------|---|---------------|----------|
| 0,1 % en peso | - | 2,0 % en peso | de cinc. |
|---------------|---|---------------|----------|
3. Estent de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, conteniendo la aleación
- | | | | |
|---------------|---|---------------|--------------|
| 0,1 % en peso | - | 0,3 % en peso | de zirconio. |
|---------------|---|---------------|--------------|
- 15 4. Estent de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 3, conteniendo la aleación impurezas.
5. Estent de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 4, comprendiendo la aleación además:
- 1 ppm - 0,3 % en peso de impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal y no metales.
- 20 6. Estent de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 5, no conteniendo la aleación ni itrio ni gadolinio.
7. Estent de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 6, conteniendo la aleación en total no más del 0,1 % en peso de los elementos terbio, holmio, erbio, tulio, iterbio y lutecio.
- 25 8. Estent de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 5 o 7, estando compuesta la aleación de:
- | | | | |
|----------------|---|----------------|--|
| 80,7 % en peso | - | 94,7 % en peso | de magnesio |
| 5,0 % en peso | - | 15,0 % en peso | de disprosio |
| 0,1 % en peso | - | 2,0 % en peso | de neodimio |
| 0,1 % en peso | - | 2,0 % en peso | de cinc |
| 0,1 % en peso | - | 0,3 % en peso | de impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal y no metales |
- y no conteniendo la aleación ni itrio ni gadolinio.
- 30 9. Estent de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5 o 7, estando compuesta la aleación de:
- | | | | |
|----------------|---|----------------|---|
| 82,4 % en peso | - | 94,7 % en peso | de magnesio |
| 5,0 % en peso | - | 15 % en peso | de disprosio |
| 0,1 % en peso | - | 2,0 % en peso | de neodimio |
| 0,1 % en peso | - | 0,3 % en peso | de zirconio |
| 0,1 % en peso | - | 0,3 % en peso | de otros metales, sales de metal y no metales |
- y no conteniendo la aleación ni itrio ni gadolinio.
- 35 10. Estent de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 7, estando compuesta la aleación de:
- | | | | |
|----------------|---|----------------|--|
| 80,4 % en peso | - | 94,6 % en peso | de magnesio |
| 5,0 % en peso | - | 15,0 % en peso | de disprosio |
| 0,1 % en peso | - | 2,0 % en peso | de neodimio y/o de europio |
| 0,1 % en peso | - | 2,0 % en peso | de cinc |
| 0,1 % en peso | - | 0,3 % en peso | de zirconio |
| 0,1 % en peso | - | 0,3 % en peso | de impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal y no metales |
- y no conteniendo la aleación ni itrio ni gadolinio.

11. Estent de acuerdo con la reivindicación 10, estando compuesta la aleación de:

79,7 % en peso	-	94,6 % en peso	de magnesio
5,0 % en peso	-	15,0 % en peso	de disprosio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de neodimio
0,1 % en peso	-	2,0 % en peso	de cinc
0,1 % en peso	-	0,3 % en peso	de zirconio
0,1 % en peso	-	1,0 % en peso	de impurezas tales como, por ejemplo, otros metales, sales de metal y no metales

y no conteniendo la aleación ni itrio ni gadolinio.

5
12. Estent de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 11, comprendiendo el revestimiento polimérico una o varias sustancias del siguiente grupo: polivinilpirrolidona, glicerina, polihidroxietil-metacrilato, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, polidioxanona, policaprolactona, poligluconato, copolímero de poli(ácido láctico)-poli(óxido de etileno), celulosa modificada, poli(hidroxibutirato), poliaminoácidos, poli(ésteres de fosfato), polivalerolactona, poli-ε-decalactona, poli(ácido lactónico), poli(ácido glicólico) polilactida, poliglicolida, copolímeros de las polilactidas y poliglicolidas, poli-ε-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), polihidroxibutiratos, polihidrovaleratos, polihidroxibutirato-co-valerato, poli(1,4-dioxan-2,3-diona), poli(1,3-dioxan-2-ona), poli-paradioxanona, polianhídridos, anhídridos de poli(ácido maleico), polihidroximetacrilatos, fibrina, policianoacrilatos, policaprolactonadimetilacrilatos, poli-b-ácido maleico, policaprolactonabutilacrilatos, polímeros de multibloques de oligocaprolactondioles y oligodioxanondioles, polímeros de multibloques de poliéster de PEG y polibutilentereftalato, polipivotolactonas, trimetilcarbonatos de ácido poliglicólico policaprolactonglicolida, poli(g-etilglutamato), poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol A-iminocarbonato), polioctoésteres, trimetilcarbonatos de ácido poliglicólico, politrimetilcarbonatos poliiminocarbonatos, poli(N-vinil)pirrolidona, polivinilalcoholes, poliésteramidas, poliésteres glicolados, polifosfoésteres, polifosfazenos, poli(p-carboxifenoxi)propano], poli(ácido hidroxipentanoico), polianhídridos, poli(óxido de etileno-óxido de propileno), poliuretanos blandos, poliuretanos con restos de aminoácido en la estructura, poliésteres tales como el poli(óxido de etileno), polialquinoxalatos, polioctoésteres así como sus copolímeros, lípidos, ceras, aceites, ácidos grasos poliinsaturados, ácido eicosapentaenoico, ácido timnodónico, ácido docosahexaenoico, ácido araquidónico, ácido linoléico, ácido α-linolénico, ácido γ-linolénico, carragenanos, fibrinógeno, agar-agar, almidón, colágeno, polímeros basados en proteína, poliaminoácidos, poliaminoácidos sintéticos, zeína, polihidroxialcanoatos, ácido pectínico, ácido actínico, carboximetilsulfato, albúmina, ácido hialurónico, quitosano y sus derivados, heparansulfatos y sus derivados, heparina, condroitinsulfato, dextrano, β-ciclodextrinas, copolímeros con PEG y polipropilenglicol, goma arábica, guar, gelatinas, colágeno, colágeno-N-hidroxisuccinimida, lípidos, fosfolípidos, poli(ácido acrílico), poliácrilatos, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poliacrilamida, poliacrilonitrilos, poliamidas, polieteramidas, polietilenaamina, poliimida, policarbonatos, policarboureтанos, polivinilcetonas, polivinilhalogenuros, polivinilidenhalogenuros, poliviniléteres, poliisobutileno, compuestos polivinilaromáticos, polivinilésteres, polivinilpirrolidona, polioximetileno, óxido de politetrametileno, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, polieteruretanos, silicona-polieteruretanos, silicona-poliuretanos, silicona-policarbonato-uretanos, elastómeros de poliolefina, poliisobutilenos, fluorosiliconas, carboximetilquitosano, poliarieteretercetonas, polieteretercetonas, polietilentereftalato, polivaleratos, carboximetilcelulosa, celulosa, rayón, triacetato de rayón, nitrato de celulosa, acetato de celulosa, hidroxietilcelulosa, butirato de celulosa, acetatobutirato de celulosa, copolímeros de etilvinilacetato, polisulfonas, resinas epoxi, resinas ABS, gomas EPDM, siliconas tales como polisiloxanos, polidimetilsiloxanos, polivinilhalógenos, éter de celulosa, triacetato de celulosa, goma laca, poli-paraxilileno y copolímeros de los polímeros que se han mencionado anteriormente.

13. Estent de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 12, no presentando el revestimiento polimérico microporos, orificios, aberturas o canales.

14. Estent de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 13, encontrándose en o sobre el revestimiento polimérico al menos un principio activo antiinflamatorio, antiproliferativo, antiangiogénico, antirreestenótico (antirreestenosis), antineoplásico, antimigración y/o antitrombogénico.

15. Estent de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 14, tratándose en el caso del estent de un estent para vasos sanguíneos, vías urinarias, vías respiratorias, vías biliares o para el tracto digestivo.

Figura 1



Figura 2

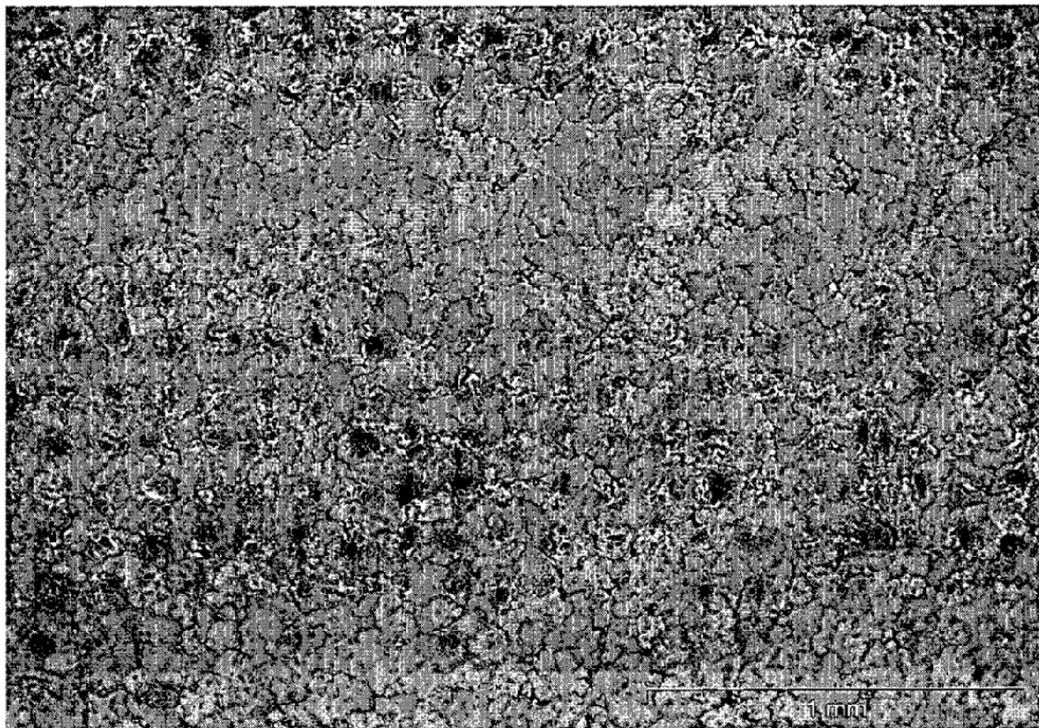


Figura 3

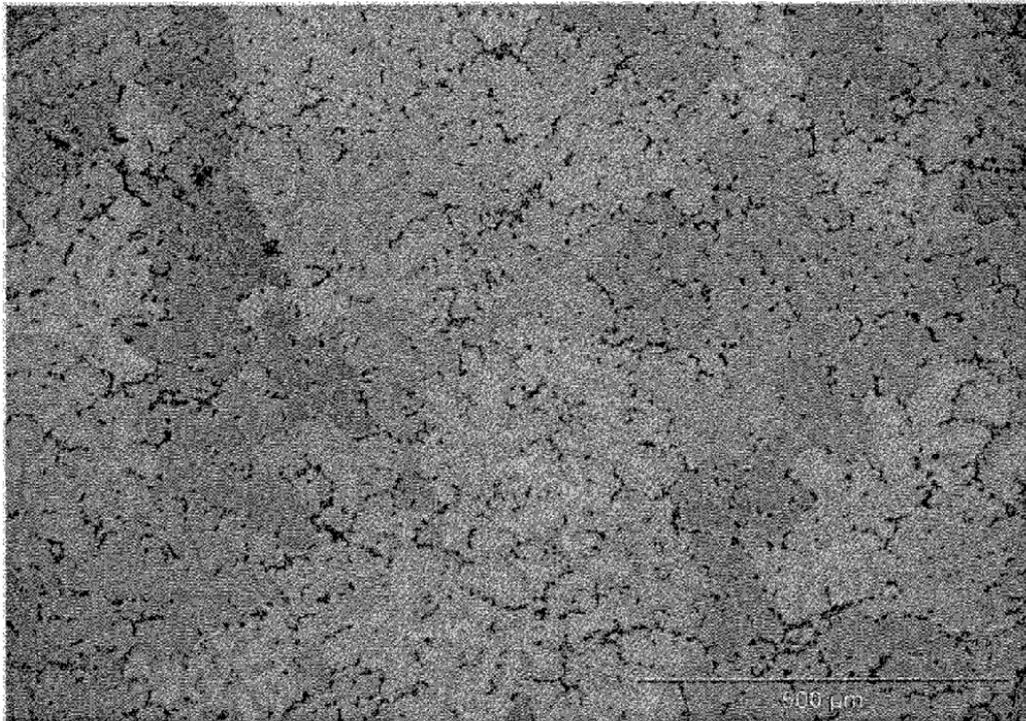


Figura 4

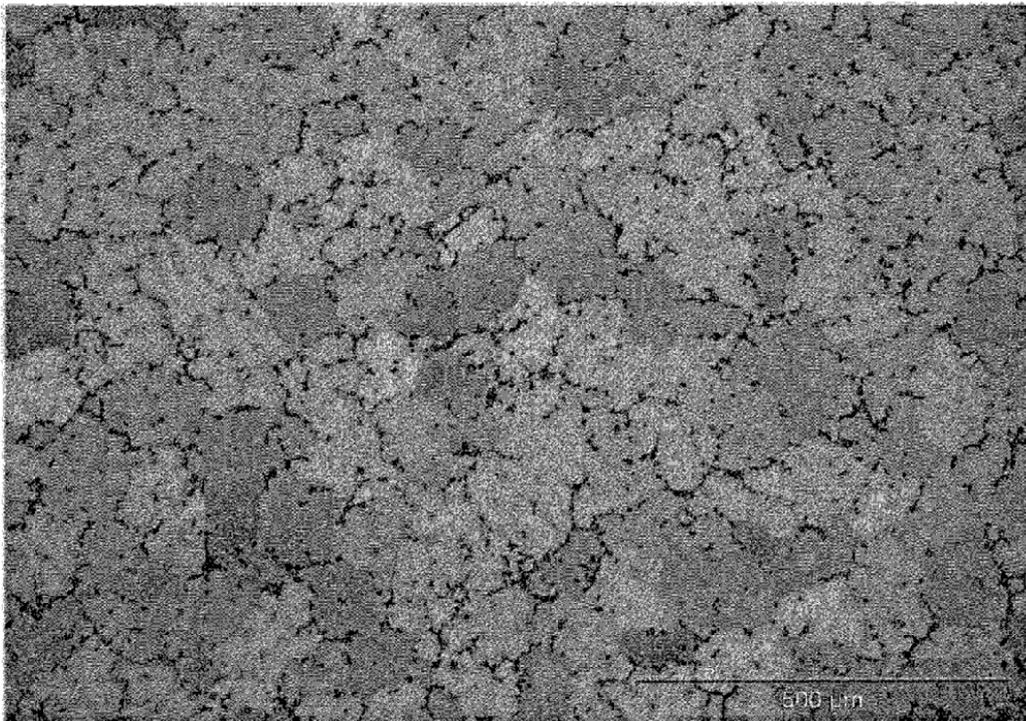


Figura 5



Figura 6 A

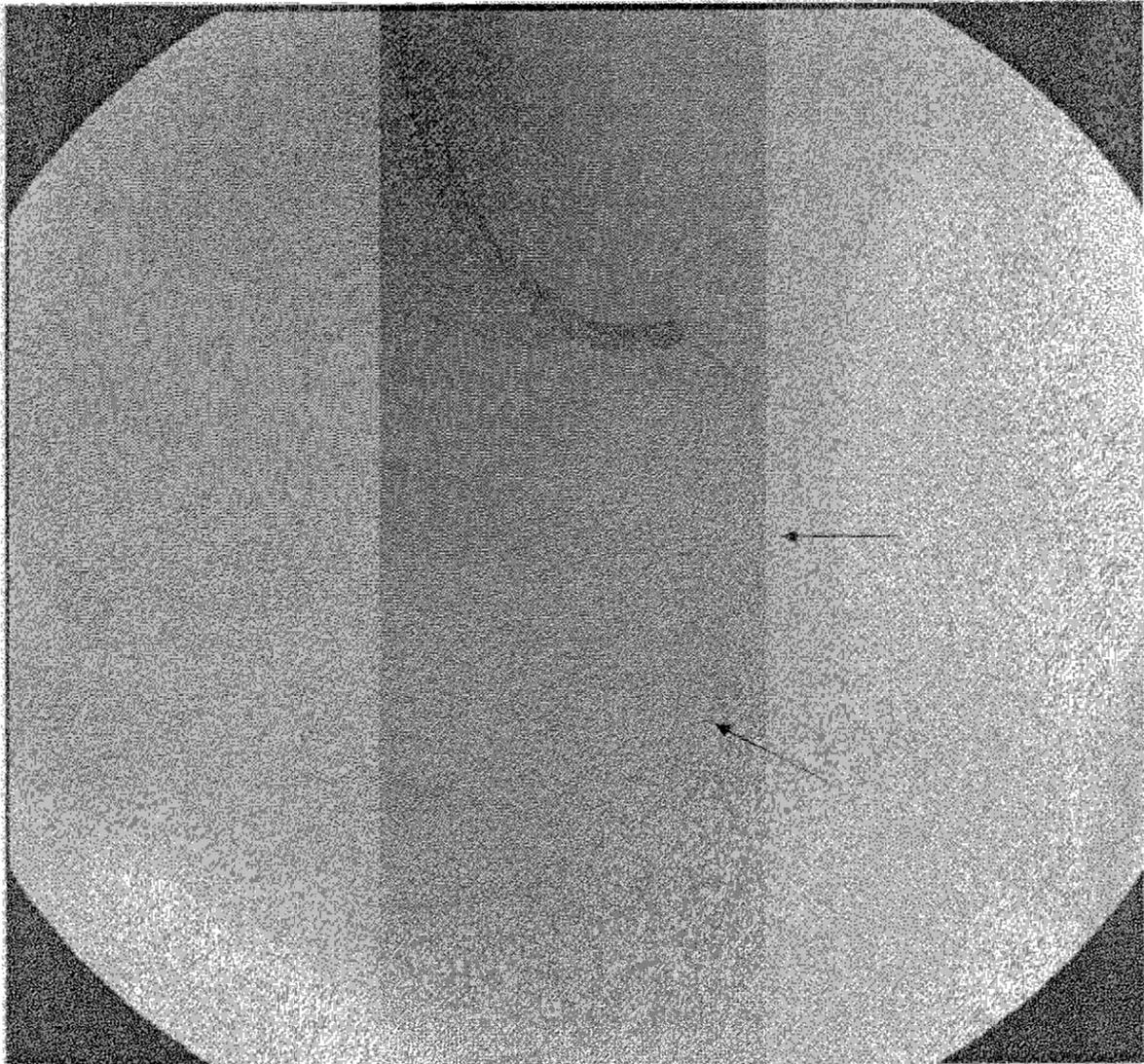


Figura 6 B

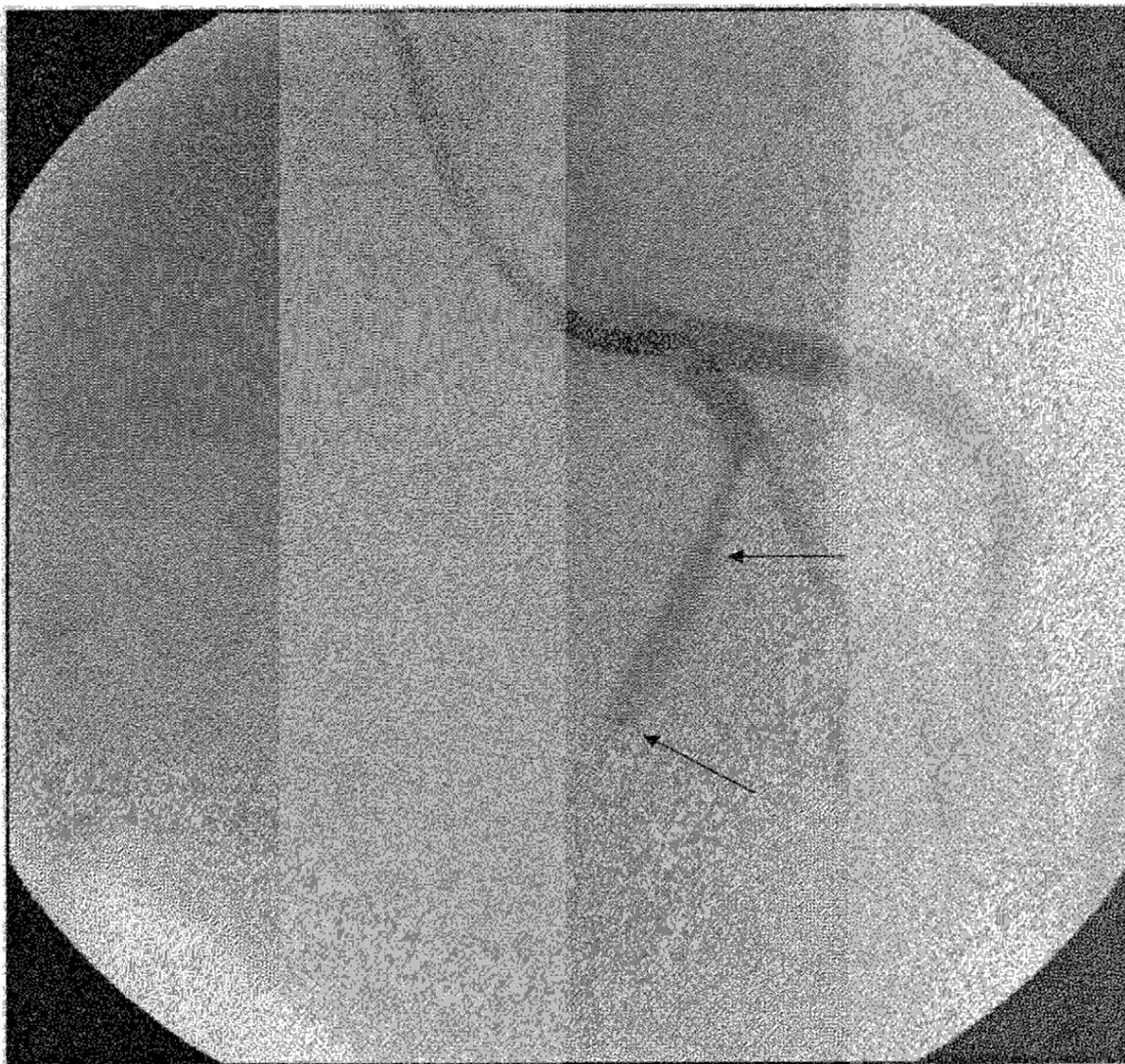


Figura 6 C

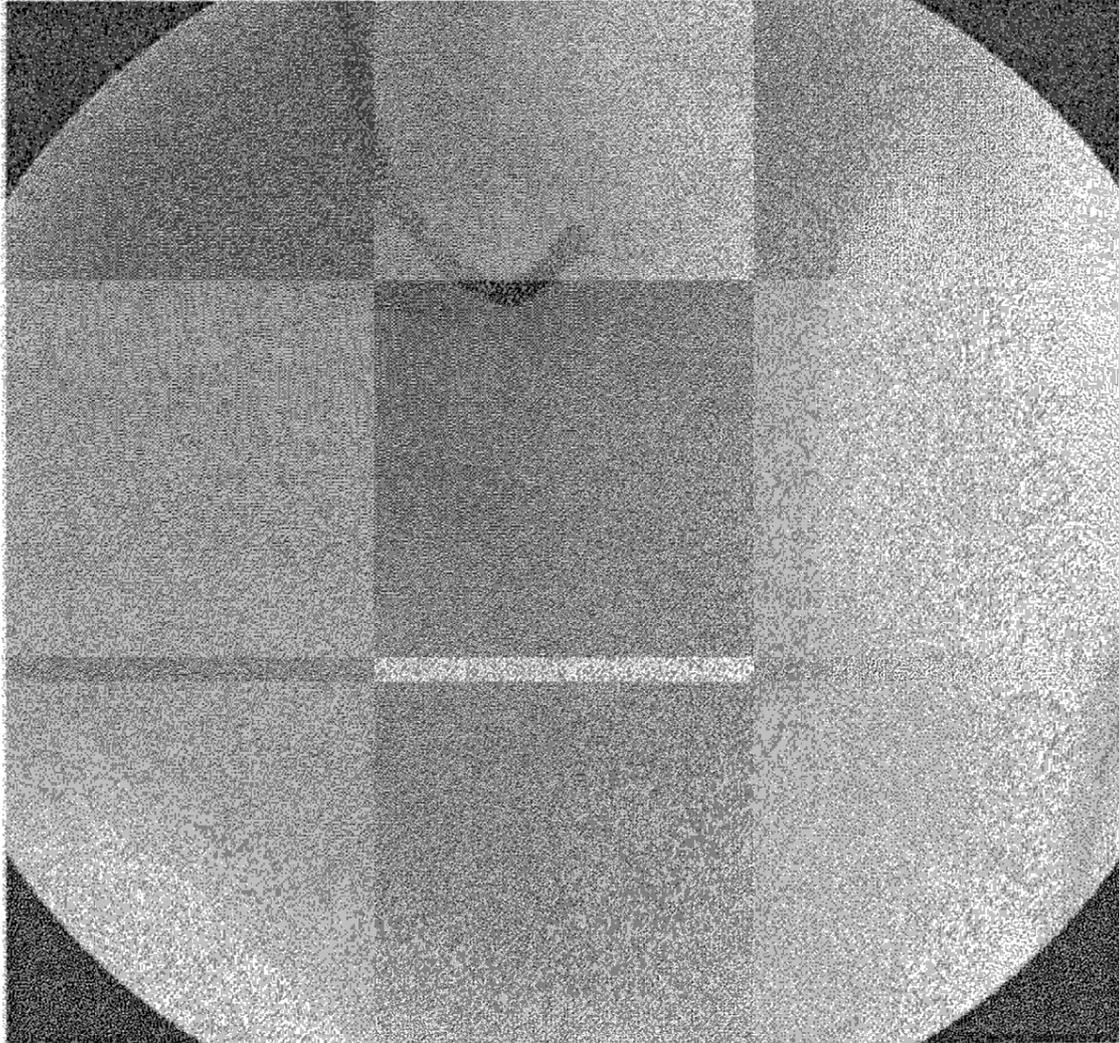


Figura 6 D

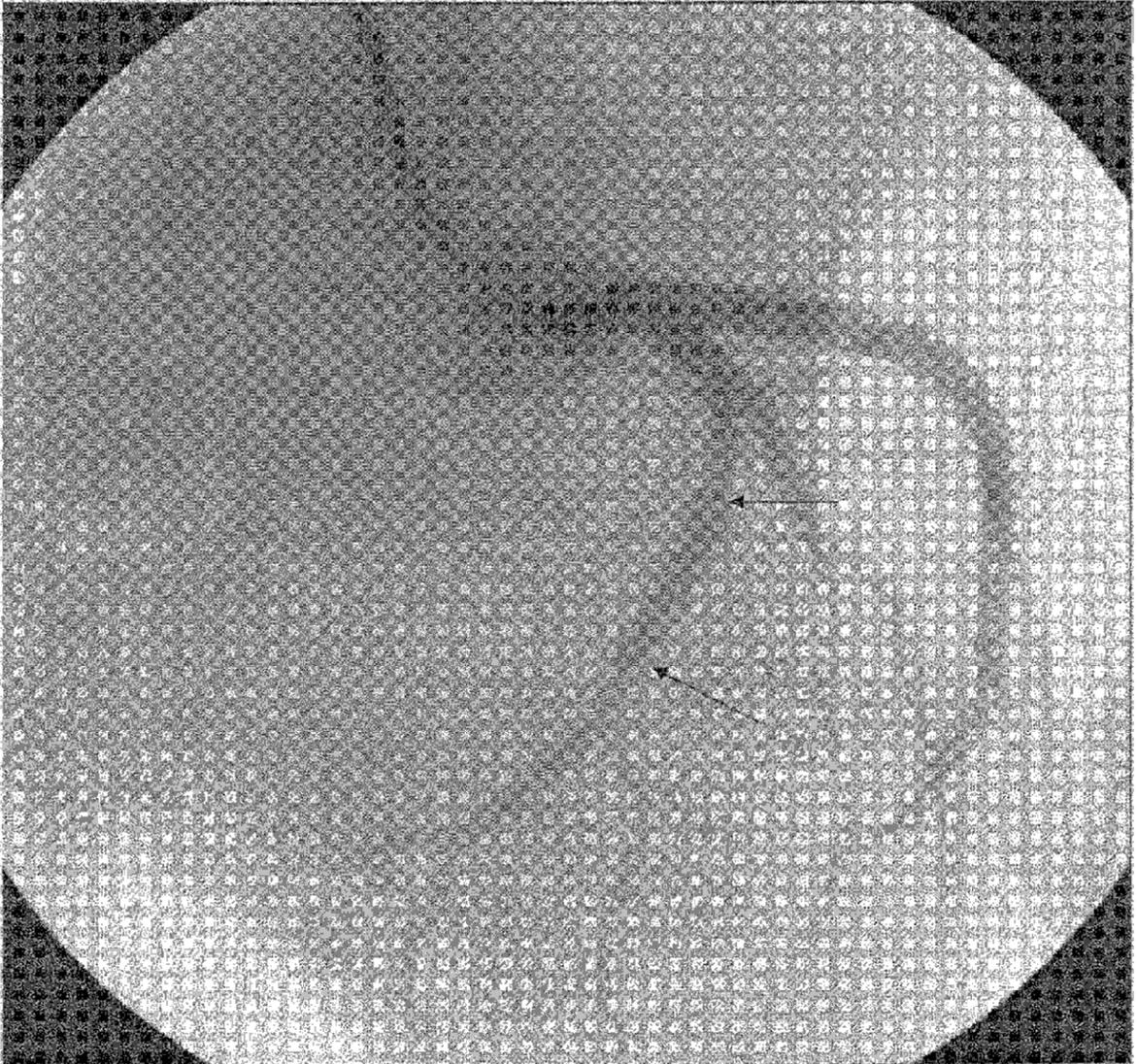


Figura 7

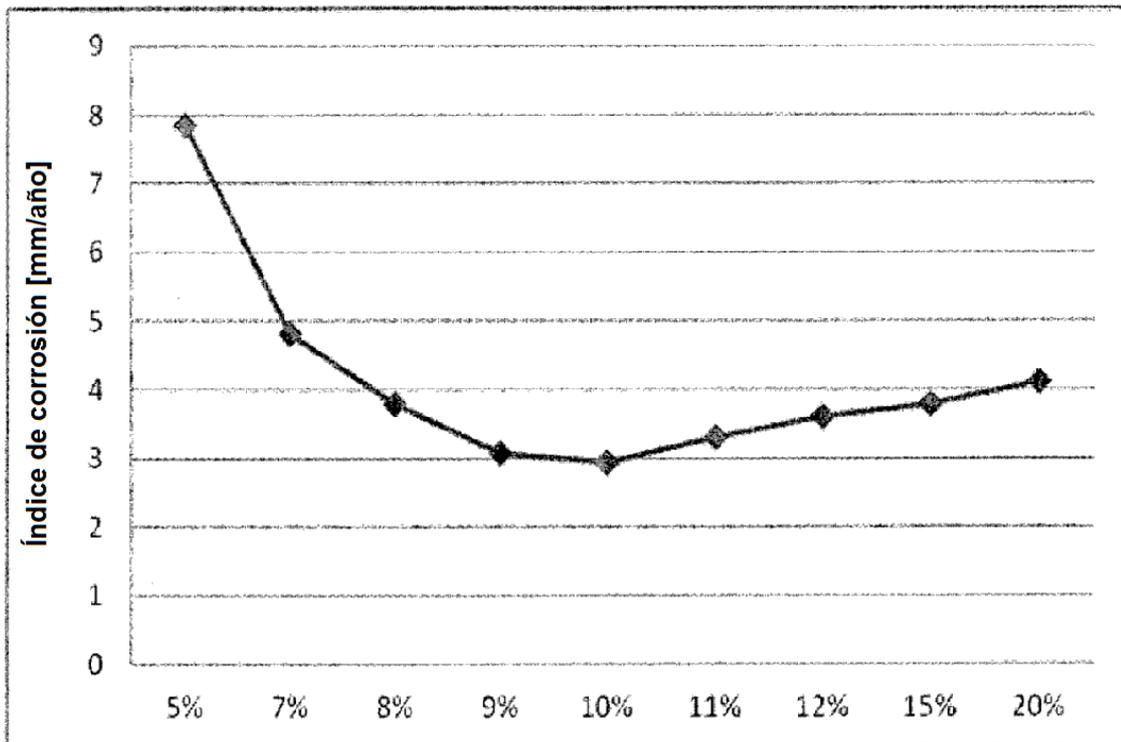


Figura 8

