

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 855**

51 Int. Cl.:

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 28/00 (2006.01)

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2006 PCT/DE2006/000766**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2006 WO06116989**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2006 E 06742306 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 1881853**

54 Título: **Recubrimiento de endoprótesis cubriendo la totalidad de la superficie**

30 Prioridad:

05.05.2005 DE 102005021622
06.06.2005 US 687340 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2017

73 Titular/es:

HEMOTEQ AG (100.0%)
Adenauerstrasse 15
52146 Würselen, DE

72 Inventor/es:

HORRES, ROLAND;
HOFFMANN, MICHAEL;
HOFFMANN, ERIKA;
LINSSEN, MARITA;
CASPERS, ROGER y
STYRNIK, MICHAELA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 608 855 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).

Recubrimiento de endoprótesis cubriendo la totalidad de la superficie**Descripción**

- 5 La presente invención se refiere a métodos para el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de endoprótesis rejadas o reticuladas, en donde primeramente se aplica por encima de la endoprótesis una capa fina recubriendo la superficie material de la endoprótesis, es decir los puntales formando una reja o un retículo, y en un segundo paso de recubrimiento, se efectúa un recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie respectivamente un recubrimiento continuo de la endoprótesis, en donde dicho recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie respectivamente continuo recubre los puntales así como los intersticios entre los distintos puntales.
- 10
- Alteraciones patológicas dentro de y en cualquier conducto del cuerpo pueden llevar a constricciones e incluso a una obstrucción total. Al lado de la trombosis aguda, la arteriosclerosis es frecuentemente la causa de un infarto de miocardio respectivamente de una apoplejía.
- 15
- Es otro peligro frecuente en cuanto a los pasajes del cuerpo el crecimiento de tumores malignos y benignos. Tiene lugar la proliferación del tumor dentro de y en los órganos huecos y así la obstaculización respectivamente la obstrucción en los vías del cuerpo a causa de una división celular rápida y no controlada. Vale mencionar como ejemplos el cáncer de esófago, el cáncer de colon, el cáncer de pulmón, el cáncer de riñón, obstrucciones de los vías biliares, del páncreas y de la uretra.
- 20
- A lo largo de las dos últimas décadas, se comprobó el stent como terapia apropiada con efecto local para tratar la constricción de vasos sanguíneos. Trás la dilatación del sitio afectado mediante un catéter-balón o incluso trás la eliminación de la constricción, se coloca el stent en el sitio afectado donde, en estado expandido, empuja la pared vascular hacia afuera de tal modo que el diámetro vascular nativo del vaso afectado sea recuperado, y el stent hay que mantener abierto lo mismo.
- 25
- En particular en el caso de stents que entran en contacto con la sangre, los mismos causan como material extraño la formación de restenosis. Esfuerzos para desarrollar los stents hacia una biocomptabilidad mejorada del material del stent, una mayor flexibilidad y simultáneamente una fatiga del material reduciéndose y una reducción de la superficie extraña deberían minimizar aún más el riesgo de la tasa de restenosis inducida por stents.
- 30
- Al lado de las condiciones básicas mencionadas en cuanto al cuerpo del stent, se comprobó hasta ahora como desarrollo más prometedor el recubrimiento de la superficie del stent con materiales biocompatibles, biodegradables o bioestables que actúan como vehículo del agente activo con efecto anti-restenótico. Lo mismo hay que parar el proceso favoreciendo la restenosis mediante una liberación adaptada a los requisitos desde el punto de vista del tiempo y de la concentración. En este contexto, no sólo el stent de por sí, sino igualmente el material de recubrimiento, la cualidad del recubrimiento y los agentes activos tienen que cumplir con altos requisitos.
- 35
- Se aprovecha del mismo cuerpo básico para impedir respectivamente para dificultar por ejemplo constricciones a causa del crecimiento tumoral en el esófago o en la *trachea bronchiale*. Al contrario al stent vascular contra la arteriosclerosis, dichos stents disponen de una envuelta polímera envolviendo el cuerpo del stent que hay que impedir o por lo menos desacelerar como barrera mecánica el nuevo crecimiento del tumor a través de los intersticios hacia adentro del lumen.
- 40
- Todos los materiales extraños empleados en las cavidades del cuerpo comparten el hecho de que garantizan una flexibilidad, no limitada a ser posible, de la movilidad fisiológicamente necesaria regular del órgano diana al eliminar o retardar simultáneamente disfunciones locales del estado normal del conducto. Dicha flexibilidad se determina por el material y el diseño del cuerpo hueco y llevó a un cuerpo hueco teniendo un revestimiento de la pared vascular relativo pequeño y una estructura con gran mallas respectivamente reticulada.
- 45
- Según la sintomatología y el sitio de aplicación, hay que tener en cuenta distintos requisitos a las propiedades del implante. Así, resultan prerequisites distintos para una endoprótesis que se aplica en una arteria que como por ejemplo para una endoprótesis que se aplica en el esófago. Sin embargo, mientras que el stent vascular recubierto o no recubierto hay que tener la menor superficie extraña posible para impedir la restenosis inducida por el stent, un stent sólo puede representar una barrera en el tratamiento de tumores si puede recubrir completamente el área afectado. Esto sólo es posible cuando los gran intersticios típicos para el stent quedan continuos y pueden inhibir el crecimiento del tumor. Esto se logra por una capa polímera que rodea la endoprótesis.
- 50
- 55
- Sin embargo, mientras que el stent vascular hay que tener una superficie hemocompatible, es obligatoriamente necesario, por ejemplo para un stent esofágico que el stent, a pesar de la capa, está colocado tan firmemente que no se deslice hacia adentro del estómago por el peristaltismo de la deglución. Además, el material de la endoprótesis y de la capa polímera tienen que ser insensibles al ácido gástrico (reflujo, vómito).
- 60
- 65 Es evidente que el stent que hay que colocarse en la tráquea, no debe dificultar la respiración y la capa polímera no

debe interferir con la evacuación de mucilago y secreción. También tiene que resistir a las presiones y las velocidades del aire que se forman al estornudar o incluso al toser. Para los canales renales, el úreter o los canales biliares por ejemplo, se aplican sin embargo prerequisites distintos ajustados a dicho ambiente.

5 En este contexto, en el caso dado y según el sitio de aplicación, también hay que diferenciar entre la estructura de la superficie del lado exterior y la del lado interior vuelto hacia el lumen de un tal producto medicinal.

10 Ya que el stent envuelto en polímeros hay que cumplir con su función ajustada al sitio y en el caso ideal, hay que garantizar respectivamente apoyar, pero no influenciar negativamente o incluso interferir con, la función regular del órgano diana, se elaboraron hasta ahora distintos conceptos que permiten aplicar en un stent una capa polímera.

Sin embargo, todavía no se ha establecido la aplicación de stents en el área no vascular.

15 Por consiguiente, la patente US 5876448 (WO 93/22986) describe un stent esofágico autoexpandible, sobre cuyo área central se pone una manga de silicona y lo mismo comprime dicho área de tal modo que el stent tenga un diámetro menor que en los áreas terminales proximal y distal sin manga. No están envueltos los extremos proximal y distal para posibilitar una mejor fijación en las paredes de la cavidad mediante dichos puntales expuestos del stent. Por lo tanto, no se comprobó eficaz dicho stent, ya que ocurren problemas a causa del estrechamiento del cuerpo del stent, por ejemplo, al vomitar, las fuerzas sobre el stent se incrementan de tal modo que el stent se mueva y hiera la pared del esófago por los extremos expuestos del stent.

20 Además, se puede desgarrar respectivamente desprender la manga de silicona bajo dichas circunstancias, se pueden depositar mucilago o nanopartículas entre la pared vascular y el recubrimiento de silicona lo que lleva a que, al lado del riesgo de una inflamación, sean posibles distintos escenarios particularmente negativos para el paciente.

25 La patente WO 2005/ 030086 describe un método para el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie con una capa de poliuretano de stents que también son autoexpandibles, en lo cual tras el primer recubrimiento por pulverización del stent con un polímero, se aplica desde el interior dicho polímero como lámina en los struts mediante un balón u otro molde hueco apropiado. En este contexto, se efectúa el recubrimiento cubriendo el stent integral desde el lado del lumen para que los puntales del stent en el lado exterior puedan proseguir fijar el stent en la pared vascular. El calentamiento consecutivo del sistema por encima de la temperatura de reblandecimiento hay que unir el poliuretano al stent. En este contexto, surgen problemas ya que la capa polímera no se une cuantitativamente al stent recubierto y por consiguiente, no queda duraderamente sobre el stent bajo las condiciones determinadas. También se pueden formar por el calentamiento pequeños agujeros que eventualmente se incrementan en caso de una implantación y que, al fin y al cabo, pueden llevar al desprendimiento del material de recubrimiento e incluso a la delocalización del stent integral.

30 Además, el calentamiento por encima del punto de reblandecimiento del polímero puede llevar a que, por un lado, el recubrimiento por pulverización se efectúa en el lado exterior de los struts del stent y que, por otro lado, se efectúa la adhesión del revestimiento polímero no sólo al stent, sino también al balón que consta también de un polímero. Así, al retirar el balón, se afecta el recubrimiento en el interior que se desprende por lo menos parcialmente del stent al retirar el balón. Por consiguiente, se pueden depositar entre el revestimiento desprendiéndose y la pared interior alimentos respectivamente mucilago que desprenden(n) progresivamente el recubrimiento del stent, pero que, sobre todo, dificulta(n) el pasaje regular. El material que se desprende sobresale hacia adentro del vaso y lleva adicionalmente a irritaciones, náusea o tos lo que favorece la defijación del stent integral.

35 Representan áreas problemáticas para el recubrimiento en particular los extremos del stent ya que a menudo se forman los primeros agujeros en dicho área porque, en caso de un movimiento, los extremos de los puntales del stent perforan a través de la capa recubriéndolos. En este contexto, al lado de la lesión de la pared vascular así posible, también se facilita el desprendimiento ulterior del recubrimiento.

40 La patente US 5951599 es un ejemplo para un stent parcialmente recubierto con un recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie. El stent descrito aquí hay que emplearse para tratar aneurismas en vasos sanguíneos. Se producen aneurismas por un ensanchamiento patológico de la pared vascular en lo cual se acumula y se coagula la sangre mientras que lo mismo está exteniéndose progresivamente. Al lado del peligro de trombosis incrementándose, esto lleva finalmente a la ruptura vascular. La patente US 5951599 intenta resolver dicho problema por rellenar los intersticios libres de un stent vascular con un retículo polímero de pequeñas mallas que se coloca en el vaso sanguíneo por encima del ensanchamiento y que recubre el aneurisma de tal modo que estanque el flujo sanguíneo en el ensanchamiento. A consecuencia del movimiento ausente se forma adentro un trombo sólido lo que para la ampliación del aneurisma. Además, el revestimiento polímero hay que evitar que se transporten el coágulo de sangre o partes del coágulo hacia adentro de la circulación sanguínea y pueden causar un infarto en otro sitio. Aquí también, surgen problemas correspondientes a causa de la mala adhesión, lo que priva el stent de su función y así, lleva a un mayor riesgo para el paciente. Hoy en día, todavía se tratan aneurismas por un relleno con alambre metálico ("coils") que paran así el flujo sanguíneo dentro del ensanchamiento.

65

Por consiguiente, el objeto de la presente invención consiste en disponer un implante que evite las desventajas descritas y en disponer un método de producción óptimo para tales implantes.

5 Dicho objeto se resuelve por el aprendizaje técnico de las reivindicaciones independientes de la presente invención. Otros modos de realización ventajosos de la invención resultan de las reivindicaciones dependientes, de la descripción así como de los ejemplos.

10 Se encontró que se pueden resolver los problemas según el estado del arte anterior por el hecho de que se aplica una primera capa inferior por encima de los puntales de la endoprótesis que no recubre los intersticios entre los puntales respectivamente en la superficie de la endoprótesis y se aplica a continuación la capa que recubre los intersticios en la superficie respectivamente entre los distintos puntales de la endoprótesis y así se genera una estructura tubular por lo menos parcialmente cubriendo la totalidad de la superficie a partir de la estructura rejada respectivamente reticulada de la endoprótesis, en donde en los sitios de contacto de las dos capas polímeras alrededor de los distintos puntales de la endoprótesis, se unen las dos capas en una unidad que ya no es disociada.

15 Así, se emplean para el recubrimiento prótesis para conductos del cuerpo que, en general se denominan aquí también "vasos", como por ejemplo arterias, venas, el esófago, canales biliares, canales renales, la tráquea, canales en los bronquios, segmentos del intestino delgado, el intestino grueso u otros conductos del cuerpo aproximadamente tubular, en donde dichas endoprótesis tienen una estructura rejada o reticulada como por ejemplo un stent. El término "conductos del cuerpo" comprende no sólo conductos del cuerpo o canales del cuerpo naturales, sino también orificios del cuerpo y canales del cuerpo artificiales como por ejemplo un by-pass y anos artificiales. Otras aplicaciones de las endoprótesis recubiertas de acuerdo con la invención son por consiguiente por ejemplo implantes de la laringe, un by-pass, catéteres o anos artificiales o en general todos los áreas dentro de o en el organismo vivo donde el conducto del cuerpo tiene que mantenerse abierto así como móvil, en donde hay que seguir alimentar las paredes vasculares de manera óptima posible, mientras que el impacto del cuerpo extraño implantado sobre su ambiente tiene que reducirse a un mínimo.

20 Una endoprótesis como por ejemplo un stent no forma un tubo masivo, sino un trenzado rejado. Si se observa por ejemplo un stent, el mismo se corta desde un tubo masivo, por ejemplo mediante láser, de tal modo que se formen distintos puntales que están interconectados. El término "puntales" como se lo usa aquí, hay que significar los distintos segmentos masivos (los struts del stent) del andamio del stent que están interconectados en los puntos de unión y que forman la estructura expandible y flexible de la endoprótesis.

30 Al cortar un stent se cortan segmentos entre los distintos puntales que se denominan aquí "intersticios". Por consiguiente, una endoprótesis tiene una multiplicidad de componentes masivos del andamio (por ejemplo, puntales, anillos, espirales, alambres y puntos de unión) que forman en total la endoprótesis así como una multiplicidad de intersticios entre dichos componentes masivos como por ejemplo puntos de unión y puntales. En el modo de realización común de endoprótesis, los puntales se convergen en puntos de unión de tal modo que los intersticios se definan por los puntales que los rodean y los puntos de unión. Sin embargo, también hay modos de realización de endoprótesis en los cuales no hay puntos de unión o casi ningún punto de unión y en los cuales los puntales tienen por ejemplo la forma de anillos o espirales. En tales endoprótesis ya no hay por ejemplo una multiplicidad de intersticios, sino sólo pocos o sólo un intersticio(s) que se determina(n) por ejemplo por dos espirales convergentes. Por consiguiente, todavía no son contorneados completamente tales intersticios, sino pueden tener un o dos o también más extremo(s) abierto(s) o sitio(s) abierto(s). Como quiera que sea, se entiende aquí por "intersticios" el área abierto o contorneado entre los componentes masivos de la endoprótesis.

40 La presente invención divulga métodos de recubrimiento que, por un lado, posibilitan que se aumente la superficie de la endoprótesis que se emplea para la liberación de un agente activo farmacológico, para poder introducir más agente activo y aplicar de manera uniforme el agente activo por encima de una superficie vascular mayor, sin tener que aplicar un recubrimiento muy grueso por encima de los distintos puntales. Además, los métodos de recubrimiento de acuerdo con la invención posibilitan para ciertas aplicaciones, como por ejemplo mantener abiertos los conductos del cuerpo que corren el riesgo ser obstruidos por tumores cancerosas, la disposición de endoprótesis recubiertos en la totalidad de la superficie que mantienen abierto el vaso de manera duradera y que son por lo tanto bastante flexibles para una expansión.

55 Esto se logra por el hecho de que se recubre el andamio rejado respectivamente reticulado integral de la endoprótesis en la totalidad de su superficie. Se entiende por recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie un recubrimiento que recubre la totalidad de la superficie de los intersticios. También se le denomina a dicho recubrimiento continuo, es decir se forma una película por encima de un intersticio que se apoya sólo en los puntales que abrazan dicho intersticio. Dicho recubrimiento se extiende por encima del intersticio como un puente colgante que está fijado sólo en los márgenes y que no se apoya en ningún sustrato masivo dentro del intersticio. Para que dicho recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie se adhiera suficientemente en los puntales respectivamente en la endoprótesis, en un primer paso de recubrimiento, se recubren los puntales por lo menos parcialmente con un polímero A, pero sin recubrir los intersticios y tras la humectación respectivamente la disolución parcial de dicho primer recubrimiento polímero se efectúa el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie con

un polímero B en un segundo paso de recubrimiento, en donde el primer recubrimiento polímero garantiza una mejor adhesión de la segunda capa polímera cubriendo la totalidad de la superficie respectivamente continua.

5 Por consiguiente, también pueden ser idénticos el polímero A y el polímero B y de manera preferida, se distinguen sólo en cuanto a la concentración en la solución de recubrimiento.

10 Por consiguiente, la presente invención se refiere a métodos para el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de endoprótesis rejadas o reticuladas, en particular stents, en donde en un primer paso de recubrimiento se revisten completamente o parcialmente con un recubrimiento polímero los puntales de la endoprótesis formando la estructura rejada o reticulada y en donde en un segundo paso de recubrimiento se recubre con un recubrimiento polímero cubriendo la totalidad de la superficie por lo menos una parte de los intersticios de los puntales formando la estructura rejada o reticulada.

15 Esto significa que primeramente se aplica un recubrimiento polímero por encima del andamio masivo de la endoprótesis, en donde el recubrimiento se aplica alrededor de los distintos puntales. Se aplica el primer recubrimiento polímero, de manera preferida, por lo menos en 50 %, de manera además preferida por lo menos en 70 %, de manera además preferida por lo menos en 80 %, de manera aún más preferida por lo menos en 90 % y de manera particularmente preferida por lo menos en 96 % de los segmentos de los puntales entre dos puntos de unión. Además, también se recubre con la primera capa polímera de manera preferida por lo menos 50 %, de manera además preferida por lo menos 70%, de manera además preferida por lo menos 80 %, de manera aún más preferida por lo menos 90 % y de manera particularmente preferida por lo menos 96 %. Se denominan puntos de unión a tales sitios donde convergen por lo menos dos puntales.

25 Los puntales respectivamente los puntos de unión se envuelven por el primer recubrimiento como una manga o una isolación alrededor de un alambre en donde dicho recubrimiento envuelve sólo los distintos puntales y ya no interconecta dos puntales vecinos. El primer recubrimiento sirve de sustrato para una mejor adhesión del recubrimiento siguiente que se extiende por encima de los intersticios entre los puntales y los puntos de unión.

30 De acuerdo con la invención se prefiere que el primer recubrimiento se seque respectivamente se deje secar respectivamente se deje endurecer y que, a continuación, se humedezca o se hinche o se expone a una disolución parcial o se disuelva parcialmente otra vez antes de aplicar el segundo recubrimiento. El segundo recubrimiento se extiende a través de una parte de respectivamente recubre respectivamente reviste por lo menos parcialmente los intersticios entre los puntales y los puntos de unión del andamio de la reja de la endoprótesis. Parcialmente significa que están recubiertos continuamente respectivamente en la totalidad de la superficie por lo menos 50 %, de manera además preferida por lo menos 70 %, de manera además preferida por lo menos 80 %, de manera aún más preferida por lo menos 90 % y de manera particularmente preferida por lo menos 96 % de los intersticios. Por supuesto, el segundo recubrimiento polímero recubriendo los intersticios también recubre los puntales y los puntos de unión, pero no obligatoriamente también sus superficies interior y exterior. A causa de la capa polímera inferior que media la adhesión es suficiente que por ejemplo la segunda capa polímera reviste sólo la superficie exterior o sólo la superficie interior de los puntales y de los puntos de unión, es decir de la endoprótesis. Además se prefiere, pero no es obligatorio, que la endoprótesis integral y no sólo un área parcial determinado de la misma sea recubierta/o de acuerdo con la invención. El recubrimiento sólo parcial resulta ventajoso por ejemplo cuando hay que suministrar con un agente activo un vaso sólo en un lado o cuando un tumor canceroso le amenaza sólo desde un lado. Por consiguiente, se entiende por recubrimiento parcial por ejemplo el recubrimiento de un área inferior, superior, posterior, anterior, a la derecha o a la izquierda de una endoprótesis. Sin embargo, también puede significar un recubrimiento parcial que, distribuido sobre la endoprótesis integral, están recubiertos por ejemplo sólo 50 % de los intersticios.

50 Además, pueden tener los distintos puntales o puntos de unión de la endoprótesis vaciados o cavidades que se rellenan por ejemplo con un agente activo farmacológico y que se pueden recubrir con el primer recubrimiento polímero así como con el segundo recubrimiento. Es el estado del arte anterior un tal recubrimiento de tales vaciados o cavidades y sólo un modo de realización preferido pero no un aspecto significativo de la presente invención.

55 La endoprótesis respectivamente el stent desnudo puede constar de materiales comunes como por ejemplo el acero fino medicinal, el titanio, el cromo, el vanadio, el tungsteno, el molibdeno, el oro, el nitinol, el magnesio, el zinc, aleaciones de los metales mencionados arriba o cerámicas o polímeros. Dichos materiales son sea autoexpandibles sea expandibles mediante balón y sea bioestables sea biodegradables.

60 El método de recubrimiento de acuerdo con la invención para el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de endoprótesis rejadas o reticuladas comprende los pasos siguientes:

- a) disponer una endoprótesis no cubriendo la totalidad de la superficie, rejada o reticulada con intersticios entre los puntales formando la reja o el retículo,
- 65 b) recubrir por lo menos parcialmente los puntales formando la reja o el retículo con un polímero A,

- c) humedecer con un solvente orgánico la superficie de la endoprótesis recubierta con el polímero A,
- d) recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie con un recubrimiento polímero de un polímero B de por lo menos una parte de los intersticios entre los puntales formando la estructura rejada o reticulada.

5 Los términos "endoprótesis rejada o reticulada no cubriendo la totalidad de la superficie" significa que la endoprótesis no tiene la forma de un tubo o de un cilindro masivo. "Por lo menos parcialmente" o "por lo menos de una parte" ya se definió arriba por las indicaciones en por ciento y el término "humectación" comprende no sólo una humidificación de la primera capa polímera, sino también un hinchamiento, una primera disolución o una disolución parcial de la primera capa. De manera preferida, se efectúa la humectación mediante el rociado de la endoprótesis con un
10 solvente orgánico o una mezcla de solvente o mediante la inmersión de la endoprótesis en un solvente orgánico o una mezcla de solvente o también sólo mediante almacenamiento de la endoprótesis en una atmósfera saturada con un solvente orgánico o una mezcla de solvente.

15 Otro modo de realización de la presente invención es un método para el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de endoprótesis rejadas o reticuladas, en donde dicho método comprende los pasos siguientes:

- a) disponer una endoprótesis rejada o reticulada no cubriendo la totalidad de la superficie comprendiendo puntales con una superficie interior y una superficie exterior con intersticios entre los distintos puntales,
- b) recubrir por lo menos parcialmente la superficie interior así como la superficie exterior de los puntales con un polímero A,
- c) humedecer con un solvente orgánico la superficie de la endoprótesis recubierta con el polímero A,
- d) recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie con un recubrimiento polímero de un polímero B de por lo menos una parte de la superficie interior y/o exterior así como de los intersticios entre los puntales.

25 Si se parte de puntales aproximadamente redondos, se le denomina "superficie interior" a la parte de la superficie de los puntales que está dirigida hacia el eje longitudinal de la endoprótesis y se le denomina "superficie exterior" a la parte opuesta a la superficie interior. Por consiguiente, sólo se distingue entre superficie exterior e interior.

30 De manera preferida, se efectúa el paso de recubrimiento b) mediante métodos de pulverización o la electrohilatura, mientras que los pasos c) y d) se efectúan de manera preferida mediante métodos por inmersión, técnicas de micropipeteo, electrohilatura y/ o "métodos de pompas de jabón".

35 En un paso adicional, la superficie polímera se puede recubrir completamente o parcialmente con un polímero C desde el interior y/ o el exterior.

Así, importa por ejemplo para el lado luminal de un stent bronquio-traqueal que dicho lado es suficientemente capaz de deslizar para que no se dificulte la evacuación de secreción, mucilago etc. Se puede incrementar la hidrofilia por el recubrimiento con un polímero adecuado, como por ejemplo la polivinil pirrolidona (PVP).

40 Las endoprótesis usadas, de manera preferida no recubiertas, tienen una estructura que no cubre la totalidad de la superficie, sino que tiene cavidades o intersticios entre las superficies interior y exterior.

45 La referencia a las superficies interior y exterior permite reconocer que las endoprótesis que se pueden usar en el método de acuerdo con la invención tienen de manera preferida una estructura tubular. De manera preferida, las endoprótesis que hay que recubrir son oblongas y huecas en su interior de tal modo que se prefieran estructuras tubulares, espirales, cilíndricas, reticuladas, entrecruzadas y/ o rejadas.

50 Mediante dicho método de recubrimiento se pueden evitar las desventajas mencionadas ocurriéndose en el estado del arte actual de un recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie y los riesgos desarrollándose así para el paciente.

55 Tales productos medicinales que se pueden emplear de acuerdo con la invención, por un lado, se pueden recubrir en que se aplica un recubrimiento por encima del material masivo, por ejemplo los distintos puntales de un stent, y en que se rellena el plano libre limitado por los puntales con una capa polímera B. Dicha capa polímera es capaz de revestir los intersticios de los puntales del stent recubiertos con el polímero A a causa de las propiedades de polímero. Se determina la estabilidad de la envuelta por la interconexión de ambas capas del polímero B con el polímero A alrededor de los elementos del producto medicinal.

60 Por consiguiente, se puede recubrir de acuerdo con la invención cualquier producto medicinal que tiene justamente tales intersticios en la estructura de la superficie como lo tienen stents entre los distintos puntales del stent, por ejemplo.

65 De manera preferida, se efectúa el recubrimiento de las partes masivas, por ejemplo los distintos puntales de endoprótesis, mediante métodos de pulverización o la electrohilatura y la capa resultante es visiblemente más fina que el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie. Sin embargo, se puede efectuar el primer paso de recubrimiento también mediante el método de inmersión, el método de separación de plasma o el método de

recubrimiento por depósito en fase de vapor.

De manera preferida, se usa un polímero A en el primer recubrimiento y un polímero B en el segundo paso de recubrimiento, en donde también es posible usar el mismo polímero en ambos pasos de recubrimiento.

5 En este contexto y según el tipo de aplicación, es posible el uso de un polímero A biodegradable y/ o bioestable para el primer recubrimiento y de un polímero B biodegradable o reabsorbible y/ o un polímero bioestable para el segundo recubrimiento revistiendo el otro.

10 Se pueden mencionar como polímeros bioestables que son sólo despaciosamente biodegradables: el ácido poliacrílico y poliacrilatos como el polimetilmetilacrilato, el polibutilmetacrilato, la poliacrilamida, poliacrilnitrilos, poliamidas, poliéteramidas, la polietilnamina, poliimidias, policarbonatos, policarboureтанos, cetonas de polivinilo, haluros de polivinilo, haluros de polivinilideno, el poliviniléter, polivinilaromatos, el polivinilester, polivinilpirrolidonas, el polioximetileno, el polietileno, el polipropileno, el politetrafluoretileno, poliuretanos, elastómeros de poliolefina, poliisobutilenos, gomas EPDM, fluorsiliconas, el quitosano de carboximetil, polietilentereftalato, polivaleratos, la celulosa de carboximetil, la celulosa, el rayón, triacetatos de rayón, nitratos de celulosa, acetatos de celulosa, la celulosa de hidroxietil, butiratos de celulosa, butiratos de acetato de celulosa, copolímeros de acetato de etilvinil, polisulfonas, polietersulfonas, resinas epoxi, resinas ABS, prepolímeros de silicona, siliconas como polisiloxanos, haluros de polivinil y copolímeros, el éter de celulosa, triacetatos de celulosa, el quitosano, derivados de quitosano, aceites polimerizables como por ejemplo el aceite de linaza y copolímeros y/ o mezclas de los mismos.

25 Además, en un paso anterior al paso de recubrimiento con el polímero A se puede unir, preferentemente de manera covalente, una capa hemocompatible a la superficie no recubierta del producto medicinal o se puede inmovilizar en la superficie del producto medicinal mediante el entrecruzamiento con la glutaraldehida por ejemplo. Resulta útil una capa que así no activa la coagulación cuando el material del stent no recubierto puede entrar en contacto con la sangre. Así, hay que preferir que primeramente se aplique dicha capa hemocompatible por encima de un stent parcialmente recubierto como se lo describe por ejemplo en la patente US 595159 para tratar aneurismas.

30 La capa, de manera preferida hemocompatible, se prepara a partir de los siguientes agentes preferidos: la heparina de origen nativo así como derivados preparados de manera regioselectiva con distintos grados de sulfatación y de acetilación estando comprendido en el rango desde el peso molecular del pentasacárido responsable del efecto antitrombótico hasta el peso molecular estándar de la heparina adquirible de aproximadamente 13 kD, sulfatos de hapanán y sus derivados, oligo- y polisacáridos del glicocalix de eritrocito, oligosacáridos, polisacáridos, la heparina completamente desulfatada y N-reacetilada, la heparina desulfatada y N-reacetilada, el quitosano N-carboximetilado y/ o parcialmente N-acetilado, el ácido poliacrílico, polieteretercetonas, la polivinil pirrolidona y/ o el polietilenglicol así como mezclas de dichas sustancias.

40 Se pueden usar como polímeros biodegradables y reabsorbibles por ejemplo: polivalerolactonas, poli-ε-decalactonas, poliláctidas, poliglicólidos, copolímeros de las poliláctidas y de los poliglicólidos, la poli-ε-caprolactona, el ácido poli hidroxibutírico, polihidroxibutiratos, polihidroxivaleratos, copolímeros de polihidroxibutirato valerato, poli(1,4-dioxan-2,3-dionas), poli(1,3-dioxan-2-onas), poli-para-dioxanonas, polianhidridos como anhídridos de ácido polimaléico, polihidroximetacrilatos, la fibrina, policianoacrilatos, policaprolactona dimetil acrilatos, ácido poli-β-maléico, policaprolactona butil acrilatos, polímeros multibloque como por ejemplo de oligocaprolactondioles y oligodioxanondioles, polímeros multibloque de polieterésteres como por ejemplo PEG y el poli(butilentereftalato), polipivotolactonas, trimetil carbonatos-ácido poliglicólico, policaprolactona-glicólidos, poli(etil-Y-glutamato), poli(DTH-iminocarbonato), el poli(DTE-co-DT-carbonato), el poli(bisfenol A - iminocarbonato), polioroésteres, poliritrimetilcarbonatos, poliiminocarbonatos, la poli(N-vinil)-pirrolidona, polivinil alcoholes, poliésteramidas, poliésteres glicolizados, polifosfoésteres, polifosfacenos, el poli[p-(carboxifenoxi)propano], el poliácido hidroxí pentanóico, polianhidridos, el poli(óxido de etileno)-(óxido de propileno), poliuretanos blandos, poliuretanos con residuos de aminoácido en la cadena principal, polieterésteres como el óxido de polietileno, oxalatos de polialquenos, polioroésteres así como sus copolímeros, carragenanos, el fibrinógeno, el almidón, polímeros basados en proteínas, poliáminoácidos, poliáminoácidos sintéticos, la ceína, la ceína modificada, polihidroxialcanoatos, el ácido pectínico, el ácido actínico, la fibrina y la caseína modificadas y no modificadas, el carboxi metilsulfato, la albumina, además el ácido hialurónico, el sulfato de heparán, la heparina, el sulfato de condroitina, el dextrano, β-ciclodextrinas y copolímeros con PEG y polipropilenglicol, la goma arábiga, la goma guar, la gelatina, el colágeno, la colágeno-N-hidroxisuccinimida, modificaciones y copolímeros y/ o mezclas de las sustancias mencionadas arriba.

60 Además se prefiere que en el segundo paso de recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie no resulte una superficie exterior lisa o plana, sino que quede visible en un stent por ejemplo la estructura del stent, es decir la estructura de los puntales. Esto tiene la ventaja de que la superficie exterior recubierta de la endoprótesis dirigida hacia la pared vascular tiene una estructura ondulada y desigual lo que garantiza una mejor fijación en el vaso.

65 Además se prefiere que el segundo paso de recubrimiento se efectúe en dos etapas. De manera preferida, los productos medicinales que hay que recubrir son tubulares con por lo menos un extremo abierto por un lado, sin embargo a menudo en ambos lados. Para efectuar el segundo paso de recubrimiento [pasos c), d)], de manera

preferida, dicho producto medicinal se pone por encima de una varilla o un clavo teniendo el diámetro requerido y se sumerge en un solvente adecuado. La varilla o el clavo tienen el diámetro que hay que corresponder al diámetro interior ulterior requerido del producto medicinal una vez el recubrimiento acabado.

5 Además se prefiere que, si el producto medicinal se recubre mediante el método de inmersión de tal modo que la capa en el lado interior del producto medicinal - aunque se aplicó desde afuera - resulte en un recubrimiento liso uniforme de tal modo que en el lado exterior la estructura de la superficie del producto medicinal se destaque respectivamente se mantenga por debajo del recubrimiento. Para garantizar esto, se necesita el primer paso de recubrimiento ya que sólo mediante el recubrimiento con el polímero A se deja generar entre la varilla respectivamente el clavo requerido/a para el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie por inmersión y los
10 puntales del stent una distancia que corresponde al grosor de la capa polímera entre los puntales del stent y la varilla. Ahora, la solución polímera B puede fluir hacia dichos áreas intermedias abiertas del producto medicinal desde el lado luminal y rellenar los mismos.

15 De manera preferida, se usan como solvente tales solventes orgánicos humedeciendo bien que disuelven bien el polímero B. El solvente usado ya puede contener el polímero B en una concentración pequeña de tal modo que la viscosidad de la solución todavía sea tan pequeña que se efectúe una buena humectación integral, en particular de la superficie interior del producto medicinal. La concentración del polímero B en el solvente usado para la humectación de acuerdo con el paso c) es más pequeña que la concentración del polímero B en la solución usada para el recubrimiento de acuerdo con el paso d). De manera preferida, se emplean como solventes solventes con
20 pequeña presión del vapor como la acetona, el THF, el cloruro de metileno, el cloroformo, el tetraclorocarbono, el metanol, el etanol, el éter, el éter de petróleo, el hexano, el heptano, el ciclohexano, el benceno, el tolueno, el éster etílico de ácido acético o el ácido acético.

25 El paso de la humectación c) tiene la ventaja que se evita así la inclusión de burbujas en la capa polímera del polímero B cubriendo la totalidad de la superficie y se efectúa una adhesión respectivamente una fusión intensiva de la capa polímera del polímero A y la capa polímera del polímero B ya que ambos polímeros en el solvente usado son solubles, sea completamente (A y B) sea parcialmente (A).

30 En lugar del paso de humectación o adicionalmente al paso de humectación, se pueden fusionar ambas capas polímeras bajo el impacto de calor.

35 A continuación, se recubre en la totalidad de la superficie el producto medicinal humedecido por solvente o ya humedecido por una solución diluida del polímero B o recubierto parcialmente por una solución concentrada del polímero B. Esto se puede efectuar en que el producto medicinal se transfiere en una solución de inmersión B concentrada o en que la solución del polímero B diluida se concentra en donde se prefiere el primer modo de realización.

40 Además se prefiere que la solución de humectación y la solución de recubrimiento contengan el mismo solvente en donde esto no es obligatorio. Sin embargo, importa que se pueden mezclar el solvente para la solución de humectación y el solvente para el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de acuerdo con el paso d) y de manera preferida, el uno disuelve el polímero B tan bien que el otro o no llevan a una precipitación del polímero B o a un enturbiamiento de la solución de recubrimiento.

45 Como caso especial del método de inmersión, se puede aprovechar de la policondensación interfacial para el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie del producto medicinal. En dicho método, la solución para inmersión consta de dos soluciones monómeras inmiscibles en donde el polímero que no es soluble en ambas soluciones monómeras se forma en la interfaz de fase como una película fina. Por la extracción despacia cautelosa de dicha película como hilo o manga desde el centro del matraz de reacción se reproduce en la misma medida la película desde el margen del matraz. Esto se efectúa hasta que las soluciones monómeras estén tan diluidas que se
50 rompa la manga.

Al introducir el stent en la solución inferior, se puede levantar la película polímera en caso de una velocidad de levantamiento adecuada en la superficie límite de tal modo que lo mismo se coloca como una manga alrededor del cuerpo que hay que recubrir.

55 De manera elegante, dicho método es apropiado para la formación de un recubrimiento polímero cubriendo la totalidad de la superficie, por ejemplo a partir de un cloruro de ácido y diaminas o dioles. Sirve como matraz de reacción un tubo en forma de U. De manera preferida, se disuelve el cloruro de ácido en un solvente orgánico con una densidad mayor de 1 g/ml. Se proponen como solventes orgánicos o como mezclas de solventes el cloruro de metileno, el cloroformo o el tetraclorocarbono. Por ejemplo, también se puede añadir un agente activo farmacológico a la solución orgánica con el cloruro de ácido, si es que el mismo no reacciona con el cloruro de ácido. Se disuelve
60 en agua la diamina (o por ejemplo el diol). Es posible añadir a dicha solución acuosa un agente activo farmacológico hidrófilo si es que el mismo no reacciona con la diamina respectivamente con el diol. Se rellena la solución orgánica del cloruro de ácido, eventualmente con agente activo farmacológico lipófilo, en el matraz de reacción en forma de U y se rellena sólo un brazo del matraz de reacción con la solución acuosa de la diamina, eventualmente con agente
65 activo farmacológico hidrófilo, de tal modo que se efectúe sólo en dicha pierna la polimerización en fase límite que se interrumpe tras la formación de una película interfacial. Se ponen por encima de una espina las endoprótesis

- recubiertas con el primer recubrimiento y se sumergen en el brazo del matraz de reacción a lo largo de un alambre guía que contiene sólo la solución orgánica del dicloruro de ácido y pasan el punto más bajo del matraz de reacción. El tiempo para dicho movimiento es suficiente para causar un hinchamiento o una primera disolución o una disolución parcial del recubrimiento polímero ya existente alrededor de los distintos puntales. Se extraen las endoprótesis en el segundo brazo del matraz de reacción donde se ha formado la película límite polímera y la solución orgánica está recubierta con la solución acuosa de la diamina. Al pasar la superficie límite, la película adhiere en la endoprótesis y se retira juntos con la endoprótesis en donde la película se reproduce como una manga y al retirarla, se pone como una envuelta alrededor de la endoprótesis.
- 5
- 10 En un modo de realización preferido, se rellena la solución orgánica así como el sobrenadante de la solución acuosa bajo control por computador y las endoprótesis migran como sobre una cadena una después de la otra a través del reactor de tal modo que la película límite polímera no se rompa o no tenga que desprenderse y se ponga como una manga alrededor de una multiplicidad de endoprótesis colocadas en fila. Según los requisitos y el polímero se efectúan el desprendimiento de la manga polímera, el plegar respectivamente el rebatamiento de sus márgenes por los extremos de la endoprótesis para reforzarlos así como el endurecimiento adicional eventual del recubrimiento polímero cubriendo la totalidad de la superficie mediante métodos estándar conocidos.
- 15
- También se puede efectuar el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de un producto medicinal o de una parte del producto medicinal de acuerdo con el paso d) mediante el micropipeteo de los distintos intersticios. En este contexto, la micropipeta rellena los áreas seleccionados del producto medicinal de tal modo que la película polímera reviste de manera uniforme la superficie libre entre los elementos de delimitación del producto medicinal.
- 20
- También se puede diseñar el recubrimiento en el paso d) con la llamada electrohilatura, en donde la variación de los parámetros de reacción ofrecen la posibilidad de producir hilos polímeros individuales con diámetros desde el rango de nanómetros hasta capas cubriendo la totalidad de la superficie y de aplicarlos de manera controlada sobre un objeto. Dicho método ofrece la posibilidad de diseñar los espacios libres también de manera estructurada si es necesario como se necesita por ejemplo para la aplicación de la ingeniería de los tejidos.
- 25
- Otra variación del recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de tales implantes consiste en que soluciones de elastómeros apropiados se aplican mediante un anillo, semejante a la formación de pompas de jabón, con nitrógeno u oxígeno u otro gas apropiado por soplarlas como un balón. En dicho balón, se puede introducir sin dificultades la endoprótesis mediante un clavo colocado de manera exactamente centrada frente al diámetro del anillo mientras que se forman las pompas.
- 30
- Al introducir el cuerpo hueco en un tal "balón" formado a partir de una solución polímera antes de que lo mismo se vuelva a reducir a causa del perímetro reduciéndose progresivamente, la película polímera puede envolver estrechamente el cuerpo hueco y los puntales vuelven visibles como elevación. En un segundo paso, se recubre el cuerpo recubierto al exterior desde el interior de tal modo que, por un lado, se desarrolle una superficie lisa al interior, y, por otro lado, el polímero en la superficie exterior vuelva una unidad con el polímero interior. Por ejemplo, esto se puede lograr en que el stent recubierto se pone por encima de una herramienta de forma cuyo diámetro es poco más pequeño que lo de la endoprótesis recubierta y rellena el intersticio con una solución del polímero. El cuerpo hueco recubierto de tal modo desde el interior se extrae cuidadosamente de la herramienta y se seca.
- 35
- 40
- También se puede aprovechar de la tensión interfacial y las fuerzas de cohesión de una solución polímera para el recubrimiento parcial en que la película polímera se puede tirar o empujar por encima de los distintos segmentos.
- 45
- De manera preferida, la solución para el primer recubrimiento contiene una concentración polímera del polímero A de 0,01 a 80 por ciento en peso, de manera preferida de 0,1 a 50 por ciento en peso, de manera particularmente preferida de 0,5 a 25 por ciento en peso.
- 50
- El grosor de la capa de dicha primera capa inferior, aplicada de manera preferida por el método de pulverización o por la electrohilatura, se sitúa de manera preferida entre 0,0001 y 1000 μm , de manera además preferida entre 0,001 y 500 μm y de manera particularmente preferida entre 0,1 y 250 μm .
- 55
- La concentración del polímero B para el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie se sitúa de manera preferida entre 0,1 y 80 por ciento en peso, de manera además preferida entre 1 y 50 por ciento en peso y de manera particularmente preferida entre 5 y 30 por ciento en peso.
- 60
- Se sitúa el grosor de la capa de la segunda capa polímera del polímero B o C que contiene opcionalmente un o más de un agente activo farmacológico de manera preferida entre 0,1 y 1500 μm , de manera además preferida entre 1 y 1000 μm y de manera particularmente preferida entre 2 y 500 μm .
- 65
- Además se prefiere que la capa exterior por encima de la superficie interior del producto medicinal respectivamente de la endoprótesis conste de polímero B' que es otro que lo por encima de la superficie exterior que está recubierta por ejemplo con el polímero B". Se pueden realizar tales recubrimientos en que por ejemplo el producto medicinal

5 respectivamente la endoprótesis se pone por encima de un clavo o de una varilla cuyo diámetro es menor que lo del producto medicinal respectivamente de la endoprótesis de por sí y a continuación, se recubren las superficies interior así como exterior del producto medicinal respectivamente de la endoprótesis con el polímero B' y a continuación, sigue otro paso de recubrimiento en lo cual se puede recubrir sólo la superficie exterior con el polímero B'' ya que el intersticio entre la superficie interior del producto medicinal respectivamente la endoprótesis y la superficie del clavo o de la varilla ya se ha rellenado completamente con el polímero B'. Otra posibilidad consiste en que se usa un clavo o una varilla cuyo diámetro es idéntico con lo del producto medicinal respectivamente de la endoprótesis y la superficie exterior así como los intersticios se recubren con un polímero B' y a continuación, se aplica otro recubrimiento en el interior del producto medicinal respectivamente de la endoprótesis sirviendo para aplicar el polímero B''.

15 Es en particular ventajosa la aplicación del primer recubrimiento inferior y fino si se emplean productos medicinales mencionados arriba para proteger contra la salida de iones, la corrosión así como la formación de elementos locales. También se puede omitir dicha primera capa inferior cuando se emplean productos medicinales respectivamente endoprótesis de materiales no metálicos como por ejemplo de material sintético (por ejemplo el teflón). En un tal caso, se puede unir el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie con el material del producto medicinal.

20 En otros modos de realización preferidos se usan soluciones del polímero A y/ o soluciones del polímero B que contienen además por lo menos un agente activo antiproliferativo, antimigratorio, antiangiogénico, antiinflamatorio, antiflogístico, citostático, citotóxico y/ o antitrombótico. Se puede contener dicho agente activo en forma de un enlace covalente o adhesivo o iónico. Así, se obtienen productos medicinales respectivamente endoprótesis recubierto(a)s que contienen por lo menos un agente activo en la capa polímera del polímero A y/ o de manera preferida, por lo menos un agente activo en la capa polímera del polímero B, de manera preferida en forma de una capa que libera el agente activo (sistema de liberación del fármaco, *drug release system*). Por supuesto, también es posible aplicar el o los agente(s) activo(s) en otro paso de recubrimiento por encima de la primera o, de manera preferida, por encima de la segunda capa de tal modo que haya otra capa de agente activo.

30 De manera preferida, se sitúa la concentración por agente activo en el rango de 0,001 a 500 mg por cm² de la superficie recubierto en la totalidad de la superficie de la endoprótesis, es decir, la superficie se calcula teniendo en cuenta la superficie total de los puntales recubiertos y de la superficie de los intersticios revestidos entre los puntales.

35 Según el método de recubrimiento, el o los agente(s) activo(s) se puede(n) contener por debajo de, dentro de y/ o por encima de la primera y/ o la segunda capa polímera. De manera preferida, se pueden emplear como agentes activos antiproliferativos, antimigratorios, antiangiogénicos, antiinflamatorios, antiflogísticos, citostáticos, citotóxicos y/ o antitrombóticos: el sirolimus (la rapamicina), el everolimus, el pimecrolimus, la somatostatina, el tacrolimus, la roxitromicina, la daunomicina, la ascomicina, la bafilomicina, la eritromicina, la midecamicina, la josamicina, la concanamicina, la claritromicina, la troleandomicina, la folimicina, la cerivastatina, la simvastatina, la lovastatina, la fluvastatina, la rosuvastatina, la atorvastatina, la pravastatina, la pitavastatina, la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, el etopósido, el tenipósido, la nimustina, la carmustina, la lomustina, la ciclofosfamida, la 4-hidroxiociclofosfamida, la estramustina, el melfalán, la ifosfamida, la trofosfamida, el clorambucil, la bendamustina, la dacarbazina, el busulfán, la procarbazona, el treosulfan, la temozolomida, la tiotepa, la daunorubicina, la doxorubicina, la aclarubicina, la epirubicina, la mitoxantrona, la idarubicina, la bleomicina, la mitomicina, la dactinomicina, el metotrexato, la fludarabina, el fludarabina-5'-dihidrógeno fosfato, la cladribina, la mercaptopurina, la tioguanina, la citarabina, el fluorouracil, la gemcitabina, la capecitabina, el docetaxel, el carboplatino, el cisplatino, el oxaliplatino, la amsacrina, el irinotecan, el topotecan, la hidroxycarbamida, la miltefosina, la pentostatina, la aldesleucina, la tretinoína, la asparaginasa, la pegaspargasa, el anastrozol, el exemestano, el letrozol, el formestano, la aminoglutetimida, la adriamicina, la azitromicina, la espiramicina, la cefarantina, 8- α -ergolíneas, dimetilergolíneas, la agroclavina, la 1-alil lisurida, la 1-alil tergurida, la bromergurida, la bromocriptina (2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-(2-metilpropil)-(5'- α)-ergotaman-3',6',18-trionas), la elimoclavina, la ergocristina (12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(fenilmetil)-(5'- α)-ergotaman-3',6',18-trionas), la ergocristinina, la ergocornina (12'-hidroxi-2',5'-bis(1-metiletil)-(5'- α)-ergotaman-3',6',18-trionas), la ergocorninina, la ergocriptina (9CI-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-(5'- α)-ergotaman-3',6',18-trionas), la ergocriptinina, la ergometrina, la ergonovina (la ergobasina, INN: la ergometrina, 8, β (S)-9,10-didehidro-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-6-metilergolina-8-carboxamida), la ergosina, la ergosinina, la ergometrinina, la ergotamina (9CI-12'-hidroxi-2'-metil-5'-(fenilmetil)-(5'- α)-ergotaman-3',6',18-trionas), la ergotaminina, la ergovalina (12'-hidroxi-2'-metil-5'-(1-metiletil)-(5'- α)-ergotaman-3',6',18-trionas), el lergotril, la lisurida (número CAS: 18016-80-3, 3-(9,10-didehidro-6-metilergolina-8- α -il)-1,1-dietilurea), el lisergol, el ácido lisérgico (ácido D-lisérgico), la amida de ácido lisérgico (LSA, amida de ácido D-lisérgico), la dietilamida de ácido lisérgico (LSD, dietilamida de ácido D-lisérgico, INN: lisergamida, 8, β (S)-9,10-didehidro-N,N-dietil-6-metilergolina-8-carboxamida), el ácido iso-lisérgico (el ácido D-iso-lisérgico), la amida de ácido iso-lisérgico (la amida de D-iso-lisérgico), la dietilamida de ácido iso-lisérgico (la dietilamida de ácido D-iso-lisérgico), la mesulergina, la metergolina, la metergina (INN: la metilergometrina, 8, β (S)-9,10-didehidro-N-(1-(hidroximetil)propil)-6-metilergolina-8-carboxamida), la metilergometrina, la metisergida (INN: la metisergida, (8, β -9,10-didehidro-N-[1-(hidroximetil)propil]-1,6-dimetilergolina-8-carboxamida), la pergolida (8, β -8-[(metiltio)metil]-6-propil-ergolina), la protergurida y la tergurida, el

celecoxib, la talidomida, el fasudil[®], la ciclosporina, el inhibidor 2u de la proliferación de CML, epotilona A y B, la mitoxantrona, la azatioprina, el mofetil micofenolato, el antisentido de c myc, el antisentido de b myc, el ácido betulínico, la camptotecina, el PI-88 (oligosacárido sulfatado), la hormona melanocito estimulante (α -MSH), la proteína C activada, el inhibidor de IL1- β , la timosina α -1, el ácido fumárico y sus ésteres, el calcipotriol, el tacalcitol, el lapachol, la β -lapachona, la podofilotoxina, la betulina, ácido podofillínico 2-etilhidrazida, el molgramostim (rhuGM-CSF), el peginterferón α -2b, el lenograstim (r-HuG-CSF), el filgrastim, el macrogol, la dacarbazina, el basiliximab, el daclizumab, la selectina (antagonista de citoquinas), el inhibidor de CETP, la cadherina, inhibidores de citoquinina, el inhibidor de la COX-2, el NF κ B, la angiopeptina, la ciprofloxacina, la fluroblastina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas de bFGF, el probucol, prostaglandinas, 1,11-dimetoxicantín-6-ona, la 1-hidroxi-11-metoxicantín-6-ona, la escopoletina, la colchicina, donadores de NO como el tetranitrato de pentaeritritol y sidnoniminas, S-nitrosoderivados, el tamoxifen, la estaurosporina, el β -estradiol, el α -estradiol, el estriol, la estrona, el etinilestradiol, el fosfestrol, la medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, el tranilast, el kamebakaurin u otros terpenoides que se emplean en la terapia del cáncer, el verapamil, inhibidores de la tirosina quinasa (tirfostinas), la ciclosporina A, el paclitaxel y sus derivados como el 6- α -hidroxi-paclitaxel, la baccatina, taxoteros, oligómeros macrocíclicos del subóxido de carbono (MCS) y sus derivados preparados sintéticamente u obtenidos de fuentes nativas, la mofebutazona, la acetaminofina, el diclofenaco, el lonazolaco, la dapsona, el ácido o-carbamoilfenoxicético, la lidocaina, el ketoprofeno, el ácido mefenámico, el piroxicam, el meloxicam, el fosfato de cloroquina, la penicilamina, la tumstatina, la avastina, D-24851, SC-58125, la hidroxicloroquina, la auranofina, el aurotiomalato de sodio, el oxaceprol, la β -sitosterina, la ademetionina, la mirtecaina, el polidocanol, la nonivamida, el levomentol, la benzocaina, la aescina, la elipticina, D-24851 (Calbiochem), el colcemid, citocalasina A - E, indanocines, nocadazoles, la proteína S 100, la bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, la azelastina, el estimulante de la guanidil ciclasa, el inhibidor tisular de la metaloproteinasas 1 y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos que están incorporados en vehículos virales, fragmentos del ADN y ARN, el inhibidor 1 del activador de plasminógeno, el inhibidor 2 del activador de plasminógeno, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, el IGF-1, agentes activos del grupo de los antibióticos como el cefadroxil, la cefazolina, el cefaclor, la cefoxitina, la tobramicina, la gentamicina, penicilinas como la dicloxacilina, la oxacilina, sulfonamidas, el metronidazol, antitrombóticos como el argatroban, la aspirina, el abciximab, la antitrombina sintética, la bivalirudina, la coumadina, la enoxaparina, la heparina desulfatada y N-reacetilada, el activador de tejido plasminógeno, el receptor de la membrana plaquetaria GpIIb/IIIa, anticuerpos del inhibidor del factor X_a, inhibidores de la interleucina, la heparina, la hirudina, la r-hirudina, PPACK, la protamina, el sal sódico del ácido 2-metilglucosaminil-2,4-dicarboxílico, la prouroquinasa, la estreptoquinasa, la warfarina, la uroquinasa, vasodilatadores como el dipiramidol, el trapidil, nitroprusidas, antagonistas del PDGF como la triazolopirimidina y la seramina, inhibidores ACE como el captopril, el cilazapril, el lisinopril, el enalapril, el losartan, inhibidores de la tioproteasa, la prostaciclina, el vapirost, los interferones α , β y γ , antagonistas de la histamina, bloqueadores de la serotonina, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis como el p65, el NF- κ B o el Bcl-xL, oligonucleótidos antisentido, la halofuginona, la nifedipina, el tocoferol, las vitaminas B1, B2, B6 y B12, el ácido fólico, la molsidomina, polifenoles del té, el galato de epicatequina, el galato de epigallocatequina, ácidos boswélicos y sus derivados, la leflunomida, la anakinra, el etanercept, la sulfasalazina, la dicloxacilina, la tetraciclina, la triamcinolona, la mutamicina, la procainimida, D24851, SC-58125, el ácido retinoico, la quinidina, la disopiramida, la flecainida, la propafenona, el sotalol, la amidorona, esteroides naturales y preparados sintéticamente como la briofilina A, el inotodiol, la maquirosida A, la ghalaquinocida, la mansonina, el streblosid, la hidrocortisona, la betametasona, la dexametasona, sustancias no esteroideas (NSAIDS) como el fenoprofen, el ibuprofen, la indometacina, el naproxen, la fenilbutazona y otros agentes antivirales como el aciclovir, el ganciclovir y la zidovudina, antimicóticos como el cotrimazol, la flucitosisina, la griseofulvina, el ketoconazol, el miconazol, la nistatina, la terbinafina, agentes antiprotzoarios como la cloroquina, la mefloquina, la quinina, además terpenoides naturales como la hippocaesulina, el barringtonenol-C21-angelato, la 14-dehidroagrostistaquina, la agrosquerina, la agrostistaquina, la 17-dehidroagrostistaquina, ovatodioldes, el ácido 4,7-oxicloanisomélico, baccharinoides B1, B2, B3 y B7, la tubeimosida, bruceanos A, B y C, la bruceantinosida C, yadanziosida N y P, la isodesoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, el ácido ursolólico, el ácido hiptático A, la zeorina, el iso-iridogermanal, el maitenfoliol, la effusantina A, excisanin A y B, el longuikaurin B, la sculponeatina C, el kamebaunin, leukamenin A y B, la 13,18-dehidro-6-alfa-senecioloiloxichaparrina, taxamairina A y B, el regenilol, el triptolido, además la cimarina, la apocimarina, el ácido aristoloquico, la aminopterina, la hidroxiaminopterina, la anemonina, la protoanemonina, la berberina, el cloruro de queliburina, la cicutoxina, la sinococulina, combrestatina A y B, la cudraisoflavona A, la curcumina, la dihidronitidina, el cloruro de nitidina, la 12-beta-hidroxipregnadien-3,20-diona, el bilobol, el ginkgol, el ácido ginkgólico, la helenalina, la indicina, el indicina-N-óxido, la lasiocarpina, el glicósido 1 α , justicidina A y B, la larreatina, la maloterina, el malotocromanol, el isobutirilmalotocromanol, la maquirosida A, la marcantina A, la maitansina, la licoricidina, la margetina, la pancratistatina, la liriodenina, el oxoushinsunin, el aristolactam AII, la bispartenolidina, la periplocosida A, la desoxiprospermina, la psicorubina, la ricina A, la sanguinarina, el ácido de trigo de manwu, la metilsorbifolina, cromonas de spathelia, el stizophyllin, la akagerina, la dihidrousambarensina, la hidroxiusambarina, la estricnopentamina, la estricnofilina, la usambarina, la usambarensina, la dafnoretina, el lariciresinol, el metetoxilariciresinol, el siringaresinol, la umbeliferona, el afromoson, la acetil vismiona B, la desacetil vismiona A, vismiona A y B y aminoácidos que contienen azufre como la cistina así como sales, hidratos, solvatos, enantiómeros, racematos, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros y mezclas de los agentes activos mencionados arriba.

- 5 Los métodos de acuerdo con la invención son apropiados para recubrir endoprótesis por ejemplo y en particular stents como por ejemplo stents coronarios, stents vasculares, stents traqueales (stent de la tráquea), stents bronquiales, stents uretrales, stents esofágicos (stent del esófago), stents biliares, stents renales, stents del intestino delgado, stents del intestino grueso. Además, se pueden recubrir de acuerdo con la invención alambres guías, espirales, catéteres, canulas, mangas así como implantes generales en forma de U o partes de los productos medicinales mencionados arriba si se contiene un elemento estructural comparable con un stent en un tal producto medicinal. De manera preferida, se efectúa el recubrimiento en el estado expandido si es que se emplean productos medicinales respectivamente endoprótesis expandibles.
- 10 En particular, se emplean los productos medicinales para mantener abiertas todas las estructuras similares a canales, por ejemplo las vías urinarias, el esófago, la tráquea, vías biliares, vías renales, vasos sanguíneos en el cuerpo integral incluyendo el cerebro, el duodeno, el piloro, el intestino delgado y el intestino grueso pero también se emplean para mantener abiertas salidas artificiales como se usan para el intestino o para la tráquea.
- 15 Así, son apropiados los productos medicinales recubiertos para prevenir, reducir o tratar la estenosis, la restenosis, la arteriosclerosis, la aterosclerosis y todas otras formas de obstrucción vascular o vasoconstricción de conductos o salidas.
- 20 Además se prefiere que el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie con el polímero B excede la longitud de la endoprótesis y no se termine en los extremos de la endoprótesis. En otro paso, se pone la capa sobresaliendo alrededor de los márgenes de la endoprótesis hacia el lado exterior y se integran los bordes resultantes bajo presión y temperatura elevada en la capa polímera B adyacente. Así, se garantiza un recubrimiento continuo también de los márgenes de la endoprótesis y no hay el peligro de un desprendimiento en estos puntos débiles. Además, de dicha manera, se puede introducir un dispositivo de tracción por debajo del margen con lo cual se puede extraer seguramente el stent a cualquier hora. Por consiguiente, se puede colocar en el pliegue un hilo polímero que sobresale como lazo del margen hacia afuera en un o dos lado(s) opuesto(s) a través de la capa polímera.
- 25 Otra posibilidad ofreciéndose consiste en que se aprovecha de dicho área marginal para depositar respectivamente para introducir especialmente en dicho área marginal agentes activos que se distinguen en absoluto de los agentes activos eventualmente presentes dentro/ por encima del cuerpo hueco recubierto en la totalidad de la superficie.
- 30 En resumen se puede decir que de manera sorprendente se comprobó que hay un método para recubrir endoprótesis y en particular stents pero también otros productos medicinales bioestables así como biodegradables similares a un stent con lo cual se evitan las desventajas descritas del estado del arte. Dicho método de acuerdo con la invención permite evitar el desprendimiento de la envuelta particularmente problemática, la fijación dentro del vaso, el percutir de la capa en los márgenes y el contacto entre metal y pared vascular que causa irritaciones tisulares. Sin embargo, la envuelta alrededor del stent mantiene la flexibilidad del stent, pero también contribuye a la rigidez mecánica del producto medicinal. Así hay adicionalmente la posibilidad de una introducción controlada y específica para un lado de agentes activos, como por ejemplo un citostático, que puede difundir desde la superficie exterior hacia adentro de la pared vascular y un antibiótico por ejemplo evita infecciones dentro de la superficie interior del producto medicinal. Además, a causa de la posibilidad que el recubrimiento en el lado interior sea distinto de lo en el lado exterior, se pueden realizar simultáneamente otras optimizaciones en cuanto a las adaptaciones a las condiciones fisiológicas presentes en el lugar.
- 35 Son posibles otros aditivos, por ejemplo sustancias como el sulfato de bario o metales nobles con los cuales puede volver visible radiográficamente un producto medicinal implantado y recubierto así. Además, como realizado arriba, se pueden revestir las superficies exterior e interior con distintos materiales. Por consiguiente, se puede preparar por ejemplo un producto medicinal que tiene en el lado exterior una envuelta polímera hidrófoba mientras que la superficie interior consta de un polímero hidrófilo.
- 40 Por consiguiente, dicho método ofrece una variedad de posibilidades para aplicar por encima de productos medicinales, si es necesario en forma de una envuelta, cualquier material de recubrimiento bioestable y biodegradable, con y sin aditivos.
- 45 Se evita el problema de un posible desprendimiento del producto medicinal en que no se recubre completamente el stent desde el espacio interior, como se lo describe en la patente WO 2005/03086, sino en que la piel polímera se aplica desde el lado exterior. Aunque el recubrimiento se aplica desde afuera, el lado interior del stent puede ser liso, si necesario, y se puede revestir con una capa polímera sin vacíos, mientras que el lado exterior recubierto también tiene un revestimiento continuo sin vacíos. Los desalientamientos de la estructura de la superficie, en forma de los puntales del stent en el caso de un stent, se conservan como desalientamiento por debajo del recubrimiento y sobresalen sin que haya vacíos en cualquier sitio en el recubrimiento. Así, a pesar del revestimiento en ambos lados y cubriendo la totalidad de la superficie, se posibilita la fijación dentro del vaso.
- 50 A causa del método descrito aquí, por un lado, no es posible el desprendimiento del recubrimiento ya que el
- 55
- 60
- 65

recubrimiento forma con el implante una unidad firme, y, por otro lado, se garantiza la fijación del stent recubierto también bajo las condiciones las más extremas. No pueden ocurrir irritaciones tisulares ya que el metal no tiene contacto con el tejido.

5 De dicha manera, se puede revestir cada implante, independientemente de forma y material, con un revestimiento continuo parcial o total.

10 Importa que a causa de dicho método, el revestimiento vuelve parte integrante del implante de tal modo que de ningún modo se pueda efectuar una separación de la capa polímera y del stent respectivamente un desprendimiento de la capa polímera del stent. Simultáneamente, puede contribuir el revestimiento a la rigidez mecánica de un implante sin afectar su flexibilidad.

De manera preferida, se aplica el método de acuerdo con la invención para el recubrimiento completo cubriendo la totalidad de la superficie en tres pasos de método separados.

15 En el primer paso, sólo se recubren de manera uniforme y como capa fina de una solución que contiene el polímero A seleccionado los componentes del implante y no los espacios libres. Dicho recubrimiento es importante para el paso siguiente del recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie.

20 El polímero también puede ser de origen sintético o natural o también puede constar de mezclas de distintos polímeros biodegradables y/o bioestables. Se puede añadir la mezcla de un o más de un agente activo que puede(n) apoyar el proceso de curación por la liberación de los mismos bajo control temporal. Según la enfermedad, se seleccionan agentes activos apropiados, por ejemplo antiinflamatorios, citostáticos y citotóxicos, antibióticos, antitrombóticos, antimicóticos, fungicidas así como los agentes activos mencionados arriba.

25 Se efectúa como proceso de inmersión, mediante la electrohilatura o el micropipeteo el segundo paso durante lo cual también se reviste en la totalidad de la superficie el implante o un segmento del implante recubierto con el polímero A.

30 Para este fin, el implante respectivamente el producto medicinal se pone por encima de una herramienta de forma adecuada en cuanto al tamaño y a la forma como se pone por encima de un dedo un dédíl, sin embargo, de tal modo que no se pueda deslizar. Tampoco tiene que estar tan fijo que se deforme. En este contexto, importa la selección del material de la herramienta de recubrimiento que es por supuesto inoxidable ya que las propiedades del material de la herramienta influyen por ejemplo la evaporación del solvente desde la solución.

35 Cuando se aprovecha de los procesos de micropipeteo y de electrohilatura, en comparación con el método de inmersión, hay la posibilidad de recubrir con el polímero B intersticios de segmentos no contiguos del producto medicinal. Al lado de la generación de superficies lisas descrita hasta ahora, también posibilita la electrohilatura la estructuración de la superficie en el interior y/o al exterior en forma de retículos cuyas mallas son finas hasta gruesas en los intersticios del implante respectivamente del segmento.

40 De manera preferida, el proceso de recubrimiento con el polímero B de por sí consta de dos etapas. Primeramente, se humedece con el solvente puro respectivamente con una solución altamente diluida del polímero que es prevista como revestimiento el implante colocado por encima de la herramienta o el segmento del implante que hay que recubrir. Para este fin, se prefiere el método de inmersión.

45 Simultáneamente, la capa polímera A presente sirve como barrera anti-corrosión entre el implante metálico y una herramienta de revestimiento metálica.

50 Por un lado, se pueden eliminar de dicha solución las burbujas que se generan en la solución no viscosa al sumergir un cuerpo en un líquido, por otro lado, se aumenta así la adhesión de la solución de recubrimiento viscosa de por sí por la disolución parcial del polímero A.

55 Es esencial para el segundo paso de recubrimiento la distancia entre implante y herramienta conseguida por el recubrimiento con el polímero A ya que sólo así la solución de revestimiento que contiene el polímero B logra por el efecto capilar el lado interior del implante y se puede extender cubriendo la totalidad de la superficie por encima de la superficie de la herramienta de recubrimiento dentro de los intersticios libres de los elementos del implante adyacentes recubiertos con el polímero A.

60 Por consiguiente, recibe el implante en el lado interior la superficie uniforme lisa que se requiere. En el lado exterior, sin embargo, se resaltan por debajo de la capa polímera los componentes del implante lo que apoya el implante, también bajo las condiciones extremas que se pueden generar por ejemplo en el esófago o en la tráquea.

65 A causa de dicho método también es posible aplicar en el lado exterior otro material polímero que en el lado interior. Por consiguiente, se puede revestir adicionalmente con un polímero hidrófilo el lado interior de un stent traqueal por ejemplo. Así, se puede mejorar aún la evacuación de mucilago.

Adicionalmente, hay también aquí la posibilidad de introducir en el revestimiento agentes activos apropiados los cuales en el lado exterior también pueden ser distintos de los en el lado interior.

5 Para evitar adicionalmente que se produzcan lesiones en los extremos del implante resulta ventajoso otro paso para productos medicinales en los cuales es necesario un recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie en los extremos del implante. No se acorta el revestimiento logrado en la altitud del implante, sino se deja en ambos extremos una parte sobresaliendo que ahora se vuelve alrededor del margen del implante en dicho último paso. Bajo el impacto de presión y calor, la parte sobresaliendo que se ha vuelto se integra en la capa subyacente. A 10 continuación, no se puede reconocer ningún borde de corte. El margen vuelto y el revestimiento subyacente volvieron una interconexión en lo cual el uno no se puede distinguir del otro. Sólo así no hay el riesgo de que el revestimiento se desprenda del margen. Otra ventaja consiste en que no se puede dañar tan fácilmente al revestimiento más grueso. Esto puede ocurrir cada vez que un stent traqueal por ejemplo se desplaza a causa de 15 una tos de tal modo que los extremos de los puntales pueden percutir el recubrimiento más fino. Como consecuencia hay lesiones en la tráquea a causa del punto final expuesto, pero también hay un sitio débil en el recubrimiento que puede traer consigo otros problemas. Al lado de la seguridad mayor conseguida también posibilita la capa marginal más grueso la aplicación de dispositivos como estos que se pueden necesitar por ejemplo para extraer el implante y también se vuelven por debajo del margen sellándose así. 20 También se pueden introducir por debajo del margen del revestimiento vuelto agentes activos que se escapan a continuación despaciosamente de dicho depósito.

También hay la posibilidad de mejorar la visibilidad radiográfica, por ejemplo en que se introducen sales de metales pesados o metales nobles en los márgenes más gruesos pero también en el revestimiento integral sin que se formen 25 elementos locales que se pueden generar sin dificultades por contacto directo entre los metales.

Así, se mostró que los métodos descritos aquí subsanan completamente las desventajas de las prótesis endoluminales conocidas. En este contexto, las posibilidades de variación en cuanto a forma y material del implante así como al material de recubrimiento biocompatible y a los agentes activos son ilimitadas y resultan sobre todo de 30 combinaciones razonables de las cuales puede aprovechar el paciente.

Así, hasta ahora no es usual emplear stents para contener carcinomas en las vías biliares. Sin embargo, se puede efectuar la extirpación quirúrgica sólo en aproximadamente 10 % de los casos. La esperanza de vida promedia de dichos pacientes es 1 año. El empleo de un implante recubierto completamente mediante dicho método y apropiado para la vía biliar que contiene por ejemplo un fármaco quimioterapéutica podría, por un lado, evitar la constricción del 35 conducto del cuerpo por contrapresión de la endoprótesis y, por otro lado, desacelerar o incluso parar la formación tumoral y representaría así por lo menos una medida que prolonga la vida asegurando simultáneamente una calidad de vida alta y buena.

Además, también se puede aprovechar del recubrimiento de acuerdo con la invención en el sistema vascular. Por ejemplo en la formación de aneurismas el recubrimiento evita que se pueda amplificar el aneurisma por nuevo aporte de sangre. 40

Como otro ejemplo, puede servir un tal producto medicinal como principio de la ingeniería de tejidos en donde es apropiada sobre todo la electrohilatura para el recubrimiento. 45

Ejemplos

Ejemplo 1: Recubrimiento previo de stents mediante un proceso de pulverización

50 Se fija en la varilla de un girador un stent y el stent se rocia con una solución de poliuretano a 1 % con un régimen de revoluciones siendo pequeño y la pistola que se mueve muy despacio hacia arriba y hacia abajo. A causa del rociado, el stent se vuelve grisáceo-apagado de tal modo que se pueda efectuar un control de pulverización óptico. Importa en particular que el margen está rociado inmejorablemente lo que se garantiza por un rociado adicional alrededor de lo mismo. A continuación, se deja secar. 55

Ejemplo 2: Solución de polisulfona para pulverización

Se pesan 176 mg de PS (el polietersulfon, Odel[®], adquirible de Solvay) y se rellenan con cloroformo hasta 20 g (0,88 % de solución de PS) y se rocia sobre el stent como en ejemplo 1. 60

Ejemplo 3: Recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de un stent rociado mediante un recubrimiento por inmersión

El poliuretano se disuelve en el THF de tal modo que se consigue una solución a 14 %. Un stent recubierto previamente según ejemplo 1 se empuja cuidadosamente por encima de la herramienta de forma apropiada. 65

La herramienta con el stent montado se sumerge de cabeza en el THF puro hasta que aparezcan burbujas ascendentes. A continuación, se sumerge despaciosamente en la solución de poliuretano a 14 %. Trás 15 segundos se retira el núcleo de manera despacia y se lo pone inmediatamente en la horizontal y se gira el núcleo para que el PU se distribuya de manera uniforme sobre el stent y se seque.

5 Cuando ya no se espuma, el núcleo se deja secar bajo el extractor y a continuación, se maleabiliza para 45 minutos a 95 °C en la estufa de secado. Trás el enfriamiento, se sumerge en una solución de SDS a 0,3 % caliente para desprender el stent de la herramienta. Trás la purificación bajo agua corriente y aclaramiento con 0,5 m de NaOH, se aclara muy cautelosamente bajo agua corriente tibia y en agua desmineralizada.

10 **Ejemplo 4: Recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de un stent rociado con PU/ tergurida mediante un recubrimiento por inmersión**

La solución para inmersión consta de 30 por ciento en peso de tergurida en polímero que se diluye a continuación a 10 % con el THF. La manipulación siguiente se efectúa como en ejemplo 2.

15 **Ejemplo 5: Recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de un stent rociado con PU/ ciclosporina mediante un recubrimiento por inmersión**

20 La solución para inmersión consta de 30 por ciento en peso de ciclosporina A en polímero que se diluye a continuación a 10 % con el THF. La manipulación siguiente se efectúa como en ejemplo 2.

Ejemplo 6: Recubrimiento con paclitaxel de un stent recubierto en la totalidad de la superficie según el método de pulverización

25 Los stents recubiertos con un polímero según ejemplo 1 y ejemplo 2 en la totalidad de la superficie se cuelgan de manera horizontal sobre una barra metálica que está tallada sobre el eje de rotación del dispositivo de rotación y de avance y gira con 10 r.p.m. Se aplican los stents de tal modo que el lado interior del stent no esté en contacto con la barra. El stent se rocia con la solución para pulverización correspondiente con una amplitud de avance de 2,2 cm y una velocidad de avance de 4 cm/s y una distancia entre el stent y la lanza de 8 cm. Trás el secado (aproximadamente 15 minutos) a temperatura ambiente y enseguida en el extractor durante la noche, se pesa otra vez.

Preparación de la solución para pulverización: 44 mg de taxol se disuelven en 6 g de cloroformo.

35 **Ejemplo 7: Rebordeado (*fold-over*) del margen del stent revestido con PU**

El margen sobresaliendo de la capa polímera se riega con etanol para que cada PU no se pegue. A continuación, el margen de PU se vuelve alrededor de todo el margen del stent. El margen se alisa hasta que ya no son visibles los pliegues. A lo largo del proceso hay que tener en cuenta que el margen no se vuelve de manera demasiada tensa (ninguna estructura de coronita) ya que sino los extremos del stent pueden empujar a través del revestimiento y se generan agujeros.

40 **Ejemplo 8: Aprovechamiento del margen como depósito para agente activo**

45 Como se lo describe en ejemplo 6, se vuelve el margen sobresaliendo de la capa polímera en ambos extremos del stent recubierto en la totalidad de la superficie y antes del alisado, se rellena con 200 µl de una solución de 30 por ciento en peso de fasudil en etanol/ agua (50:50 v/v) y a continuación se seca ligeramente de tal modo que se pueda continuar como en ejemplo 6.

50 **Ejemplo 9: Aplicación de un dispositivo de tracción para retirar el stent**

55 Para este fin, se pone un hilo de poliuretano resistente a la tracción alrededor del margen polímero sobresaliendo del cuerpo hueco recubierto según ejemplo 3 de tal modo que el extremo inicial y el extremo terminal del hilo se contacten apenas y que, trás el rebordeado como se lo describe en ejemplo 7, el hilo acabe por colocarse poco por debajo del extremo del stent. Para formar el lazo, se dirige el hilo a un ángulo de 90° desde el extremo inicial del hilo hacia el área interior mediante una aguja a través de la capa polímera sobresaliendo y se llega otra vez en el lado exterior a una distancia suficiente de la primera picadura de tal modo que se genere una asa que se sitúa a un ángulo de 90° frente al eje longitudinal del stent y muéstré hacia el punto medio del círculo. Se procesa de manera igual en el caso de un ángulo de 270° desde el extremo inicial del hilo antes de que el extremo terminal del hilo logre el extremo inicial del hilo. El vuelto del margen que sigue pone ambos lazos desde la posición al ángulo recto frente al eje longitudinal en posición paralela al eje longitudinal de tal modo que los lazos polímeros representen en dichos dos sitios una prolongación en forma de lazo del cuerpo hueco recubierto. A causa del sellar del margen vuelto descrito en ejemplo 10, el hilo de PU se integra firmemente en el margen.

60 **Ejemplo 10: Sellar el rebordeado**

65

El margen vuelto se sella por presión y calor. Para este fin, se monta el stent otra vez por encima de la herramienta de forma. Respectivamente una abrazadera para manga revestida con bandas de espuma de silicona se pone sobre los extremos del stent y se aprieta por la llave dinamométrica. A continuación, los stents se ponen para por lo menos 4 horas a 95 °C en la estufa de secado. Trás el enfriamiento se sueltan las pinzas y como en ejemplo 3, el stent se desprende, se purifica y se seca al aire mediante la humectación en baño de SDS.

Ejemplo 11: Recubrimiento hidrófilo del lado luminal de un stent recubierto en la totalidad de la superficie

Los solventes isopropanol, metiletilcetona y diacetona alcohol se mezclan en una proporción del volumen de 1:2:1 y se agitan con PVP a una solución a 35 %.

El stent recubierto con polímero en la totalidad de la superficie se pone por encima de un cono metálico de tal modo que se pueda rellenar la solución de PVP entre cono y stent. En este contexto, hay que tener en cuenta que nada corre hacia abajo por el margen superior ya que sólo hay que recubrir el lado interior. Después de un corto tiempo de espera se levanta el stent y se escurre la solución por el cono. El stent se deja gotar bien.

Secado y reticulación: Trás el secado en la estufa de secado, se ponen los stents verticalmente en la cámara UV de tal modo que la luz pueda iluminar hacia adentro del stent desde arriba e irradie con 500 watt. A continuación, el PVP excedente no reticulado se elimina por aclarar cuidadosamente con agua los stents.

Ejemplo 12: Recubrimiento parcial de stents (d = 3 mm)

Solución: 3,2 mg de PU disuelto en 20 ml de N-metil-2-pirrolidona

Un stent recubierto por pulverización se monta sobre una herramienta libremente giratoria adecuada de tal modo que se apoye completamente en el sustrato liso.

La aplicación del recubrimiento se efectúa en por lo menos dos capas en donde se absorbe la solución mediante un caballo de pincel y se aplica la misma en el campo que hay que recubrir hasta que el campo esté completamente recubierto con la solución.

Una vez que cada campo que hay que recubrir seleccionado está relleno en el grosor de recubrimiento requerido el stent se seca a 90 °C. Trás el enfriamiento, se desprende el stent de la herramienta de forma.

Ejemplo 13: Recubrimiento de un segmento del stent con un retículo de mallas estrechas de hilos de polietersulfon mediante la electrohilatura

Solución: 20 por ciento en peso de polietersulfon en cloruro de metileno

Se rellena la solución en la pipeta de cristal del aparato de electrohilatura. Se conecta una tensión de 12 kV y con un flujo de 3 ml/h se dirige el hilo de polietersulfon desarrollándose hacia el segmento del stent que hay que recubrir que se sitúa a una distancia de 25 cm y el recubrimiento empieza con un primer puntal y alcanza hasta el siguiente.

Ejemplo 14: Recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de un stent mediante la policondensación en superficies límites

La herramienta de forma usada para la policondensación en superficies límites consta de una varilla o un clavo terminándose en un extremo de manera cónica mientras que el otro extremo es llano de tal modo que la herramienta se pueda colocar de manera estable y derecho. En el extremo terminándose agudamente que muestra hacia arriba mientras el recubrimiento está colocado un alambre fino que está conectado con el aparato de levantamiento de tal modo que el stent se pueda arrastrar verticalmente hacia arriba.

Se pone cuidadosamente el stent sobre la herramienta de forma adecuada y se coloca verticalmente en el centro del matraz de reacción que contiene una solución de 15 ml de cloruro de ácido adípico en 500 ml de cloroformo. La herramienta de forma tiene que estar completamente en la solución inferior. Sólo el alambre fino que está fijado en el aparato de levantamiento sobresale del recipiente. A continuación, una mezcla de 22 g de α , ω -1,6-hexametilendiamina y 40 g de carbonato de sodio en 600 ml de agua se sobrepone despaciosamente por encima de la solución. En la límite de fases se forma la película polímera. Ahora, el stent se retira de manera despacia y uniforme de tal modo que la manga formándose en este contexto se pueda poner alrededor del stent. La reacción de condensación se para aproximadamente 1 cm de distancia desde el recubrimiento del extremo del stent por la interrupción del movimiento hacia arriba. A continuación, se aclara con etanol a 50 % el stent envuelto así, enseguida, se lava cuidadosamente con agua y se seca en la estufa de secado a 30 °C.

Ejemplo 15: Recubrimiento covalente de un stent con un derivado de la heparina para el equipo hemocompatible de la superficie del stent

Se desengrasaron con acetona y etanol stents de ácido fino medicinal LVM 316 no expandidos en el baño ultrasónico y se secaron en la estufa de secado a 100 °C. Enseguida, se sumergieron para 5 minutos en una solución

de 3-aminopropiltrietoxisilano a 2 % en una mezcla etanol/ agua (50/ 50:(v/v)) y enseguida, se secaron a 100 °C. A continuación, se lavaron los stents con agua desmineralizada.

3 mg de heparina desulfatada y reacetilada se diluyeron a 4 °C en 30 ml de 0,1 M de tampón MES (ácido 2-(N-

morfolino)etanosulfónico, pH 4,75) y se añadieron 30 mg de N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida-metil-p-toluensulfonato. En dicha solución, se agitaron los stents para 15 horas a 4 °C. A continuación, se aclaró respectivamente para 2 horas con agua, 4 M de solución de NaCl y agua.

5 Ejemplo 16: Recubrimiento por inmersión de un stent con una capa de silicona para ser empleado como ano artificial

10 Un stent que se monta por encima de una herramienta de forma adecuada se recubre según ejemplo 2 en una solución adquirible de polímero de bloque de silicona disuelta en N-metilpirrolidona (Gelest Sibrid®). A continuación, se elimina completamente el solvente en la estufa de secador a 75 °C y el stent recubierto se desprende cuidadosamente con agua caliente de la herramienta. El margen excedente se vuelve como se lo describe en ejemplo 2 y 3 al humedecerlo con etanol o THF y se une al stent.

15 Ejemplo 17: Recubrimiento de un stent con una capa de silicona

El stent recubierto según ejemplo 1 se pone por encima de una herramienta de forma adecuada y se recubre por pulverización con una dispersión de prepolímero de silicona que policondensa según el sistema de reticulación de acetoxi (por ejemplo MED1-6604, MED-6605 o MED6-6606 de NuSil). Previamente, se aplica la dispersión con un solvente apropiado (por ejemplo el n-hexano, el THF, el cloroformo, el diclorometano, la acetona, el etanol, el éter) por encima de una dilución apropiada para el recubrimiento por pulverización (aproximadamente 1 – 2 por ciento en peso de prepolímero de polidimetilsiloxano en el solvente). Trás el proceso de pulverización, el stent se seca a temperatura ambiente y una humedad de aire relativa de por lo menos 30 % mientras que se efectúa la policondensación de los prepolímeros según el grupo funcional presente mientras que se desprende el ácido carboxílico de pequeño peso molecular correspondiente formando la capa de silicona.

25 Una vez acabado el proceso del secado, el stent recubierto con silicona se disuelve de la herramienta de forma con poco agua y a continuación, se lava con tanto agua hasta que se logre el valor pH de agua.

Ejemplo 18: Detección del comportamiento de elución del stent cargado con agente activo en tampón PBS

30 Según el tamaño del stent se añade al mismo tampón PBS en un recipiente bastante pequeño de tal modo que está completamente en la PBS. A continuación, se cierre con parafilm y se incuba en la estufa de secado a 37 °C. Una vez acabados intervalos de tiempo seleccionados se pipetea el sobrenadante y su absorción UV se mide en 306 nm.

35 Ejemplo 19: Recubrimiento por inmersión cubriendo la totalidad de la superficie de un stent con un polímero biodegradable

El stent recubierto por pulverización de acuerdo con ejemplo 1 se monta por encima de una herramienta de forma y como se lo describe en ejemplo 3 se pone en una solución para inmersión de poliláctida y cloroformo a 15 por ciento en peso y se recubre. A continuación, se seca el stent a temperatura ambiente al aire y se desprende de la herramienta de forma por humectación con acetona.

Ejemplo 20: Recubrimiento por pulverización cubriendo la totalidad de la superficie de un stent con un polímero biodegradable y un agente activo

45 El stent recubierto por pulverización según ejemplo 1 se monta por encima de una herramienta de forma y se rocía de manera uniforme por todos los lados con la solución de rapamicina, poliláctida y glicólido y se seca a temperatura ambiente al aire. Dicho proceso se repite por lo menos dos veces. A continuación, se desprende el stent recubierto en la totalidad de la superficie de la herramienta de forma.

Solución de pulverización:

50 Se pesan 22 mg de PLGA y 22 mg de rapamicina y se rellenan con cloroforma hasta 5 g.

55

60

65

Reivindicaciones

- 5 1. Método para el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de endoprótesis rejadas o reticuladas, en donde en un primer paso de recubrimiento, se revisten por un recubrimiento polímero sea completamente sea parcialmente los puntales de la endoprótesis formando la estructura rejada o reticulada y en un segundo paso de recubrimiento, se recubre por un recubrimiento polímero cubriendo la totalidad de la superficie por lo menos una parte de los intersticios entre los puntales formando la estructura rejada o reticulada.
- 10 2. Método para el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de endoprótesis rejadas o reticuladas según la reivindicación 1, en donde dicho método comprende los pasos siguientes:
- 15 a) disponer una endoprótesis rejada o reticulada no cubriendo la totalidad de la superficie con intersticios entre los puntales formando la reja o el retículo,
 b) recubrir por lo menos parcialmente los puntales con un polímero A,
 c) humedecer con un solvente orgánico la superficie de la endoprótesis recubierta con el polímero A,
 d) recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie por un recubrimiento polímero de un polímero B de por lo menos una parte de los intersticios entre los puntales formando la estructura rejada o reticulada.
- 20 3. Método para el recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie de endoprótesis rejadas o reticuladas según la reivindicación 1, en donde dicho método comprende los pasos siguientes:
- 25 a) disponer una endoprótesis rejada o reticulada no cubriendo la totalidad de la superficie, comprendiendo puntales con una superficie interior y una superficie exterior con intersticios entre los distintos puntales,
 b) recubrir por lo menos parcialmente la superficie interior así como la superficie exterior de los puntales con un polímero A,
 c) humedecer con un solvente orgánico la superficie de la endoprótesis recubierta con el polímero A,
 d) recubrimiento cubriendo la totalidad de la superficie por un recubrimiento polímero de un polímero B de por lo menos una parte de la superficie interior y/o exterior así como de los intersticios entre los puntales.
- 30 4. Método según la reivindicación 2 o 3, en donde se efectúa el paso de recubrimiento b) mediante un método de pulverización o mediante la electrohilatura.
- 35 5. Método según la reivindicación 2 o 3, en donde en el paso de recubrimiento b) no se revisten con una capa polímera los intersticios entre los puntales.
- 40 6. Método según la reivindicación 2 o 3, en donde se efectúa la humectación según el paso c) mediante el método de inmersión o de pulverización.
- 45 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 2 - 6, en donde el solvente usado para la humectación según el paso c) contiene el polímero B en una concentración que se sitúa por debajo de la concentración del polímero B en la solución según el paso d).
- 50 8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en donde el polímero A y/ o el polímero B se selecciona(n) del grupo que comprende el ácido poliacrílico y poliacrilatos como el polimetilmetilacrilato, el polibutilmetacrilato, la poliacrilamida, poliacrilonitrilos, poliamidas, poliéteramidas, la polietilenamina, poliimididas, policarbonatos, policarboureтанos, cetonas de polivinilo, haluros de polivinilo, haluros de polivinilideno, el poliviniléter, polivinilaromatos, el polivinilester, polivinilpirrolidonas, el polioximetileno, el polietileno, el polipropileno, el politetrafluoretileno, poliuretanos, elastómeros de poliolefina, poliisobutilenos, gomas EPDM, fluorsiliconas, el quitosano de carboximetil, polietilentereftalato, polivaleratos, la celulosa de carboximetil, la celulosa, el rayón, triacetatos de rayón, nitratos de celulosa, acetatos de celulosa, la celulosa de hidroxietil, butiratos de celulosa, butiratos de acetato de celulosa, copolímeros de acetato de etilvinil, polisulfonas, polietersulfonas, resinas epoxi, resinas ABS, siliconas como polisiloxanos, haluros de polivinil y copolímeros, el éter de celulosa, triacetatos de celulosa, el quitosano, derivados de quitosano, aceites polimerizables como por ejemplo el aceite de linaza y copolímeros y/ o mezclas de los mismos.
- 55 9. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 en donde el polímero A y/ o el polímero B se selecciona(n) del grupo que comprende polivalerolactonas, poli-ε-decalactonas, poliláctidas, poliglicólidos, copolímeros de las poliláctidas y de los poliglicólidos, la poli-ε-caprolactona, el ácido poli hidroxibutírico, polihidroxibutiratos, polihidrovaleratos, copolímeros de polihidroxibutirato valerato, poli(1,4-dioxan-2,3-dionas), poli(1,3-dioxan-2-onas), poli-para-dioxanonas, polianhidridos como anhídridos de ácido polimaléico, polihidroximetacrilatos, la fibrina, policianoacrilatos, policaprolactona dimetil acrilatos, ácido poli-β-maléico, policaprolactona butil acrilatos, polímeros multibloque como por ejemplo de oligocaprolactondioles y oligodioxanondioles, polímeros multibloque de polieterésteres como por ejemplo PEG y el poli(butilentereftalato), polipivotolactonas, trimetil carbonatos-ácido poliglicólico, policaprolactona-glicolidos, poli(etil-Y-glutamato), poli(DTH-iminocarbonato), el poli(DTE-co-DT-carbonato), el poli(bisfenol A - iminocarbonato), poliortoésteres,
- 60
65

5 polítrimetilcarbonatos, poli(iminocarbonatos), la poli(N-vinil)-pirrolidona, polivinil alcoholes, poliésteramidas, poliésteres glicolizados, polifosfoésteres, polifosfacenos, el poli[p-(carboxifenoxi)propano], el poliácido hidroxipentanoico, polianhidridos, el poli(óxido de etileno)-(óxido de propileno), poliuretanos blandos, poliuretanos con
 10 residuos de aminoácido en la cadena principal, polieterésteres como el óxido de polietileno, oxalatos de polialquenos, polioctoésteres así como sus copolímeros, carragenanos, el fibrinógeno, el almidón, polímeros basados en proteínas, poli aminoácidos, poli aminoácidos sintéticos, la ceína, la ceína modificada, polihidroxialcanoatos, el ácido pectínico, el ácido actínico, la fibrina y la caseína modificadas y no modificadas, el carboxi metilsulfato, la albumina, además el ácido hialurónico, el sulfato de heparán y sus derivados, la heparina, el sulfato de condroitina,
 15 el dextrano, β -ciclodextrinas y copolímeros con PEG y polipropilenglicol, la goma arábica, la goma guar, la gelatina, el colágeno, la colágeno-N-hidroxisuccinimida, modificaciones y copolímeros y/ o mezclas de las sustancias mencionadas arriba.

10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en donde se reviste con un recubrimiento polímero cubriendo la totalidad de la superficie la endoprótesis mediante el método de inmersión, la electrohilatura y/ o el micropipeteo.

11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en donde se aplica y/ o se introduce por lo menos un agente activo antiproliferativo, antimigratorio, antiangiogénico, antiinflamatorio, antiflogístico, citostático, citotóxico y/ o antitrombótico por debajo de, en y/ o por encima de la capa del polímero A y/ o por debajo de, en y/ o por encima de la capa del polímero B o áreas parciales de dichas capas.

12. Método según la reivindicación 11, en donde el agente activo antiproliferativo, antimigratorio, antiangiogénico, antiinflamatorio, antiflogístico, citostático, citotóxico y/ o antitrombótico se selecciona del grupo que comprende lo siguiente: el sirolimus (la rapamicina), el everolimus, el pimecrolimus, la somatostatina, el tacrolimus, la roxitromicina, la daunomicina, la ascomicina, la bafilomicina, la eritromicina, la midecamicina, la josamicina, la concanamicina, la claritromicina, la troleandomicina, la folimicina, la cerivastatina, la simvastatina, la lovastatina, la fluvastatina, la rosuvastatina, la atorvastatina, la pravastatina, la pitavastatina, la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, el etopósido, el tenipósido, la nimustina, la carmustina, la lomustina, la ciclofosfamida, la 4-hidroxiciclofosfamida, la estramustina, el melfalán, la ifosfamida, la trefosfamida, el clorambucil, la bendamustina, la dacarbazina, el busulfán, la procarbazona, el treosulfan, la temozolomida, la tiotepa, la daunorubicina, la doxorubicina, la aclarubicina, la epirubicina, la mitoxantrona, la idarubicina, la bleomicina, la mitomicina, la dactinomicina, el metotrexato, la fludarabina, el fludarabina-5'-dihidrógeno fosfato, la cladribina, la mercaptopurina, la tioguanina, la citarabina, el fluorouracil, la gemcitabina, la capecitabina, el docetaxel, el carboplatino, el cisplatino, el oxaliplatino, la amsacrina, el irinotecan, el topotecan, la hidroxycarbamida, la miltefosina, la pentostatina, la aldesleucina, la tretinoína, la asparaginasa, la pegaspargasa, el anastrozol, el exemestano, el letrozol, el formestano, la aminoglutetimida, la adriamicina, la azitromicina, la espiramicina, la cefarantina, 8- α -ergolíneas, dimetilergolíneas, la agroclavina, la 1-alil lisurida, la 1-alil tergurida, la bromergurida, la bromocriptina, la elimoclavina, la ergocristina, la ergocristinina, la ergocornina, la ergocornina, la ergocriptina, la ergocriptinina, la ergometrina, la ergonovina, la ergosina, la ergosinina, la ergometrinina, la ergotamina, la ergotaminina, la ergovalina, el lergotril, la lisurida, el lisergol, el ácido lisérgico, la amida de ácido lisérgico, la dietilamida de ácido lisérgico, el ácido iso-lisérgico, la amida de ácido iso-lisérgico, la dietilamida de ácido iso-lisérgico, la mesulergina, la metergolina, la metergina, la metilergometrina, la metisergida, la pergolida, la protergurida, la tergurida, el celecoxib, la talidomida, el fasudil[®], la ciclosporina, el inhibidor 2w de la proliferación de las CML, eotilonas A y B, la mitoxantrona, la azatioprina, el mofetil micofenolato, el antisentido de c myc, el antisentido de b myc, el ácido betulínico, la camptotecina, el PI-88 (oligosacárido sulfatado), la hormona melanocito estimulante (α -MSH), la proteína C activada, el inhibidor de IL1- β , la timosina α -1, el ácido fumárico y sus ésteres, el calcipotriol, el tacalcitol, el lapachol, la β -lapachona, la podofilotoxina, la betulina, el ácido podofílico 2-etilhidrazida, el molgramostim (rhuGM-CSF), el peginterferón α -2b el lenograstim (r-HuG-CSF), el filgrastim, el macrogol, el basiliximab, el daclizumab, la selectina (antagonista de citoquinas), el inhibidor de CETP, la cadherina, inhibidores de citoquinina, el inhibidor de la COX-2, el NFkB, la angioproteína, la ciprofloxacina, la fluroblastina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas de bFGF, el probucol, prostaglandinas, la 1,11-dimetoxicantín-6-ona, la 1-hidroxi-11-metoxicantín-6-ona, la escopoletina, la colchicina, donadores de NO como el tetranitrato de pentaeritrol y sidnoniminas, S-nitrosoderivados, el tamoxifen, la estaurosporina, el β -estradiol, el α -estradiol, el estriol, la estrona, el etinilestradiol, el fosfestrol, la medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, el tranilast, el kamebakaurin y otros terpenoides que se emplean en la terapia del cáncer, el verapamil, inhibidores de la tirosina quinasa (tirfostinas), la ciclosporina A, el paclitaxel y sus derivados como el 6- α -hidroxipaclitaxel, la baccatina, taxoterol, oligómeros macrocíclicos del subóxido de carbono (MCS) y sus derivados preparados sintéticamente u obtenidos de fuentes nativas, la mofebutazona, la acemetacina, el diclofenaco, el lonazolaco, la dapsona, el ácido o-carbamioilfenoxiacético, la lidocaina, el ketoprofeno, el ácido mefenámico, el piroxicam, el meloxicam, el fosfato de cloroquina, la penicilamina, la tumstatina, la avastina, D-24851, SC-58125, la hidroxicloroquina, la auranofina, el aurotiomalato de sodio, el oxaceprol, el celecoxib, la β -sitosterina, la ademetonina, la mirtecaina, el polidocanol, la nonivamida, el levomentol, la benzocaina, la aescina, la elipticina, D-24851 (Calbiochem), el colcemid, la citocalasina A - E, indanocines, nocadazoles, la proteína S 100, la bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, la azelastina, el estimulante de la guanidil ciclasa, el inhibidor tisular de la metaloproteínasa 1 y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos que están incorporados en vehículos virales, fragmentos del ADN y ARN, el inhibidor 1 del

activador de plasminógeno, el inhibidor 2 del activador de plasminógeno, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, el IGF-1, agentes activos del grupo de los antibióticos como el cefadroxil, la cefazolina, el cefaclor, la cefoxitina, la tobramicina, la gentamicina, penicilinas como la dicloxacilina, la oxacilina, sulfonamidas, el metronidazol, antitrombóticos como el argatroban, la aspirina, el abciximab, la antitrombina sintética, la bivalirudina, la coumadina, la enoxaparina, la heparina desulfatada y N-reacetilada, el activador de tejido plasminógeno, el receptor de la membrana plaquetaria GpIIb/IIIa, anticuerpos del inhibidor del factor X_a, la heparina, la hirudina, la r-hirudina, PPACK, la protamina, el sal sódico del ácido 2-metilimidazolidina-2,4-dicarboxílico, la prouroquinasa, la estreptoquinasa, la warfarina, la uroquinasa, vasodilatadores como el dipiramidol, el trapidil[®], nitroprusidas, antagonistas del PDGF como la triazolopirimidina y la seramina, inhibidores ACE como el captopril, el cilazapril, el lisinopril, el enalapril, el losartan, inhibidores de la tioproteasa, la prostaciclina, el vapiroprost, los interferones α , β , y γ antagonistas de la histamina, bloqueadores de la serotonina, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis como el p65, el NF- κ B o el Bcl-xL, oligonucleótidos antisentido, la halofuginona, la nifedipina, el tocoferol, las vitaminas B1, B2, B6 y B12, el ácido fólico, la molsidomina, polifenoles del té, el galato de epicatequina, el galato de epigallocatequina, ácidos boswélicos y sus derivados, la leflunomida, la anakinra, el etanercept, la sulfasalazina, la dicloxacilina, la tetraciclina, la triamcinolona, la mutamicina, la procainimida, D24851, SC-58125, el ácido retinoico, la quinidina, la disopiramida, la flecainida, la propafenona, el sotalol, la amidorona, esteroides naturales y preparados sintéticamente como la briofilina A, el inotodiol, la maquirosida A, la ghalaquinosida, la mansonina, el streblosid, la hidrocortisona, la betametasona, la dexametasona, sustancias no esteroideas (NSAIDS) como el fenoprofen, el ibuprofen, la indometacina, el naproxen, la fenilbutazona y otros agentes antivirales como el aciclovir, el ganciclovir y la zidovudina, antimicóticos como el cotrimazol, la flucitosina, la griseofulvina, el ketoconazol, el miconazol, la nistatina, la terbinafina, agentes antiprotozoarios como la cloroquina, la mefloquina, la quinina, además terpenoides naturales como la hipococaescolina, el barringtonol-C21-angelato, la 14-dehidroagrostistaquina, la agrosquerina, la agrostistaquina, la 17-dihidroagrostistaquina, ovatotodiolides, el ácido 4,7-oxicicloanisomérico, baccharinoides B1, B2, B3 y B7, la tubeimosida, bruceanoles A, B y C, la bruceantinosida C, yadanziosida N y P, isodesoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, el ácido ursolólico, el ácido hiptático A, la zeorina, el iso-iridogermanal, el maitenfoliol, la effusantina A, excisanina A y B, el longuikaurin B, la sculponeatina C, el kamebaunin, leucamenina A y B, 13,18-dehidro-6-alfa-senecioiloxichaparrina, taxamairina A y B, el regenilol, la triptolida, además la cimarina, la apocimarina, el ácido aristoloquico, la aminopterina, la hidroxiaminopterina, la anemonina, la proteanemonina, la berberina, el cloruro de queliburina, la cicutoxina, la sinococulina, combrestatina A y B, la cudraiso flavona A, la curcumina, la dihidronitidina, el cloruro de nitidina, 12-beta-hidroxipregnadien-3,20-diona, el bilobol, el ginkgol, el ácido ginkgólico, la helenalina, la indicina, el indicina-N-óxido, la lasiocarpina, el glicósido 1 α , justicidina A y B, la larreatina, la maloterina, el malotocromanol, el isobutirilmalotocromanol, la marcantina A, la maitansina, la licoricidina, la margetina, la pancratistatina, la liriodenina, el oxoushinsunin, el aristolactam-all, la bispartenolidina, la periplocosida A, la desoxipsorospermina, la psicorubina, la ricina A, la sanguinarina, el ácido de trigo de manwu, la metilsorbifolina, cromonas de spathelia, el stizophyllin, la akagerina, la dihidrousambarensina, la hidroxiusambarina, la estrichnopentamina, la estrichnofilina, la usambarina, la usambarina, la dafnoretina, el lariciresinol, el metoxilariciresinol, el siringaresinol, la umbeliferona, el afromoson, la acetil vismiona B, la desacetil vismiona A, vismiona A y B y aminoácidos que contienen azufre como la cistina así como sales, hidratos, solvatos, enantiómeros, racematos, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros y mezclas de los agentes activos mencionados arriba.

13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en donde la endoprótesis que hay que recubrir tiene una estructura tubular, espiral y/ o entrecruzada.
14. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en donde la endoprótesis que hay que recubrir es un stent, un stent coronario, un stent vascular, un stent traqueal (stent de la tráquea), un stent bronquial, un stent uretral, un stent esofágico (stent del esófago), un stent biliar, un stent renal, un stent del intestino delgado, un stent del intestino grueso, un implante de la laringe, un by-pass, un catéter o un anus artificial.
15. Endoprótesis adquirible de acuerdo con un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14.
16. Endoprótesis según la reivindicación 15 apropiada para la prevención, la reducción o el tratamiento de la estenosis, la restenosis, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, obstrucciones vasculares, vasoconstricciones, aneurismas y apropiada para salidas y accesos artificiales.