

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 138**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

B05D 1/00 (2006.01)

C09D 105/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2014 PCT/EP2014/069030**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015 WO15036343**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2014 E 14784004 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 3043838**

54 Título: **Revestimiento de endoprótesis vascular**

30 Prioridad:

10.09.2013 DE 102013014821

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

16.10.2018

73 Titular/es:

**AACHEN SCIENTIFIC INTERNATIONAL PTE. LTD.
(100.0%)**

**10 Anson Road, 03-05 International Plaza
079903 Singapore, SG**

72 Inventor/es:

RÜBBEN ALEXANDER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 686 138 T3

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

DESCRIPCIÓN

Revestimiento de endoprótesis vascular

La invención se refiere a un procedimiento para el revestimiento de una endoprótesis vascular. Además se refiere la invención a la endoprótesis vascular que puede obtenerse mediante el procedimiento.

5 Los denominados "procedimientos mínimamente invasivos" ocupan en la medicina una importancia cada vez más grande. Así se usan en el tratamiento de estrechamientos vasculares (estenosis) con frecuencia endoprótesis vasculares, los denominados *stents*, en el vaso para mantener abierto el vaso. La endoprótesis vascular presenta habitualmente una forma de tubo y está constituida por una estructura de trenzado o de rejilla de metal o plástico. La endoprótesis vascular puede adoptar una forma comprimida para que pueda introducirse mediante un catéter en el sitio objetivo. Entonces en el sitio objetivo se ensancha la endoprótesis vascular, de modo que ésta adopta su forma expandida. El ensanchamiento puede realizarse con ayuda de un balón. Se conocen también endoprótesis vasculares de autoexpansión que están constituidas por un material con memoria de forma y se despliegan por sí mismas tan pronto como ya no se mantenga en su forma comprimida o se sometan a una modificación de la temperatura. El procedimiento del ensanchamiento de vasos sanguíneos cerrados o estrechados con ayuda de una endoprótesis vascular se designa también como angioplastia con *stent*.

Como problemático ha resultado que con el uso de endoprótesis vasculares convencionales se producen restenosis con frecuencia tras un cierto tiempo mediante proliferación celular y nueva formación de tejido, es decir se estrecha de nuevo el lumen vascular. Se intenta prevenir esto mediante endoprótesis vasculares revestidas con medicamentos (los denominados *drug eluting stents*). En particular, en el caso de los medicamentos puede tratarse de inhibidores de proliferación tal como paclitaxel o también de inmunosupresores tal como sirolimus. El revestimiento puede generarse debido a que se aplica el principio activo disuelto en un disolvente sobre la endoprótesis vascular y puede evaporarse el disolvente a continuación. El principio activo se deposita de esta manera sobre la endoprótesis vascular y se libera a continuación del implante paulatinamente.

Dado que las endoprótesis vasculares típicas presentan una estructura de trenzado o de rejilla, el perímetro de la endoprótesis vascular presenta por consiguiente una multiplicidad de pasos, se realiza la humectación de la endoprótesis vascular con el disolvente, en el que está disuelto el principio activo, por regla general tanto dentro como también fuera. Sin embargo esto es indeseable en tanto que el principio activo sobre el lado interno de la endoprótesis vascular impida también la incrustación de la endoprótesis vascular en el tejido propio del cuerpo. Además ha resultado difícil la cristalización del principio activo sobre endoprótesis vasculares. La causa es que, de manera distinta a por ejemplo en el caso de balones para la angioplastia con balón, la superficie de la endoprótesis vascular es hidrófila y no hidrófoba, por lo tanto no se forman sin más sobre la superficie de la endoprótesis vascular gérmenes de cristalización de los principios activos típicamente hidrófobos.

Se planteó por tanto el objetivo de facilitar un procedimiento para el revestimiento de endoprótesis vasculares que superara estos problemas del estado de la técnica, de modo que en particular el espacio interno de la endoprótesis vascular permaneciera en gran parte libre de principio activo y cristalizara bien el principio activo sobre la superficie exterior.

Este objetivo se soluciona de acuerdo con la invención mediante un procedimiento para el revestimiento de una endoprótesis vascular con las siguientes etapas

- a) humedecer al menos parcialmente el lado externo de la endoprótesis vascular con una primera solución de un principio activo
- b) desplazar la endoprótesis vascular en un movimiento de rotación alrededor del eje longitudinal de la endoprótesis vascular
- c) ejercer una fuerza mecánica de acción radial sobre el lado externo de la endoprótesis vascular.

En la primera etapa a) convencional se humedece la endoprótesis vascular con una solución del principio activo. La humectación puede realizarse en particular mediante inmersión en la solución o rociado con la solución. La endoprótesis vascular se desplaza en la etapa b) en un movimiento de rotación rápido alrededor de su eje longitudinal. La fuerza centrífuga producida hace que el disolvente, en el que está disuelto el principio activo, se centrifugue hacia fuera y la superficie interna de la endoprótesis vascular permanezca prácticamente libre de principio activo. La separación del disolvente en exceso y del principio activo mediante rotación se conoce por el documento WO 2009/059625 A1. La endoprótesis vascular puede encontrarse ya en rotación durante la etapa a), es decir durante la humectación con la solución de principio activo. Esto se aplica en particular, cuando la humectación se realiza mediante inmersión en la correspondiente solución. Como alternativa puede desplazarse en rotación la endoprótesis vascular también solo hasta que se haya realizado la etapa a).

En la etapa c), que se realiza temporalmente tras las etapas a) y b), se ocupa ejerciendo una fuerza mecánica de acción radial sobre el lado externo de la endoprótesis vascular a continuación de que se formen gérmenes de cristalización para el principio activo, de modo que el principio activo (hidrófobo) cristalice bien sobre la superficie

hidrófila de la endoprótesis vascular. Para la fuerza de acción radial es importante que ésta actúe de manera uniforme por todo el perímetro de la endoprótesis vascular en las zonas en las que ha tenido lugar una humectación. Por radial se entiende una fuerza que actúa desde fuera por el perímetro, a diferencia de una fuerza de acción axial sobre los extremos longitudinales de la endoprótesis vascular.

5 En particular puede ejercerse una fuerza mecánica de acción radial debido a que la endoprótesis vascular se enrolla sobre una superficie. A este respecto puede tratarse de una superficie de elastómero, por ejemplo una superficie de goma. La presión ejercida sobre la endoprótesis vascular debía permanecer constante, de modo que la sollicitación con fuerza de la endoprótesis vascular sea uniforme por todo el perímetro. Durante el enrollamiento de la endoprótesis vascular sobre la superficie se generan gérmenes de cristalización, que son importantes para la formación de un revestimiento de principio activo cristalizado. Para no originar durante el enrollamiento sobre la superficie ninguna deformación de la endoprótesis vascular, es práctico llenar el espacio interno de la endoprótesis vascular, por ejemplo con un polvo introducido en dirección longitudinal, que puede estar constituido preferentemente por vidrio o metal.

10 Lógicamente son concebibles también formas alternativas de ejercer una fuerza mecánica de acción radial. Por ejemplo puede introducirse la endoprótesis vascular en una correspondiente herramienta, que es adecuada para ejercer una fuerza mecánica de acción radial, uniforme. La fuerza debe dimensionarse bien de modo que no tenga lugar una deformación indeseada de la endoprótesis vascular.

15 Independientemente del modo en el que se ejerza la fuerza, mediante enrollamiento sobre una superficie o de otra manera, normalmente es suficiente un ligero apriete, por ejemplo con una fuerza de 0,5 a 5 N, preferentemente de 1 a 3 N, por ejemplo 2 N.

20 Para apartar el principio activo disuelto en un disolvente, desventajoso en la zona interna de la endoprótesis vascular, se desplaza la endoprótesis vascular en un movimiento de rotación alrededor de su eje longitudinal. La velocidad de giro debía ascender al menos a 1.000 r/min, preferentemente al menos a 2.000 r/min y de manera especialmente preferente al menos a 5.000 r/min. Como especialmente ventajosa ha resultado una velocidad de giro de 5.000 a 10.000 r/min. Una velocidad de rotación correspondientemente alta proporciona de manera eficaz que se separe por centrifugación el disolvente que contiene el principio activo y la zona interna de la endoprótesis vascular permanezca prácticamente libre de principio activo. Además se separan también restos de principio activo que revisten los intersticios de la endoprótesis vascular de manera total o parcial o se introducen en éstos. Los restos de principio activo de este tipo son indeseables, dado que no se trata de una cantidad de principio activo reproducible n cuantificable. Puede dejarse rotar la endoprótesis vascular normalmente durante un espacio de tiempo de 10 s a 2 min tras la humectación con la solución de principio activo, habiendo resultado suficiente por regla general un espacio de tiempo de 30 s. La velocidad de rotación es considerablemente más alta que en procedimientos conocidos parcialmente por el estado de la técnica, en los que debe conseguirse mediante un movimiento una distribución uniforme del principio activo o un secado.

35 Dado que el interior de la endoprótesis vascular permanece en gran parte libre de principio activo, se cubre la endoprótesis vascular más rápidamente con el endotelio. En la misma medida se reduce el estímulo de la coagulación de sangre por la endoprótesis vascular. Mediante el uso de las endoprótesis vasculares de acuerdo con la invención es posible por tanto prescindir más rápidamente de anticoagulantes tal como ácido acetilsalicílico. Al mismo tiempo se impiden de manera eficaz sin embargo las restenosis mediante la aplicación del principio activo sobre el lado externo de la endoprótesis vascular.

40 La primera solución puede estar saturada con respecto al principio activo. Como disolvente pueden usarse por ejemplo diclorometano, cloroformo, un alcohol, en particular etanol, metanol o isopropanol, acetona, dietiléter, hidrocarburos líquidos, tal como por ejemplo pentano, hexano, heptano, ciclohexano u octano, tolueno, tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, dimetilformamida (DMF) o acetato de etilo. Es posible también el uso de mezclas de disolventes. Preferentemente se trata de una solución del principio activo en cloroformo o diclorometano, prefiriéndose cloroformo en tanto que se volatiliza más lentamente y por tanto permanece más tiempo dentro del cual puede centrifugarse el disolvente junto con el principio activo mediante el movimiento de rotación hacia fuera.

45 Una concentración típica para el principio activo en la primera solución se encuentra en un intervalo de 50 – 500 mg/ml, en particular de 100 a 300 mg/ml. Estas concentraciones han dado buen resultado con formación de un revestimiento de paclitaxel. Básicamente puede tratarse también de una solución de principio activo saturada.

50 En el caso del principio activo usado se trata en particular de un fármaco o bien medicamento que actúa de manera que inhibe la proliferación e impide el sobrecrecimiento que estrecha los vasos del sitio mantenido abierto mediante la endoprótesis vascular. En particular puede seleccionarse el principio activo de: tretinoína, agonistas del receptor orfan, derivados de elafina, corticosteroides, hormonas esteroideas, paclitaxel, rapamicina, sirolimus, tacrolimus, proteínas hidrófobas así como sustancias que modifican la proliferación celular. Es posible también usar mezclas de estos principios activos. Además pueden usarse también derivados de los principios activos mencionados, entendiéndose por derivados en particular sales, ésteres y amidas. Como hormonas esteroideas pueden usarse por ejemplo metilprednisolona, dexametasona o estradiol. Se prefiere especialmente el uso de paclitaxel o bien

derivados de paclitaxel.

El revestimiento de la endoprótesis vascular con el principio activo puede realizarse también usándose solubilizadores. Como tales se conocen por ejemplo: fosfatidilcolina, aceite de ricino polietoxilado, cardiolipina, colesterol así como mezclas de los mismos. Se prefiere sin embargo prescindir de solubilizadores.

5 Las etapas de procedimiento mencionadas anteriormente, en particular las etapas a) y b), también pueden repetirse en caso necesario, es decir puede aplicarse varias veces un principio activo que está disuelto en un disolvente, sobre la endoprótesis vascular y puede separarse el interior de la endoprótesis vascular mediante desplazamiento en un movimiento de rotación. Esto conduce a una carga elevada con principio activo. Es concebible también que se apliquen sucesivamente distintos principios activos.

10 De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente se realiza a continuación de las etapas a) a c) mencionadas anteriormente una etapa de procedimiento d), en la que se humedecen las zonas del lado externo de la endoprótesis vascular humedecidas con la primera solución del principio activo con un líquido que contiene agua y/o al menos un alcohol. Esta etapa debía realizarse después de que la endoprótesis vascular se haya secado completamente o en gran parte y haya cristalizado el principio activo según la posibilidad. La capa de principio activo
15 producida tras la humectación de la superficie con la primera solución del principio activo es más bien a modo de laca y transparente y sirve como base para una carga de principio activo homogénea y reproducible. La humectación con el líquido que contiene agua y/o al menos un alcohol ataca la superficie de principio activo parcialmente y hace que ésta sea más porosa. El revestimiento se vuelve por consiguiente más quebradizo, ópticamente menos transparente y más lechoso. Debido a la consistencia a modo de creta de la superficie se consigue un desgaste de
20 principio activo más alto y una emisión de principio activo más alta a las paredes del vaso circundantes, que lo que sería el caso sin la humectación con el líquido adicional, que contiene agua y/o al menos un alcohol.

En el caso del líquido que contiene agua y/o al menos un alcohol se trata de una solución acuosa que contiene un alcohol y/o una cetona. La concentración del alcohol y/o cetona en la solución acuosa asciende normalmente a del 10 % al 70 % (v/v), preferentemente a del 20 % al 40 % (v/v) y de manera especialmente preferente a aprox. el 30 %
25 (v/v). Pueden usarse básicamente alcoholes y cetonas miscibles con agua, pudiéndose usar también una mezcla de varios alcoholes y/o cetonas, para las que se aplican en total entonces las indicaciones de concentración preferentes mencionadas anteriormente. Se prefiere el uso de etanol, metanol, acetona y/o isopropanol. Lo más preferente es etanol. Además puede comprender la solución acuosa una mezcla de disolventes azeotrópica, en particular una mezcla de alcohol/agua, preferentemente una mezcla de etanol/agua. Es posible también la adición de una cantidad pequeña, normalmente de aprox. el 0,1 % (v/v) de ácido acético, de manera que se consigue una estabilización del principio activo, en particular de paclitaxel. También la humectación con el líquido que contiene agua y/o al menos un alcohol se realiza normalmente mediante inmersión o rociado. A continuación de y/o durante la humectación
30 puede desplazarse la endoprótesis vascular de nuevo en rotación o bien puede encontrarse en rotación, para conseguir una separación más rápida del disolvente en exceso y el secado. Es concebible también que el líquido contenga una cantidad adicional de principio activo para elevar posteriormente la carga de la endoprótesis vascular.

Como etapa e) adicional tras la etapa d) descrita anteriormente pueden humedecerse las zonas del lado externo de la endoprótesis vascular humedecidas con la primera solución y el líquido que contiene agua y/o al menos un alcohol con una solución adicional que contiene un polisacárido. De manera correspondiente se reviste la endoprótesis vascular anteriormente con un polisacárido, encontrándose el revestimiento de polisacárido sobre el lado externo del
40 principio activo, es decir el principio activo está cubierto en gran parte por una capa de polisacárido. Eventualmente, puede liberarse la endoprótesis vascular en su interior de la capa de polisacárido aún mediante limpieza sencilla, dado que el polisacárido no ejerce en este caso ninguna función. Sin embargo no es en absoluto necesaria una separación del polisacárido, dado que ya mediante la etapa de procedimiento b) descrita anteriormente se ocupó de manera suficiente de que el interior de la endoprótesis vascular permaneciera prácticamente libre de principio activo.

45 Ha resultado que el revestimiento de polisacárido actúa de manera similar a un adhesivo sobre la pared interna del vaso tratado, es decir el principio activo se adhiere considerablemente mejor sobre la pared del vaso y se arrastra menos fácilmente por el flujo sanguíneo. Probablemente se hincha fácilmente el polisacárido, que a diferencia del principio activo es hidrófilo, en un entorno acuoso como la sangre, de manera que se mejora la transferencia a la pared interna del vaso. De manera correspondiente puede desarrollar el principio activo su acción durante un espacio de tiempo largo y puede llegar desde el revestimiento de polisacárido paulatinamente hacia el tejido del vaso. Pudo mostrarse que incluso tras aprox. 3 meses pueden detectarse aún concentraciones de principio activo significativas. Sin un revestimiento de polisacárido por el contrario, tras 2 a 3 días apenas está presente aún principio activo en la zona de la pared interna del vaso, por lo tanto ya no se proporciona la protección provocada por el principio activo frente a una restenosis en caso de *stents* revestidos con principio activo de manera convencional
50 ya tras comparativamente breve tiempo.

Otra ventaja del revestimiento con un polisacárido puede observarse en que el principio activo se fija mejor en la endoprótesis vascular. Los principios activos, como por ejemplo paclitaxel, que se usan para un revestimiento de endoprótesis vasculares y actúan inhibiendo la proliferación, son con frecuencia altamente tóxicos, por lo que los médicos y el personal sanitario deben protegerse frente a inhalación y contacto. Mediante la cubierta del principio
60 activo con una capa de polisacárido se consigue que la endoprótesis vascular pueda manipularse sin problemas, sin

que se desprenda el principio activo. Se minimiza el riesgo de que los usuarios inhalen el principio activo o lo absorban a través de la piel.

Debido a que en primer lugar el principio activo y a continuación el polisacárido como polímero se aplican en cada caso en forma disuelta, se consigue una distribución uniforme del polisacárido alrededor de los cristales de principio activo del revestimiento de principio activo ya existente. Además se llenan las cavidades entre las partículas de principio activo o bien entre la superficie de la endoprótesis vascular; los cristales de principio activo se cubren con el polisacárido y se revisten.

Es especialmente ventajoso en este contexto también que el revestimiento así obtenido de la endoprótesis vascular sea mecánicamente estable y flexible, lo que es importante en tanto que debe llevarse una endoprótesis vascular mediante un catéter con frecuencia por vasos sanguíneos con luz estrecha al punto de destino. También el envasado y la manipulación de la endoprótesis vascular se vuelve más segura de manera correspondiente.

Los polisacáridos representan un revestimiento hidrófilo, que en un entorno acuoso como sangre experimenta un cierto hinchamiento o bien ensanchamiento. Esto conduce a que el principio activo durante el ensanchamiento de la endoprótesis vascular se transfiera bien a la pared interna del vaso. El procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado en particular para revestimientos de principio activo lipófilos. Ha resultado concretamente que precisamente los polisacáridos hidrófilos son muy adecuados para proporcionar que los principios activos lipófilos se transfieran durante el ensanchamiento de la endoprótesis vascular de manera eficaz a las paredes internas de los vasos tratados y produzcan una concentración de principio activo continua durante mucho tiempo. Se supone que después de que en el procedimiento de acuerdo con la invención haya proporcionado en primer lugar el líquido que contiene agua y/o al menos un alcohol una quebrajosidad del revestimiento de principio activo, se depositan a continuación las moléculas de polisacárido aplicadas entre las moléculas de principio activo y así proporcionan una distribución homogénea del principio activo en la matriz de polisacárido. En las endoprótesis vasculares fabricadas mediante el procedimiento de acuerdo con la invención se cubre el principio activo ventajosamente por el polisacárido aplicado en la última etapa.

El polisacárido se encuentra preferentemente en una solución alcohólica. Ésta puede contener además de uno o varios alcoholes en particular también agua. Una solución acuosa-alcohólica es ventajosa en tanto que disuelva bien el polisacárido, sin embargo ya no retire de nuevo la capa de principio activo ya aplicada. Además, la proporción orgánica en la solución proporciona un rápido secado tras la humectación. La concentración del alcohol o bien de los alcoholes en la solución acuosa-alcohólica asciende normalmente a del 10 % al 70 % (v/v), preferentemente a del 30 % al 65 % (v/v), más preferentemente a del 50 % al 60 % (v/v) y de manera especialmente preferente a aprox. el 55 % (v/v). Como alcohol pueden usarse aquellos alcoholes que disuelven el polisacárido. Por regla general pueden mezclarse alcoholes de este tipo también con agua. Se prefieren etanol, metanol e isopropanol, prefiriéndose especialmente etanol. A continuación de y/o ya durante la humectación con la solución que contiene un polisacárido puede desplazarse de nuevo la endoprótesis vascular en rotación o bien puede encontrarse en rotación para separar el exceso de solución y para provocar un secado más rápido.

Eventualmente puede prescindirse también de la etapa d), es decir la etapa de procedimiento e) sigue directamente tras la etapa c), ya que la solución acuosa-alcohólica, en la que está disuelto el polisacárido, es igualmente adecuada para originar la quebrajosidad deseada de la superficie de principio activo. En este caso sirve la etapa e) para un doble fin, por un lado se vuelve más porosa la capa de principio activo, por otro lado se cubre la capa de principio activo con polisacárido, introduciéndose el polisacárido también en las cavidades y espacios intermedios individuales que se forman en la capa de principio activo.

La masa molar promedio del polisacárido asciende de manera conveniente a de 10.000 a 100.000.000 Da. Ha resultado especialmente conveniente una masa molar promedio entre 20.000 y 80.000 Da. Se prefieren polisacáridos. El contenido en polisacárido de la solución adicional asciende preferentemente a del 1 % al 15 % en peso, más preferentemente a del 2 % al 10 % en peso y de manera especialmente preferente a del 3 % al 8 % en peso.

En el caso del polisacárido se trata preferentemente de un polisacárido ramificado. Son adecuadas también mezclas de varios polisacáridos y polisacáridos modificados. Se prefieren dextranos, en particular dextranos naturales. En el caso de los dextranos se trata de polímeros de alto peso molecular, ramificados, que se componen de unidades de glucosa. Se preparan entre otras cosas por bacterias del género *Leuconostoc*. Se usan como sustituto de plasma sanguíneo o como soporte en la cromatografía. Los dextranos actúan además de manera antitrombogénica.

En el caso del dextrano puede tratarse en particular de un dextrano natural. Se prefiere especialmente dextrano 40 con una masa molar promedio de aprox. 40.000 Da.

Además de dextranos pueden usarse sin embargo básicamente también otros polisacáridos. Un ejemplo de un polisacárido modificado que puede usarse es hidroxietilalmidón (HES).

Todas las humectaciones de la superficie de la endoprótesis vascular con un líquido (primera solución, líquido que contiene agua y/o al menos un alcohol o una solución adicional que contiene polisacárido) pueden realizarse mediante inmersión en el líquido. La inmersión dura a este respecto por regla general como máximo 1 min,

5 normalmente de 10 a 30 s. Como alternativa a la humectación mediante inmersión puede realizarse la humectación también de otra manera, por ejemplo mediante rociado o goteo. Tras las etapas de humectación individuales se deja secar la superficie de la endoprótesis vascular normalmente en primer lugar, antes de que se realicen otras etapas de procedimiento. El secado puede fomentarse dejando actuar un flujo de aire o de gas. También el desplazamiento de la endoprótesis vascular en rotación fomenta el secado.

10 En caso necesario puede aumentarse la superficie de la endoprótesis vascular antes de la aplicación del principio activo mediante acción mecánica, química o térmica, por ejemplo puede hacerse rugosa o corroerse ligeramente. De esta manera obtiene la superficie una estructura más grande, de modo que la carga de principio activo puede elevarse. Las concavidades así generadas en la superficie pueden presentar por ejemplo una profundidad y un diámetro de 5- 50 μm .

Todas las etapas de procedimiento pueden realizarse a temperatura ambiente.

15 Además del procedimiento de acuerdo con la invención descrito, la invención se refiere también a una endoprótesis vascular, cuyo lado externo presenta al menos parcialmente un revestimiento con paclitaxel o bien con un principio activo y un polisacárido y que puede obtenerse mediante el procedimiento descrito anteriormente. El revestimiento con el principio activo así como también el polisacárido puede afectar a este respecto a toda la superficie exterior de la endoprótesis vascular o únicamente zonas parciales. Es importante que el interior de la endoprótesis vascular permanezca en tanto como sea posible libre de principio activo, para permitir allí el crecimiento endotelial, que se ocupa de la incrustación de la endoprótesis vascular en el vaso. De esta manera se integra la endoprótesis vascular rápidamente en el tejido corporal, impidiendo al mismo tiempo el principio activo presente en la superficie exterior de la endoprótesis vascular de manera eficaz la restenosis mediante crecimiento celular no controlado. En el caso de la endoprótesis vascular de acuerdo con la invención puede tratarse por ejemplo de un *stent*, tal como se conoce éste por lo demás para mantener abierto un lumen vascular.

25 Es especialmente ventajoso cuando el principio activo se cubre además por un polisacárido, en particular un dextrano. El polisacárido provoca una buena adhesión del principio activo en la pared interna del vaso, de modo que se impida en gran parte un arrastre del principio activo por el flujo sanguíneo. De manera correspondiente pueden detectarse en la propia pared interna del vaso tras meses aún considerables concentraciones de principio activo, mientras que en caso de endoprótesis vasculares revestidas con principio activo de manera convencional apenas está presente aún principio activo en la pared interna del vaso parcialmente ya tras pocos días.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para el revestimiento de una endoprótesis vascular, con las siguientes etapas
 - a) humedecer al menos parcialmente el lado externo de la endoprótesis vascular con una primera solución de un principio activo
 - b) desplazar la endoprótesis vascular en un movimiento de rotación alrededor del eje longitudinal de la endoprótesis vascular
 - c) ejercer una fuerza mecánica de acción radial sobre el lado externo de la endoprótesis vascular.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** se ejerce la fuerza mecánica de acción radial sobre el lado externo de la endoprótesis vascular de manera que la endoprótesis vascular se enrolla ejerciendo una presión sobre una superficie.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado porque** la superficie es una superficie elastomérica, en particular una superficie de goma.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la endoprótesis vascular se desplaza en un movimiento de rotación alrededor del eje longitudinal con una velocidad de giro de al menos 1.000 rpm, preferentemente al menos 2.000 rpm, de manera especialmente preferente al menos 5.000 rpm.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** la primera solución contiene cloroformo o diclorometano como disolvente.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el principio activo usado se selecciona del grupo: tretinoína, agonistas de receptor huérfano, derivados de elafina, corticosteroides, hormonas esteroideas, paclitaxel, rapamicina, sirolimus, tacrolimus, proteínas hidrófobas y/o sustancias que modifican la proliferación celular.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende como etapa adicional:
 - d) humedecer las zonas del lado externo de la endoprótesis vascular humedecidas con la primera solución del principio activo con un líquido que contiene agua y/o al menos un alcohol,
- en el que la etapa d) se realiza tras las etapas a) a c).
8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado porque** el líquido que contiene agua y/o al menos un alcohol contiene un alcohol y/o una cetona.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado porque** la concentración del alcohol y/o de la cetona en el líquido asciende a del 10 % al 70 % (v/v), preferentemente del 20 % al 40 % (v/v).
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 a 9, **caracterizado porque** el líquido contiene etanol, metanol, acetona y/o isopropanol.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende como etapa adicional:
 - e) humedecer las zonas del lado externo de la endoprótesis vascular, humedecidas con la primera solución y eventualmente con el líquido que contiene agua y/o al menos un alcohol, con una solución adicional que contiene un polisacárido,
- en el que la etapa e) se realiza tras las etapas a) a c) o a) a d).
12. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado porque** la masa molar promedio del polisacárido asciende a de 10.000 a 100.000.000 Da, preferentemente a de 20.000 a 80.000 Da.
13. Procedimiento según las reivindicaciones 11 o 12, **caracterizado porque** el polisacárido es un dextrano.
14. Endoprótesis vascular, cuyo lado externo presenta al menos parcialmente un revestimiento con paclitaxel, que puede obtenerse mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 6 a 13.
15. Endoprótesis vascular, cuyo lado externo presenta al menos parcialmente un revestimiento con un principio activo, que puede obtenerse mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 13, **caracterizada porque** el principio activo está cubierto por el polisacárido.