



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0722412-5 A2**

(62) Data de Depósito do Pedido Original:
PI0714193 - 03/07/2007

(22) Data de Depósito: 03/07/2007

(43) **Data da Publicação: 16/11/2011**
(RPI 2132)



(51) **Int.Cl.:**

A61L 31/10

A61L 31/16

Notificação de Depósito de Pedido Dividido:
RPI 2132 de 16/11/2011

(54) Título: **CATETER BALÃO COM STENT CRIMPADO, E USO DE AGENTE ATIVO**

(30) Prioridade Unionista: 03/07/2006 AL 102006030586.8

(73) Titular(es): Hemoteq AG

(72) Inventor(es): Erika Hoffmann, Michael Hoffmann, Roland Horres, Sabine Küsters

(74) Procurador(es): Bhering Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT DE2007001173 de 03/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/003298 de 10/01/2008

(57) Resumo: CATETER BALAO COM STENT CRIMPADO E USO DE AGENTE ATIVO. A presente invenção refere-se ao uso de agente ativo e cateteres balões tendo revestimentos otimizados à base de polímeros intumescíveis em metanol para eluição de rapamicina.



CATETER BALÃO COM STENT CRIMPADO E USO DE AGENTE ATIVO.

Dividido do Pedido de Patente PI 0714193-9 depositado em 03/07/2007.

A presente invenção se refere a balões cateteres tendo
5 pelo menos uma camada que contém pelo menos um agente ativo antiproliferativo, imunossupressivo, anti-inflamatório, antimicótico e/ou antitrombótico, métodos de fabricação destes dispositivos médicos, bem como seu uso para prevenção de reestenoses.

10 No corpo humano o sangue entra em contato com superfícies diferentes no interior dos vasos sanguíneos naturais somente em casos de ferimentos. Consequentemente, o sistema de coagulação do sangue sempre está ativado para
15 reduzir o sangramento e prevenir uma perda do potencial letal do sangue se o sangue entrar em contato com superfícies estranhas. Devido ao fato de que um implante também representa uma superfície estranha, todos os pacientes que receberam um implante, que está em contato permanente com o sangue, são tratados para a duração do contato do sangue com
20 drogas, chamadas de anticoagulantes, que reprimem a coagulação do sangue, na medida em que, às vezes, efeitos colaterais consideráveis têm de ser levados em conta. O risco descrito de trombose também ocorre como um dos fatores de risco na utilização de suportes de vasos, chamados stents, em
25 vasos contendo sangue. Os stents servem para a expansão permanente das paredes do vaso na ocorrência de estreitamentos e de oclusões do vaso, por exemplo, por mudanças arterioscleróticas especialmente das artérias coronárias. O material que é usado para o stent é geralmente
30 aço inoxidável médico, ligas de Ni-Ti ou ligas de Co-Cr, enquanto que os stents poliméricos ainda estão em fase de desenvolvimento. A trombose de stent ocorre em menos de um por cento dos casos já no laboratório de cardio cateter como trombose precoce ou em dois a cinco por cento dos casos
35 durante a recreação no hospital. Aproximadamente cinco por cento dos casos de lesões do vaso devido à intervenção são

causados pelos fechamentos arteriais e também há a possibilidade de causar pseudo-aneurisma pela expansão dos vasos.

Da mesma forma, no caso de um PTCA a coagulação do sangue fica ativada introduzindo um corpo estranho. Como neste caso um implante em curto prazo é preocupante, os problemas são encontrados mais substancialmente na força da dilatação do vaso que é necessário para se expandir ou eliminar um estreitamento ou oclusão do vaso. Uma complicação adicional e muito frequente que ocorre é a reestenose, uma reoclusão do vaso. Embora os stents reduzam o risco de uma oclusão recorrente do vaso, eles ainda não são capazes de impedir completamente as reestenoses ou são eles mesmos a razão para as hiperplasias neoíntimas. Especialmente em casos severos, uma taxa de reestenoses depois da implantação de um stent é de 30%, uma das principais razões de repetidas visitas a hospitais pelos pacientes. Como a taxa de reestenoses depois do PTCA é substancialmente superior se comparado a um stent, um stent é normalmente implantado em pacientes que têm grandes estenoses ou reestenoses.

Uma descrição exata sobre reestenoses não pode ser encontrada na literatura técnica. A mais frequente definição morfológica usada para reestenoses é única, o que define reestenoses como uma redução do diâmetro do vaso para menos de 50% do diâmetro normal depois do resultado da PTA (angioplastia transluminal percutânea). Este é um valor determinado empiricamente cuja relevância e relação hemodinâmica com a patologia clínica precisa de uma fundação científica estável. Na prática, um agravamento clínico de um paciente é frequentemente considerado como um sinal de uma reestenose. Os danos nos vasos são causados durante a implantação do stent ou em caso de dilatação de um vaso, resultando em reações de inflamação, o que tem um papel importante no processo de recuperação durante os primeiros sete dias. Os processos correntes estão, entre outros, relacionados com os fatores de crescimento, o que inicia uma

crescente proliferação das células de músculo liso e resulta com isto em uma rápida reestenose, uma renovada oclusão do vaso, devido ao crescimento descontrolado.

Mesmo depois de poucas semanas, quando o stent é fixo no tecido do vaso sanguíneo e é totalmente cercado por células de músculo liso, a cicatrização pode ser muito distintiva (hiperplasia neoíntima) e resulta não somente no revestimento da superfície do stent, mas na oclusão do espaço interior total do stent.

Foi tentado em vão resolver o problema de reestenoses desenvolvendo cateteres balão que liberam heparina através dos microporos e mais tarde pelo revestimento dos stents com heparina (J. Whörle et al., European Heart Journal (2001) 22, 1808-1816). Entretanto, a heparina aparece como anticoagulante apenas na primeira causa mencionada e, além disso, é capaz de desdobrar seu efeito total somente na solução. Este primeiro problema é, entretanto, quase totalmente evitável através de medicamentos pela aplicação de anticoagulantes. Pretende-se resolver o problema agora inibindo o crescimento das células de músculo liso localmente.

Isto é realizado, por exemplo, pelos stents radioativos ou pelos stents que contêm agentes ativos farmacêuticos, ação que é preferencialmente antiproliferativa. Originado para a quimioterapia, o agente ativo paclitaxel que impede a divisão de uma célula no processo de mitose pela ligação irreversível ao fuso mitótico foi bem sucedido. A célula permanece neste estado de transição que não pode ser mantido e morre. Entretanto, a pesquisa existente com o stent eludido de paclitaxel mostra o contrário dos mesmos resultados do stent sem revestimento do paclitaxel em uma taxa maior de trombose com consequências em longo prazo. Isto é baseado no mecanismo de ação do paclitaxel. A ligação e a estabilização irreversíveis da tubulina durante resultados da divisão celular naquela célula não são capazes de realizar outras funções de manutenção da célula. Finalmente, a célula morre.

Desse modo, o processo de cura da ferida será mais bem controlado, entretanto, pela geração de material da célula que não é mais viável, uma reação inflamatória aumentada e assim uma resposta imunológica mais forte é obtida

5 indesejavelmente. É muito difícil cumprir com a dosagem de paclitaxel. Por outro lado, as reações inevitáveis que induzem o processo de cura da ferida têm que combater além do processo inflamatório que é induzido adicionalmente pelo paclitaxel e por outro lado a dosagem não deve ser tão

10 pequena que um efeito é dificilmente alcançado. Este andar em corda bamba resulta que frequentemente mesmo depois de um ano e meio a camada endotelial desejada não é formada no stent. Ou os suportes do stent estão sem revestimento e resultam em um risco maior que mesmo depois de meses o paciente morre

15 devido a uma trombose (trombose aguda tardia) ou o tecido da célula que cerca o stent consiste em células de músculo liso, monócitos etc. o que depois de certo tempo pode resultar em uma oclusão novamente.

Como um agente ativo muito próspero para a mesma

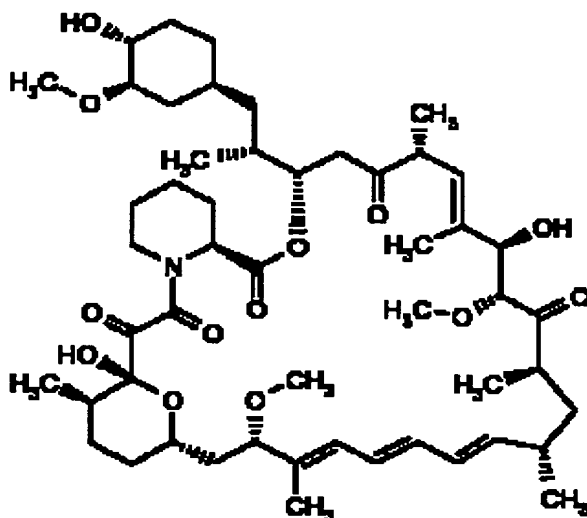
20 finalidade da rapamicina de profilaxia das reestenoses (sin. sirolimos) um antibiótico macrólido hidrófilo aparece. Este agente ativo é especialmente utilizado em medicina de transplantes como imunossupressivo, que ao contrário de outros agentes ativos imunossupressivos, a rapamicina também

25 inibe a formação do tumor. Como depois de um transplante um risco maior de formação do tumor existe para o paciente a administração de rapamicina é vantajosa, porque outros imunossupressivos, tal como ciclosporina A, podem ainda promover a formação do tumor, como é sabido.

30 O mecanismo de ação da rapamicina ainda não é conhecido em detalhes, mas é atribuído especialmente à formação do complexo com a proteína mTOR (alvo mamífero de rapamicina), uma fosfatidilinositol-3 quinase de 282kD. Como a mTOR é responsável por uma série de caminhos de transdução de sinal

35 mediado pela citocina por exemplo, também para caminhos de sinal que são necessários para a divisão da célula além do

efeito imunossupressivo este também tem propriedades antiflogísticas, antiproliferativas e até antimicóticas



- 5 Nome IUPAC:
 [3S[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*]]-
 5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahidro-
 5,19-dihidróxi-3-[2-(4-hidróxi-3-metoxicicloexil)-1-
 10 metiletenila]-14,16-dimetóxi-4,10,12,18-tetrametila-8-(2-
 propenil)-15,19-resina-3h-pirido[2,1-c][1,4]-
 oxaazaciclotricosina-1,7,20, 21(4H,23H)-tetron monohidrata.

- A proliferação é interrompida na fase G1 tardia parando a síntese ribossomal da proteína. Se comparado a outros
 15 agentes ativos antiproliferativos, o mecanismo de ação da rapamicina pode ser assinalado como especial, do mesmo modo que o paclitaxel, mas que é fortemente hidrofóbico. Além disso, os efeitos imunossupressivos e antiflogísticos como descritos acima são mais do que vantajosos, porque também a
 20 extensão de reações inflamatórias e da resposta imunizada total como seu controle prematuro após a implantação do stent é decisiva para o sucesso.

- Assim, a rapamicina tem todas as condições necessárias para a utilização contra estenoses e reestenoses. A
 25 rapamicina tem vida útil limitada a um implante, o que deve

ser mencionado como uma vantagem adicional em comparação com o paclitaxel, porque o agente ativo necessariamente tem que ser eficaz nas primeiras semanas decisivas após a implantação do stent. Consequentemente, a camada celular endotelial que é importante para a conclusão de um processo de cura saudável pode crescer completamente sobre o stent e integrá-lo na parede do vaso.

O mesmo mecanismo de ação pode ser encontrado para os derivados conhecidos de rapamicina (biolimus, everolimus) já que a modificação é no grupo funcional da molécula que é irrelevante para a região de ligação de mTOR. Em estudos clínicos diferentes (RAVEL, SIRIUS, SIROCCO), a rapamicina tem mostrado - ao contrário de outros agentes ativos, tais como dexametasona, tacrolimos, batimastato - que, em comparação com o fortemente hidrofóbico paclitaxel, a despeito das propriedades físicas diferentes, é mais do que apropriado para combater as reestenoses.

O agente ativo por ele mesmo não é uma garantia de uma profilaxia ótima das reestenoses. A droga eludida no stent tem que cumprir as exigências em sua totalidade. Além da determinação da dosagem, a eluição da droga tem que ser atrasada provisoriamente e controlada dependendo da concentração. A eluição da droga assim como a taxa da droga eludida não dependem somente das propriedades físicas e químicas do agente ativo, mas também das propriedades do polímero utilizado e das interações do polímero e do agente ativo. O material do stent, as propriedades do stent e o projeto do stent são, além disso, fatores que têm que ser considerados para um dispositivo médico ótimo e eficaz.

Com respeito ao pedido divisional EP 0950386 B1, que descreve um stent com canais em suportes em que a rapamicina está presente sobre uma camada de controle do polímero em EP 1407726 A1 (prioridade 1998) é descrito um stent no qual a rapamicina elui de uma matriz do polímero disponível no comércio desde 2002 (stent CipherTM). Aí, um stent revestido com parileno C é revestido com uma mistura de vinilacetato

polietileno bioestáveis de dois polímeros (PEVA) e poli-n-butilmetilmetacrilato (PBMA) e rapamicina e fornecido com uma camada superior livre de droga de controle de difusão de PBMA. Os resultados com este stent mostraram que as reações

5 alérgicas e as inflamações, assim como trombozes recentes resultam em problemas significativos (Prof. Renu Virmani, 2002-ff). Além disso, PBMA como camada superior é problemática porque quebra durante a expansão e assim ocorre uma eluição descontrolada de rapamicina (Ver Figura. 1). Em

10 consequência, surge um problema geral no uso de rapamicina. Uma biodisponibilidade controlada de rapamicina é difícil de manter: a rapamicina como uma molécula hidrófila dissolve rapidamente. Se a camada superior de controle de difusão quebra, a eluição de rapamicina é rápida, descontrolada e sem

15 direção. Adicionalmente, devido a uma elasticidade insatisfatória de PBMA, existe o risco de delaminação das porções maiores do polímero que podem resultar posteriormente em mais um problema devido à sua biostabilidade no circuito do sangue (Ver Figura. 2).

20 O EP 0568310 B1 reivindica a combinação do agente ativo de heparina e de rapamicina para doenças vasculares hiperproliferativas. Aí, a descrição meramente menciona em resumo que a administração desta combinação do agente ativo pode ser feita por meio de um stent vascular impregnado de

25 rapamicina. Não há exemplos, apenas uma nota é referida e, consequentemente, surgem muitas questões. Como esta patente é de 1992, mas até agora somente o stent CipherTM de Cordis Corp. mencionado acima baseado na EP 1407726 A1 está disponível comercialmente, obviamente a realização comercial

30 de um stent impregnado de rapamicina-heparina não foi o objetivo primário desta patente.

O EP 0 551 182 B1 descreve e reivindica já com a menção de um stent um medicamento impregnado com rapamicina que deve reduzir ou prevenir doenças hiperproliferativas induzidas

35 mecanicamente. Aí, o stent impregnado com rapamicina é mencionado como meio auxiliar para introduzir a rapamicina no

vaso, mas não é discutido em detalhe. Um stent impregnado com rapamicina mostra uma camada pura de agente ativo na estrutura do stent sem a presença de um carreador. Tecnicamente esta modalidade não pode ser razoavelmente realizada, já que a rapamicina se hidroliza rapidamente no ar e se decompõe facilmente pela segmentação da ligação da lactona, especialmente na presença de água. Adicionalmente, uma camada pura de agente ativo de rapamicina é dissolvida facilmente na circulação sanguínea durante a inserção de um balão cateter revestido de rapamicina ou de um balão que tem um stent revestido de rapamicina, tal que não se pode garantir se uma quantidade suficiente de rapamicina no dispositivo médico (stent ou no balão cateter) ainda está presente no local correto. Além disso, uma camada pura do agente ativo tem a desvantagem que, durante a dilatação, o agente ativo é completamente eluído dentro de um curto período de tempo, porque um revestimento da droga eluída na forma de um sistema de liberação da droga está ausente e assim uma eluição espontânea ocorre e não é possível aproveitar a cinética de eluição.

Então, a presente invenção não está relacionada ao fornecimento de stents ou balões cateteres revestidos de rapamicina ou ao uso de rapamicina para a profilaxia ou tratamento de reestenoses, o que já é estado da técnica, mas relaciona-se a um sistema de carreador aperfeiçoado para o delicado agente ativo rapamicina.

Entretanto, como já mencionado acima, nem todo agente ativo pode ser usado de qualquer maneira quanto à profilaxia de reestenoses. Para um uso bem-sucedido e com uma segurança em longo prazo do paciente, independentemente da qualidade do implante sem revestimento, uma variedade de condições adicionais têm que ser cumpridas. As propriedades físicas e químicas de um agente ativo adequado, do solvente e da matriz usada opcionalmente têm que ser consideradas, assim como as interações destes fatores uns com os outros. Somente pela combinação apropriada destes parâmetros a disponibilidade de

tempo e doses controladas do terapêutico é regulada de forma ótima, onde finalmente a segurança e a saúde do paciente são garantidas.

5 O objetivo da presente invenção é fornecer stents de rapamicina eludida e balões cateteres que garantam um processo controlado e sadio da recuperação e permitam a regeneração da parede do vaso tendo uma camada de célula endotelial completa sem as desvantagens acima mencionadas. Assim, o objetivo da presente invenção é fornecer sistemas
10 carregadores aperfeiçoados para a rapamicina que podem ser aplicados aos stents, isto é suporte do vaso, ou balões cateteres, assim como simultaneamente um stent crimpado e balão cateter; garantir uma suficiente estabilidade de adesão e estabilidade de decomposição de rapamicina do agente ativo
15 e ter uma cinética de eluição que é apropriada da melhor maneira para a profilaxia e tratamento de reestenoses.

A supressão das reações celulares nos primeiros dias e semanas depois da implantação é obtida preferivelmente por meio de rapamicina antiproliferativamente,
20 imunossupressivamente e antiflogisticamente eficaz, seus derivados/análogos e/ou metabólitos igualmente eficazes. Além disso, agentes ativos e/ou combinações de agentes ativos que promovem de uma maneira razoável a cura da ferida ou o processo de cura do ferimento podem ser adicionados.

25 Este objetivo é resolvido pelo ensino técnico das reivindicações independentes da presente invenção. Alguns projetos vantajosos adicionais da invenção resultam das reivindicações dependentes, da descrição, assim como dos exemplos.

30 Os stents de acordo com a invenção têm uma, duas ou mais camadas, onde pelo menos uma camada contém a rapamicina ou uma combinação eficaz de rapamicina com outros agentes ativos que são complementarmente e/ou sinergisticamente eficazes com rapamicina ou são aplicados sem um carregador do polímero. A
35 rapamicina ou uma combinação do agente ativo com a rapamicina é ligada covalentemente e/ou colada à camada subjacente ou à

superfície do stent e/ou incorporada covalentemente e/ou colada na camada tal que o agente ativo seja liberado continuamente em dosagens pequenas e o crescimento contínuo da superfície do stent com células não seja impedido, mas um
 5 crescimento exagerado. A combinação de ambos os efeitos concede ao stent de acordo com a invenção a habilidade de fixação rápida na parede do vaso e redução do risco de reestenoses, assim como o risco de trombose. A eluição controlada de rapamicina prolonga-se durante o tempo de 1 a
 10 12 meses, preferivelmente de 1 a 2 meses após a implantação.

Combinações de agente ativo

Em conformidade com as modalidades da invenção a rapamicina pode ser usada também em combinação com outros agentes ativos. Como outros agentes ativos
 15 antiproliferativos, antimigrativos, antiangiogênicos, anti-inflamatórios, antiflogísticos, citostáticos, citotóxicos e/ou antitrombóticos que promovem o efeito de rapamicina e/ou sua química, assim como derivados biológicos podem ser usados: somatostatina, tacrolimosina, roxifromicina,
 20 dunaimicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamicina, clarifromicina, troleandomicina, folimicina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, vinblastina, vincristina,
 25 vindesina, vinorelbina, etoposida, teniposida, nimustina, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, 4-hidroxíciclofosfamida, estramustina, melfalano, ifosfamida, trofosfamida, clorambucila, bendamustina, dacarbazina, busulfano, procarbazina, treosulfano, temozolomida, tiotepa,
 30 daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, mitoxantrono, idarubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, metotrexato, fludarabina, fludarabina-5'-dihidrogenefosfato, cladribino, mercaptopurino, tioguanino, citarabino, fluorouracila, gemcitabino, capecitabina,
 35 docetaxel, carboplatin, cisplatina, oxaliplatina, amsacrina, irinotecana, topotecana, hidroxycarbamido, miltefosino,

pentostatina, aldesleuquina, tretinoína, asparaginaso, pegaspargaso, anastrozolo, exemstano, letrozolo, formestano, aminoglutetímido, adriamicina, azitromicina, espiamicina, ceparantina, 8- α -ergolina, dimetilaergolina, agroclavina, 1-
 5 alilisurida, 1-aliltergurida, bromergurida, bromocriptina (ergotamano-3',6',18-triona, 2-bromo-12'-hidróxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-, (5' α)-), elimoclavina, ergocristina (ergotamano-3',6',18-triona, 12'-hidróxi-2'-(1-metiletil)-5'-(fenilmetil)-, (5'- α)-), ergocristinina,
 10 ergocornina (ergotamano-3',6',18-triona, 12'-hidróxi-2',5'-bis(1-metiletil)-, (5'- α)-), ergocorninina, ergocriptina (ergotamano-3',6',18-triona, 12'-hidróxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-, (5' α)-(9CI)), ergocriptinina, ergometrina, ergonovina (ergobasina, INN: ergometrina,
 15 (8 β (S))-9,10-didehidro-n-(2-hidróxi-1-metiletil)-6-metil-ergolina-8-carboxamida), ergosina, ergosinina, ergotmetrinina, ergotamina (ergotamano-3',6',18-triona, 12'-hidróxi-2'-metil-5'-(fenilmetil)-, (5'- α)-(9CI)), ergotaminina, ergovalina (ergotamano-3',6',18-triona, 12'-
 20 hidróxi-2'-metil-5'-(1-metiletil)-, (5' α)-), lergotrila, lisurida (CAS-nº.: 18016-80-3, 3-(9,10-didehidro-6-metilergolina-8 α -il)-1,1-dietila carbamida), lisergol, ácido lisérgico (ácido D-lisérgico), ácido amido lisérgico (LSA, ácido amido D-lisérgico), dietilamida do ácido
 25 lisérgico (LSD, dietilamida do ácido D-lisérgico, INN: lisergamida, (8 β)-9,10-didehidro-n,N-dietil-6-metil-ergolina-8-carboxamida), ácido isolisérgico (ácido D-isolisérgico), ácido amido isolisérgico (ácido amido D-isolisérgico), dietilamida do ácido isolisérgico (dietilamida
 30 do ácido D-isolisérgico), mesulergina, metergolina, metergina (INN: metilergometrina, (8 β (S))-9,10-didehidro-n-(1-(hidroximetil)propil)-6-metil-ergolina-8-carboxamida), metilergometrina, metisergida (INN: metisergida, (8 β)-9,10-didehidro-n-(1-(hidroximetil)propil)-1,6-dimetil-
 35 ergolina-8-carboxamida), pergolida ((8 β)-8-((metiltio)metil)-6-propil-ergolina), protergurida e

tergurida, celecoxibae, talidomida, fasudil®, ciclosporina, inibidor-2w de proliferação smc, epotilona A e B, mitoxantrona, azatioprina, micofenolatometofetila, c-mic-antisense, b-mic-antisense, camptotecina do ácido betulínico, 5 PI-88 (oligossacarídeos sulfatados), hormônio estimulador de melanócito ((-MSH), proteína C ativada, inibidor $IL-1\beta$, timosina $\alpha-1$, ácido fumárico e seus ésteres, calcipotriol, tacalcitol, lapachol, β -lapachona, podofilotoxina, betulina, ácido podofílico 2-etilhidrazida, molgramostina (rhuGM-CSF), 10 peginterferona $\alpha-2b$, lanograstim (r-HuG-CSF), filgrastima, macrogol, dacarbazina, basiliximabe, daclizumabe, selectina (antagonista citocina) inibidor CETP, caderinas, inibidores de citocina, inibidor COX-2, NFkB, angiopeptina, ciprofloxacina, camptotecina, fluroblastina, anticorpos 15 monoclonais que inibem uma proliferação muscular, antagonistas bFGF, probucol, prostaglandinas, 1,11-dimetoxicantina-6-ona, 1-hidróxi-11-metoxicantina-6-ona, escopolectina, colquicina, doadores NO tais como pentaeritritol tetranitrato e sindnoeimas, S- 20 nitrosoderivativos, tamoxifeno, estaurosporina, β -estradiol, A-estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, estradiol cipionatos, estradiol benzonatos, tranilast, kamebakaurina e outros terpenóides que são aplicados na terapia de câncer, verapamila, inibidores 25 tirosina quinase (tirfostinas), ciclosporina A, paclitaxel e seus derivados tais como 6- α -hidróxi-paclitaxel, bacatina, taxotera, oligômeros macrocíclicos produzidos sinteticamente do subóxido de carbono (MCS) e seus derivados, assim como aqueles obtidos das fontes de origem, mofebutazona, 30 acemetacina, diclofenaco, lonazolaco, dapsona, ácido o-carbamoilfenoxiacético, lidocaína, quetoprofeno, ácido mefenâmico, piroxicamo, meloxicamo, fosfato de cloroquina, penicilamina, tumstatina, avastina, D-24851, SC-58125, hidroxicloroquina, auranofina, sódio aurotiomalato, 35 oxaceprol, celecoxiba, β -sitosterina, ademtionina, mirtecaina, polidocanol, nonivamida, levomentol, benzocaína,

aescina, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina A-E, indanocina, nocodazola, proteína S 100, bacitracina, antagonistas do receptor vitronactina, azelastina, estimulador ciclase guanidil, inibidor de tecido

5 de metal da proteinase-1 e -2, ácido nucléico livre, ácido nucléico incorporado em vírus transmissores, fragmentos de DNA e RNA, inibidor-1 do ativador de plasminogênio, inibidor-2 do ativador de plasminogênio, antisense oligonucleotídeos, inibidores VEGF, IGF-1, agentes ativos do grupo antibióticos,

10 tais como cefadroxila, cefazolina, cefaclor, cefotaxima, tobramicina, gentamicina, penicilinas, tais como dicloxacilaina, oxacilaina, sulfonamidas, metronidazol, antitrombóticos, tais como argatrofina, aspirina, abciximabe, antitrombina sintética, bivalirudina, coumadina, enoxaparina,

15 heparina dessulfatada e N-reacetilada, ativador do plasminogênio tecidual, receptor da membrana da plaqueta GpIIb/IIIa, fator inibidor de anticorpos Xa, inibidores da interleuquina, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, sal de sódio de 2-metilthiazolidina-2, ácido 4-

20 dicarboxílico, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodiladores, tais como dipiramidola, trapidil, nitroprussidas, antagonistas PDGF, tais como triazolopirimidina e seramina, inibidores ACE, tais como captoprila, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartana,

25 inibidores de tioprotease, prostaciclina, vapiprost, interferona α , β e γ , antagonistas histamina, bloqueadores de serotonina, inibidores de apoptose, reguladores de apoptose, tais como p65, NF-kb ou Bcl-xL antisense oligonucleotídeos, halofuginona, nifedipina, tocoferol,

30 vitamina B1, B2, B6 e B12, ácido fólico, tranilast, molsidomina, polifenóis do chá, galato epicatequina, galato epigallocatequina, ácidos boswéllicos e seus derivados, leflunomida, anakinra, etanercept, sulfasalazina, etoposida, dicloxacilaina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina,

35 procainamida, D24851, SC-58125, ácido retinóico, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, sotalol, amidorona,

esteróides naturais e sinteticamente elaborados, tais como
 briofilina A, inotodiol, maquirosida A, galakinosida,
 mansonina, estreblosida, hidro cortisona, betametasona,
 dexametasona, substâncias não-esteróides (NSAIDS), tais como
 5 fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno,
 fenilbutazona e outros agentes ativos antivirais tais como
 aciclovir, ganciclovir e zidovudina, antimicóticos, tais como
 clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, cetoconazol,
 miconazol, nistatina, terbinafina, agentes ativos
 10 antiprotozoários, tais como cloroquina, mefloquina, quinina,
 além dos terpenóides naturais, tais como hipocaesculina,
 barringtogenol-c21-angelato, 14-dehidroagrostistachina,
 agrosquerina, agrostistachina, 17-hidroxiagrostistachina,
 ovatodiolides, ácido 4,7-oxicicloanisomérico, bacharinóides
 15 B1, B2, B3 e B7, tubeimosídeo, bruceanol A, B e C,
 bruceantinosídeo C, iadanziosídeos N e P,
 isodeoxielefantopina, tomenfantopina A e B, coronarina A, B,
 C e D, ácido ursólico, ácido hipotático A, zeorino,
 isoiridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A e
 20 B, longicaurina B, esculponeatina C, camebaunina leucamenina
 A e B, 13,18-dehidro-6- α -senecioiloxichaparrina, 1,11-
 dimetoxicanfina-6-ona, 1-hidróxi-11-metoxicanthin-6-ona,
 escopoletina, taxamairina A e B, regenilol, triptolide, além
 de cimarina, apocimarina, ácido aristolochico, anopterina,
 25 hidroxianopterina, anemonina, protoanemonina, berberina,
 cloreto de cheliburina, cictoxina, sinococulina,
 bombrestatina A e B, cudraisoflavona A, curcumina,
 dihidronitidina, cloreto nitidina, 12-beta-
 hidroxipregnadieno-3,20-diona, bilobol, ginkgol, ácido
 30 ginkgólico, helenalina, indicina, indicina-N-óxido,
 lasiocarpina, inotodiol, glicosídeo 1a, podofilotoxina,
 justicidina A e B, larreatina, maloterina, malotocromanol,
 isobutirilmalotocromanol, maquirosídeo A, marchantina A,
 maitansina, licoridicina, margetina, pancratistatina,
 35 liriodenina, oxoushinsunina, aristolactam-All,
 bisparfenolidina, periplocosídeo A, galaquinosídeo, ácido

ursólico, deoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, espafeliacromeno, estizofilina, mansonina, estreblosida, acagerina, dihidrousambarensina, hidroxiusambarina, 5 estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, berberina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, abeliferon, afromosona, acetilvismiona B, desacetilvismiona A, vismiona A e B, e aminoácidos contendo enxofre, tais como 10 cisteína, assim como sais, hidratos, solvatos, enantiômeros, racematos, misturas enantioméricas, misturas diastereoisoméricas, metabólitos e misturas dos agentes ativos acima mencionados.

Os agentes ativos são usados separadamente ou combinados 15 na mesma ou em uma concentração diferente. Especialmente preferíveis são os agentes ativos que têm, além de seu efeito antiproliferativo, mais propriedades. Além disso, uma combinação com os agentes ativos tacrolimos, paclitaxel e seus derivados, fasudil®, antagonista do receptor de 20 vitronektina, talidomida, ciclosporina A, tergurida, lisurida, celecoxip, compostos R-lis e seus derivados/análogos assim como metabólitos eficazes são preferíveis. Especialmente preferida é uma combinação de rapamicina com tergurida ou rapamicina com lisurida ou rapamicina com 25 paclitaxel ou rapamicina com um imunossupressivo tal como ciclosporina A.

Especialmente preferida é uma combinação do agente ativo rapamicina com paclitaxel, derivado de paclitaxel, especialmente o derivado hidrófilo de paclitaxel, epotilon, 30 tergurida ou lisurida.

O agente ativo é contido preferivelmente em uma concentração farmacêutica ativa de 0,001 - 10 mg por cm² da superfície do stent. Outros agentes ativos podem ser contidos em concentração semelhante na mesma ou em outras camadas, na 35 qual é preferível se um ou outros agentes ativos estão contidos em uma camada diferente da rapamicina.

Polímeros

Se o agente ativo ou a combinação do agente ativo não é aplicada diretamente no stent ou dentro, além do condicionamento hemocompatível da superfície com substâncias hemocompatíveis apropriadas de origem sintética, semisintética e/ou natural, polímeros bioestáveis e/ou biodegradáveis ou os polissacarídeos podem ser usados como carreadores ou como matrizes.

Em geral, os polímeros biologicamente estáveis e apenas lentamente degradáveis biologicamente podem ser mencionados: ácidos poliacrílicos e poliacrilatos, tais como polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poliacrilamido, poliacrilonitrilos, poliamidas, polieteramidas, polietilenamina, polimidos, policarbonatos, policarbouretanos, polivinilquetonos, polivinilhalóides, polivinilidenhalóides, poliviniléteres, polivinilaromatos, polivinilésteres, polivinilpirolidonas, polioximetilaenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, elastômeros poliolefinos, polisobutilenos, gomas EPDM, fluorossiliconos, carboximetilaquitosano, polietilentereftalato, polivaleratos, carboximetilcelulose, celulose, raíom, raiontriacetatos, celulosenitratos, celuloseacetatos, hidroxietilcelulose, celulosebutiratos, celuloseacetatebutiratos, etilvinilacetato copolímeros, polisulfonos, polietersulfonos, resinas epóxi, resinas ABS, gomas EPDM, prepolímeros de silicone, silicones tais como polisiloxanos, polivinilhalogênios e copolímeros, éteres de celulose, triacetatos de celulose, quitosano e derivados de quitosano, óleos polimerizáveis tais como óleo de linhaça e copolímeros e/ou misturas destas substâncias.

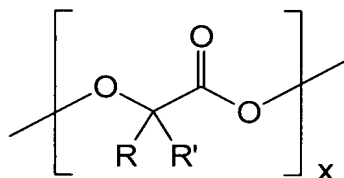
Como polímeros geralmente degradáveis biologicamente ou reabsorvíveis podem ser usados, por exemplo: polivalerolactonas, poli- ϵ -decalactonas, polilactídeos, poliglicolídeos, copolímeros do polilactídeos e poliglicoltídeos, poli- ϵ -decalactonas, ácido polihidroxibutanoico, polihidroxibutiratos,

- polihidroxicvaleratos, polihidroxi-butirato-co-valeratos, poli(1,4-dioxano-2,3-dionas), poli(1,3-dioxano-2-ona), poli-para-dioxanonas polianidros, tais como anidro polimaléico, polihidroxi-metacrilatos, fibrina, policianoacrilatos,
- 5 policaprolactonadimetilacrilatos, ácido poli- β -maléico, policaprolactonabutil-acrilatos, polímeros multiblocos tais como oligocapro-lactonadiolos e oligodioxanonadiolos, polímeros multibloco de polieteréster tais como PEG e poli(butilenotereftalatos), polipivotolactonas, ácido
- 10 poliglicólico trimetila-carbonatos, policaprolactona-glicolídeos, poli(g-glutamato), poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol-A-iminocarbonato), poliorfoésteres, ácido poliglicólico trimetila-carbonatos, politrimetilacarbonatos, poliminocarbonatos, poli(N-vinil)-
- 15 pirrolidona, polivinilálcoois, poliésteramídeos, poliésteres glicolatados, polifosfoésteres, polifosfazenos, poli[p-carboxifenoxi)propano], ácido polihidroxi-pentanóico, polietilenoxidado-propilenoxidado, poliuretanos leves, poliuretanos tendo resíduos de aminoácido na estrutura
- 20 principal, ésteres de polieter tais como polietilenóxido, polialqueno-xalatos, poliortoésteres assim como seus copolímeros, carrageenanos, fibrinogênio, goma, colágeno, polímeros com base de proteína, ácidos poliaminos, ácidos poliaminos sintéticos, zeína, zeína modificada,
- 25 polihidroxi-alquanoatos, ácido péctico, ácido actínico, fibrina e caseína modificada e não modificada, carboximetilasulfato, albumina, ácido hialúrico, heparansulfatos, heparina, condroitinasulfato, dextranas, β -ciclodextrinas, copolímeros com PEG e polipropilenoglicol,
- 30 goma arábica, guar, gelatina, colágeno, colágeno-N-hidroxi-succinimida, lipídeos e lipóides, óleos polimerizáveis tendo um baixo grau de reticulação, modificações e copolímeros e/ou misturas das substâncias antes mencionadas.
- Polímeros preferíveis como carreadores para rapamicina
- 35 ou polímeros para a modalidade de rapamicina são polilactídeos, poliglicolídeos, copolímeros de polilactídeos

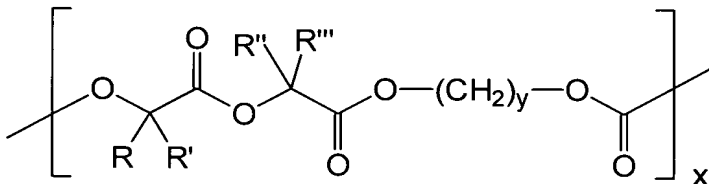
e poliglicolídeos, polidroxibutiratos, polihidroximetacrilatos, poliortoésteres, poliésteres glicolizados, polivinilálcoois, polivinilpirrolidona, copolímeros do ácido acrilamida-acrílico, ácido hialúrico, heparanosulfato, heparina, condroitinasulfato, dextrano, β -ciclodextrinas, dextrinas de reticulação hidrófilas, alginatos, fosforolipídios, carbômeros, reticulação de peptídeos e proteínas, silicones, polietilenoglicol (PEG), polipropilenoglicol (PPG), copolímeros PEG e PPG, colágeno, óleos polimerizáveis e ceras, assim como suas misturas e copolímeros.

Além disso, poliésteres, polilactídeos assim como copolímeros dióis e ésteres ou dióis e lactídeos são preferíveis. Por exemplo, etano-1,2-diol, propano-1,3-diol ou butano-1,4-diol são usados como dióis.

Em conformidade com a invenção, especialmente os poliésteres são usados para a camada de polímeros. Para o grupo poliésteres são preferíveis os polímeros tendo as seguintes unidades repetidas:

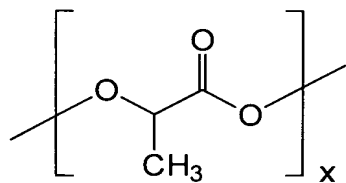
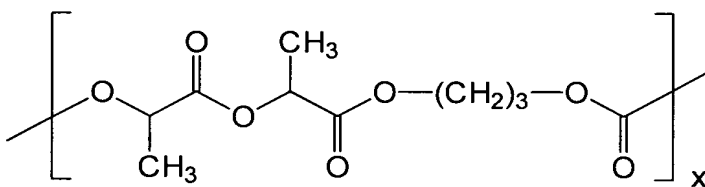


estrutura A



estrutura B

Nas unidades repetidas mostradas, R, R', R'' e R''' representam um resíduo alquila tendo de 1 a 5 átomos de carbono, especialmente metila, etila, propila, isopropila, n-butila, s-butila, t-butila, ISO-butila, n-amila ou ciclopentila e preferencialmente metila ou etila. Y representa um inteiro de 1 a 9 e X representa um grau de polimerização. São especialmente preferíveis os polímeros que têm as seguintes unidades repetidas mostradas:

**estrutura A1****estrutura B1**

Como outros representantes de polímeros reabsorvíveis Resomer® será mencionado o poli(L-lactídeos) tendo a fórmula geral $-(C_6H_8O_4)_n$ - tais como L 210, L 210 S, L 207 S, L 209 S, o poli(L-lactídeo-co-D,L-lactídeos) tendo a fórmula geral $-(C_6H_8O_4)_n$ tais como LR 706, LR 708, L 214 S, LR 704, o poli(L-lactídeo-co-trimetilacarbonatos) tendo a fórmula geral $[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_6O_3)_y]_n$ tais como LT 706, o poli(L-lactídeo-co-glicolid)os tendo a fórmula geral $[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_4O_4)_y]_n$ -tais como LG 824, LG 857, o poli(L-lactídeo-co-ε-caprolacton)os tendo a fórmula geral $[(C_6H_8O_4)_x-(C_6H_{10}O_2)_y]_n$ - tais como LC 703, o poli(D,L-lactídeo-co-glicolid)os tendo a fórmula geral $[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_4O_4)_y]_n$ - tais como RG 509 S, RG 502 H, RG 503 H, RG 504 H, RG 502, RG 503, RG 504, o poli(D,L-lactídeo)os tendo a fórmula geral $-(C_6H_8O_4)_n$ - tais como R 202 S, R 202 H, R 203 S e R 203 H. Resomer® 203 S representa o seguinte polímero preferível especialmente Resomer® R 203, O nome Resomer® representa um produto de alta tecnologia da companhia Boehringer Ingelheim.

Em princípio, o uso de polímeros reabsorvíveis na presente invenção é especialmente preferível. Além disso, ácido láctico dos homopolímeros (polilactídeos) assim como os polímeros que são elaborados do ácido láctico e glicólico são preferíveis.

Surpreendentemente foi descoberto que no uso do resomers, polilactídeos, polímeros da estrutura A ou A1, polímeros da estrutura B ou B1 assim como os copolímeros do ácido láctico e ácido glicólico (PLGAs) uma eluição de rapamicina é vantajosa para a recuperação. Como pode ser visto no gráfico de eluição, uma eluição crescente constante continua do agente ativo acontece dentro das primeiras semanas, então o gráfico de eluição é mais íngreme

e a eluição de rapamicina acontece mais rapidamente. Este fato é de grande vantagem. Na primeira fase depois da dilatação do vaso uma quantidade pequena do crescimento contínuo de rapamicina é eludida no que resulta em uma supressão moderada da reação inflamatória excedida, mas não suprime esta reação necessariamente. Então, depois das primeiras semanas decisivas qualquer crescimento da reação de proliferação e parâmetros de inflamação ainda existentes são reduzidos pela eluição mais rápida da quantidade de rapamicina.

Rapamicina e PVA

Assim, uma modalidade vantajosa da presente invenção é um stent revestido de rapamicina que tem uma camada pura de agente ativo de rapamicina na superfície do stent que é revestida por uma camada protetora de um polímero bioreabsorvível e, preferencialmente, por uma camada protetora de um Resomer®, polivinilálcool (PVA), polilactídeos, polímeros da estrutura A1, polímeros da estrutura A2 assim como copolímeros do ácido láctico e ácido glicólico (PLGA) ou misturas dos polímeros mencionados acima. Mais exemplos de polímeros bioreabsorvíveis são mencionados abaixo. As propriedades da camada superior determinam a eluição de rapamicina subjacente e são também substancialmente responsáveis pela estabilidade e, além disso, por uma vida segura para a cobertura do stent. Assim, o começo da eluição pode ser temporariamente alterado enquanto a própria eluição é acelerada fortemente tal que em curto espaço de tempo a rapamicina é eludida. Por exemplo, no uso de álcool de polivinil como camada protetora a rapamicina é completamente eludida depois de três dias. Adicionandrapamicina na camada superior e ainda uma dosagem maior pode ser atingida.

A camada de rapamicina pura é preferencialmente completamente coberta por um bioreabsorvível, isto é camada de polímero degradável biologicamente.

Em outra modalidade preferida uma camada hemocompatível pode estar diretamente na superfície do stent e debaixo da camada pura do agente ativo de rapamicina. Como as substâncias hemocompatíveis únicas mencionadas aqui podem ser

5 usadas, por essa razão derivados de heparina mencionados abaixo ou derivados de quitosana das fórmulas gerais Ia ou Ib, assim como oligo- e polissacarídeos descritos abaixo que

10 contêm acima de 95% da unidade de açúcar N-acilaglucosamina e ácido úrico (preferível ácido glucúrico e ácido idúrico) ou N-acilagalactosamina e ácido úrico são preferíveis. Assim, uma modalidade preferida é um stent com uma camada hemocompatível ligada covalentemente preferível e uma camada de rapamicina pura em cima com uma camada protetora biodegradável externa.

15 Em outra modalidade preferida, o stent é abastecido com uma camada de rapamicina pura na qual uma camada bioreabsorvível é aplicada, por isso uma camada mais extensa de agente ativo de rapamicina é aplicada nesta camada bioreabsorvível, que sucessivamente é abastecida com uma

20 camada degradável biologicamente. Assim, os stents preferíveis são os que têm séries alternadas de camadas de rapamicina e camada bioreabsorvível, na qual entre 3 a 10 camadas são possíveis. Normalmente, uma camada protetora é preferida como camada externa, em que a camada externa pode

25 ser também uma camada de rapamicina. Para as camadas bioreabsorvíveis os mesmos polímeros bioreabsorvíveis podem ser usados ou para a geração de uma degradação rápida diferentemente das camadas únicas também diferentes polímeros bioreabsorvíveis podem ser usados, na qual é preferível quando

30 a taxa de degradação aumenta da externa para a camada mais interna ou da camada mais interna para a camada externa. Também nos sistemas de multicamadas uma camada hemocompatível baixa pode ser usada que é preferencialmente covalentemente unida em uma superfície do stent.

35 Além disso, também são preferíveis os balões cateteres cobertos que têm uma camada de agente ativo puro de

rapamicina e uma camada protetora adjacente de um polímero bioreabsorvível. Para balões cateteres são preferíveis sistemas de duas camadas.

5 Em outra modalidade um agente de contraste ou análogo agente de contraste (agente de contraste como matéria) é usado ao invés de polímero bioreabsorvível. Como agentes de contraste as combinações mencionadas abaixo podem ser usadas.

Assim, são preferíveis cateter balões ou stents que têm uma camada de rapamicina pura e uma camada de agente de
10 contraste adjacente.

Além disso, os stents podem ter também uma sequência alternada de camadas de rapamicina e camadas de agente de contraste e opcionalmente o stent pode ter uma camada hemocompatível que é preferivelmente covalentemente unida na
15 superfície do stent nas substâncias hemocompatíveis aqui mencionado.

A camada de rapamicina e a camada do agente de contraste ou a camada do polímero bioreabsorvível são preferencialmente aplicadas no stent ou no balão cateter no método de
20 pulverização, no qual o balão cateter pode ser revestido tanto no estado expandido como no comprimido

Sistemas de duas camadas idênticas ou sistemas multicamadas em um stent ou sistemas de duas-camadas idênticas em um balão cateter são fabricados pulverizando
25 preferivelmente a superfície sem revestimento ou camada revestida hemocompatível de um stent ou, preferivelmente, a superfície sem revestimento do balão cateter com uma solução contendo rapamicina e pulverizando a camada de agente ativo elaborada preferivelmente após a secagem com uma solução do
30 polímero da camada protetora em um solvente polar que tenha um conteúdo de pelo menos 50% do volume, preferencialmente menos que 40% do volume e especialmente preferível menos que 30% do volume.

Solventes apropriados para o polímero, especialmente
35 para o polímero hidrófilo da camada protetora são solventes hidrófilos e preferencialmente acetona, butanona, pentanona,

tetroidrofurano (THF), etilester de ácido acético (etilacetato), metanol, etanol, propanol, isopropanol, assim como misturas dos solventes mencionados acima que têm um conteúdo de água de 1% para 50% em volume, preferencialmente 5% para 40% em volume e especialmente preferivelmente de 10% para 30% em volume.

Sistemas revestidos fabricados são superiores aos sistemas revestidos conhecidos com respeito à estabilidade de rapamicina e eluições cinéticas.

10 **Rapamicina e polissulfona**

O uso de polissulfonas tem a vantagem decisiva que a polissulfona por ela mesma tem propriedades hemocompatíveis muito boas e é, além disso, bioestável, isto é um revestimento permanente da superfície do stent está presente, que é hemocompatível e não é biologicamente degradável e também funciona como carreador de agente ativo para rapamicina.

A polissulfona tem a vantagem decisiva que ela não cria um risco tardio de trombozes recentes que outros sistemas de revestimento poderiam ter pelo qual stents de droga eludida revestido de polímero fizeram manchetes negativas no passado

A polissulfona como revestimento biologicamente estável que não é ou apenas degradada extremamente lentamente depois da implantação de um stent no corpo do paciente tem ao contrário a desvantagem que ela não elui rapamicina por uma extensão suficiente. Para garantir uma eluição suficiente de rapamicina a polissulfona é adicionada em conformidade com a invenção certo conteúdo de um hidrófilo ou polímero intumescível em metanol.

Misturando polímeros hidrófilos, diferentes métodos podem ser conseguidos para a aplicação dirigida de rapamicina ou combinações com outros agentes ativos preferíveis. Quando em uma concentração de 0,1% a 1% o polímero hidrófilo é disperso na matriz da polissulfona em forma de pequenos poros, a permeabilidade da polissulfona aumenta com conteúdo crescente do polímero hidrófilo tal que depois de uma

concentração crítica também as canais são formadas que chegam à superfície. A concentração crítica para uma formação de canais depende do polímero hidrófilo de 3% a 8% em peso no que diz respeito ao peso do revestimento total ou ao peso da polissulfona e do polímero hidrófilo.

Se um stent como-revestido está em um vaso ele entra em contato com o meio aquoso, tais como fluidos corporais, e o agente ativo hidrófilo absorve o líquido. Desse modo, uma sobrepressão é formada dentro dos canais e dos reservatórios do agente ativo tal que a eluição do agente ativo também hidrófilo ocorre sob a forma de uma "injeção" diretamente para, e na, parede do vaso. Adicionalmente, a matriz que não incha pode igualmente conter rapamicina ou outro agente ativo preferível ou uma combinação de rapamicina e de outro agente ativo e em consequência promover o regulamento em longo prazo do processo de recuperação.

Os exemplos de polímeros hidrófilos são dados abaixo e são igualmente conhecidos por uma pessoa versada na técnica. Aqui, tais polímeros são referidos como polímeros hidrófilos que são solúveis ou pelo menos gelificáveis em metanol. Intumescível significa a habilidade do polímero de absorver o metanol na estrutura do polímero por meio de que o volume do material de polímero aumenta.

Para criar uma cinética de eluição apropriada de rapamicina para a polissulfona a polissulfona é adicionada a 0,1% a 50% em peso, preferivelmente de 1,0% a 30% em peso e especialmente preferível de 5% a 20% em peso de um polímero de metanol gelificado. Basicamente, a tendência para a formação da canaleta no revestimento da polissulfona aumenta com índice crescente do polímero hidrófilo ou metanol gelificado.

Os polímeros intumescíveis em metanol apropriados estão listados abaixo. Os exemplos apropriados são as seguintes misturas:

- polissulfona tendo 2% em peso de polivinilpirolidona (PVP)

- polissulfona tendo 11% em peso de glicerina
- polissulfona tendo 8% em peso de polietilenoglicol
- polissulfona tendo 6% em peso de polivinilálcool
- polissulfona tendo 5% em peso de polihidroxietilal-metacrilato
- polissulfona tendo 7% em peso de poliacrilamida
- polissulfona tendo 4% em peso de polilactídeo
- polissulfona tendo 9% em peso de polisteramida
- polissulfona tendo 1% em peso de condroitinasulfato
- polissulfona tendo 8% em peso de polidroxibutirato

O polímero intumescido em metanol forma depois da implantação do stent rachaduras e canais no revestimento da polissulfona que servem para a eluição de rapamicina e, assim, resultam a despeito de um revestimento de polissulfona bioestável em uma taxa apropriada da eluição de rapamicina depois da implantação do stent. As polissulfonas apropriadas para o revestimento bioestável são discutidas em detalhe mais abaixo.

Os stents de acordo com a invenção são fabricados para fornecer um stent preferivelmente sem revestimento que é pulverizado com uma solução de polissulfona e rapamicina e o polímero hidrófilo ou intumescido em metanol ou sem revestimento em um solvente apropriado (cloreto de metileno (diclorometano), metilacetato, tricloroetileno: cloreto de metileno 1:1 (v/v), clorofórmio, dimetilformamida, etanol, metanol, acetona, THF, etilacetato, etc.). O processo de pulverização pode ser contínuo ou sequencial com etapas de secagem entre as etapas de pulverização ou o revestimento pode igualmente ser aplicado no método de mergulho, no método de escova ou no método de plasma.

Nesta modalidade são usadas preferivelmente combinações da polissulfona com os polímeros hidrófilos que são solúveis nos mesmos solventes orgânicos que a polissulfona. Assim, uma pessoa hábil pode facilmente determinar um copolímero
 5 apropriado para a polissulfona determinando o comportamento da solução da polissulfona selecionada (polissulfonas apropriadas e igualmente preferidas são descritas em detalhe mais abaixo) e então verificar se o copolímero selecionado tem propriedades similares da solução. As propriedades da
 10 solução devem ser consideradas similares quando a quantidade dissolvida da polissulfona K por unidade de volume de solvente (por exemplo, por 1 ml) para a quantidade dissolvida J do copolímero pela mesma unidade de volume do solvente (por exemplo, 1 ml) se encontra em $0,5K < J < 2K$.

15 Os exemplos de polímeros hidrofílicos ou intumescíveis em metanol apropriados são selecionados do grupo que compreende ou que consiste em: polivinilpirrolidona, polilactídeo, pectinas, glicerina, polietilenoglicol, polipropilenoglicol, álcool de polivinil, polidroxietil
 20 metacrilatos, poliacrilamida, polivalerolactonas, polidecalactonas, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, polilactídeos, poliglicolídeos, copolímeros de polilactídeos e poliglicolídeos, policaprolactona, ácido polihidroxibutanóico, polidroxibutiratos,
 25 polihidroxivaleratos, polidroxibutirato-co-valeratos, poli(1,4-dioxano-2,3-dianos), poli(1,3-dioxano-2-anos), poli-para-dioxanonas, polianidrido, tais como anidridos polimaléico, fibrina, policianoacrilatos, policaprolactonadimetilacrilatos, ácido poli- β -maléico,
 30 policaprolactona butilacrilatos, polímeros multiblocos, tais como oligocaprolactonadioles e oligodioxanonadioles, polímeros multibloco éster poliéter tais como PEG e tereftalato de polibutileno, polipivotolactonas, ácido poliglicólico trimetila-carbonato, policaprolactona-
 35 glicolídeos, poli-g-etilglutamato, poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol-A-iminocarbonato),

poliortoésteres, ácido poliglicólico trimetila-carbonato, politrimetilacarbonatos, poliminocarbonatos, poli(N-vinil)-pirrolidona, polivinilálcoois, poliesteramídeos, poliésteres glicolatado, polifosfoésteres, polifosfazenos, poli[p-carboxifenoxi)propano], ácido polidroxipentanóico, polianidridos, polietilenoxido-propilenoxido, poliuretanos suaves, poliuretanos com resíduos de aminoácido na estrutura principal, ésteres poliéter, polietilenoxido, polialquenoxalatos, poliortoésteres assim como copolímeros disso, lipídeos, carragenanos, fibrinogênio, goma, colágeno, polímeros com base de proteína, ácidos poliamino, ácidos poliamino sintéticos, zeína, zeína modificada, polihidroxiálcanoatos, ácido péptico, ácido actínico, fibrina e caseína modificada e não modificada, sulfato de carboximetila, albaína, ácido hialúrico, quitosana e seus derivados, sulfato de condroitina, dextranas, β -ciclodextrinas, copolímeros com PEG e polipropilenoglicol, goma arábica, guar, gelatina, colágeno, colágeno-N-hidroxisuccinimida, lipídeos, fosforolipídios, modificações e copolímeros e/ou misturas das substâncias acima mencionadas.

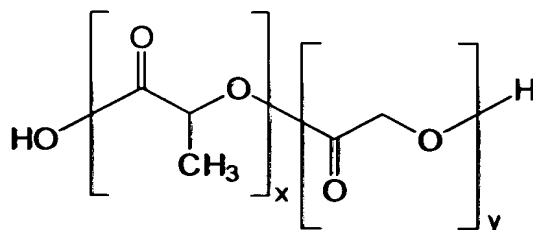
Especialmente preferíveis são polivinilpirrolidona, polietilenoglicol, polilactídeos e glicolídeos e seus copolímeros. Preferencialmente usados como solventes são clorofórmio, diclorometano e cloreto de metileno, acetona e metilacetato, especialmente o clorofórmio é preferível. O conteúdo de rapamicina na solução do revestimento (solução pulverizada preferida) é entre 60% e 10% em peso, preferencialmente entre 50% e 20% em peso, especialmente preferível entre 40% e 30% em peso no que diz respeito ao peso do revestimento total.

É mais preferível usar solventes ou solventes anídricos, isto é, secos, que têm um índice de água de menos de 2% em volume, preferencialmente, menos de 1% em volume e especialmente preferível menos de 0,2% em volume, Adicionalmente, verificou-se como vantajoso executar o revestimento na ausência da luz para impedir a decomposição

de rapamicina e para ter um controle melhor da quantidade de rapamicina ativa no revestimento. Além disso, é vantajoso executar o revestimento em ambiente seco, isto é, anídrico, e usar como gás carreador para o revestimento um gás inerte, tal como o nitrogênio ou o argônio ao invés de ar. Assim, a presente invenção relaciona-se igualmente aos stents revestidos que são revestidos de acordo com as conformidades mencionadas acima.

Rapamicina e PLGA

Outra modalidade preferida é um carreador PLGA para rapamicina em stents. PLGA refere-se a um bloco de polímero de polilactídeo e ácido poliglicólico (poliglicolídeo) que têm a seguinte fórmula geral:



em que

x representa o número de unidades de ácido láctico e y representa o número de unidades de ácidos glicólico

Para fabricar esta rapamicina revestida o PLGA é dissolvido em um solvente apropriado (clorofórmio, metanol, acetona, THF, etilacetato, etc.) e pulverizado na superfície do stent preferencialmente sem revestimento.

Ao invés de usar uma superfície do stent preferencialmente sem revestimento a superfície do stent pode ser igualmente fornecida com uma camada hemocompatível preferencialmente ligada de forma covalente na qual a mistura de rapamicina-PLGA é aplicada.

Por meio desta modalidade a administração de rapamicina ao local alvo pode ser conseguida de forma especial e surpreendentemente fácil, onde possa ser eficaz de uma maneira direcionada e com dosagem controlada. Como já descrito no início, é importante que o agente ativo usado não

reprima as reações inflamatórias que são importantes para o processo da recuperação da lesão muito fortemente porque, com isso, a condição necessária para o processo de recuperação é suprimida. Pelo contrário, é importante possivelmente reduzir os processos inflamatórios à implantação. Esta demanda básica é resolvida excelentemente por esta forma de revestimento. A rapamicina, como inibidor de inflamação e imunossupressivo, interage com estes processos, mas não os suprime.

Depois de tal regulação moderada do processo inflamatório a dosagem eludida de rapamicina é aumentada continuamente até a degradação completa do polímero. Isto é esclarecido pelo gráfico da eluição da Figura 4, Duas inclinações podem ser vistas no gráfico, onde a primeira fase tem uma eluição menor do que a segunda fase. Com a segunda eluição aumentada de rapamicina o próximo aspecto importante da profilaxia da restenose é considerado. Por um lado, regiões inflamadas no tecido possivelmente ainda existentes são repelidas, por outro lado, agora o efeito antiproliferativo de rapamicina torna-se importante para o regulamento da proliferação das células de músculo liso na região da lesão. Idealmente, a superfície do stent no local luminal deve ser coberta por uma camada de células endoteliais. Mas o aumento da atividade de proliferação das células de músculo liso não permite tal camada e cobre o stent formando um tecido fibrótico. Finalmente, isto resulta em uma doença renovada. A eluição acelerada de rapamicina regula a atividade de proliferação das células de músculo liso e a reduz a uma extensão normal e necessária na selagem da lesão.

Se adicionalmente a superfície do stent, como já mencionado, é fornecida com uma camada hemocompatível ligada covalente então é garantido adicionalmente que, durante a degradação lenta de PLGA nas semanas seguintes depois da implantação, o sistema de coagulação não detecta regiões expostas como uma superfície estranha. Assim, é fornecida uma

superfície atrombogênica que fornece uma máscara completa da superfície do stent.

Esta cinética de eluição incomum e especialmente vantajosa mostrada na Fig. 4 poderia ser obtida até agora
5 somente com um sistema de PLGA como carreador do polímero para a rapamicina enquanto que a cinética de eluição normal é mostrada na Fig. 5 e ocorre nos outros sistemas carreadores, especialmente nos sistemas carreadores bioestáveis.

O revestimento de PLGA - rapamicina de acordo com a
10 invenção é obtido dissolvendo PLGA e preferivelmente PLGA (50/50) junto com a rapamicina em um solvente polar apropriado (tais como cloreto de metileno (diclorometano), metilacetato, tricloroetileno: cloreto de metileno 1:1 (v/v), clorofórmio, dimetilformamida, etanol, metanol, acetona, THF,
15 etilacetato, etc.) e pulverizando a superfície do stent preferivelmente revestida hemocompativelmente ou sem revestimento com esta solução. O processo de pulverização pode ser contínuo ou sequencial com etapas de secagem entre as etapas de pulverização ou o revestimento pode igualmente
20 ser aplicado no método mergulho, no método escova ou no método plasma

O conteúdo de rapamicina na solução revestida (solução de pulverização preferida) é entre 60% e 10% em peso, preferencialmente entre 50% e 20% em peso, especialmente
25 preferível entre 40% e 30% em peso, no que diz respeito ao peso total do revestimento.

Além disso, é preferível usar solventes anidros, isto é, são secos, ou os solventes que têm um índice de água de menos de 2% em volume, preferivelmente menos de 1% em volume e
30 preferível especialmente menos de 0,2% em volume adicionalmente, verificou-se como vantajoso executar o revestimento sob a exclusão da luz para impedir uma decomposição de rapamicina e para ter um melhor controle do aumento de rapamicina ativa no revestimento. Além disso, é
35 vantajoso executar o revestimento em ambiente seco, isto é anidro, e usar como gás carreador para o revestimento um gás

inerte, tal como o nitrogênio ou o argônio ao invés de ar. Assim, a presente invenção relaciona-se igualmente aos stents revestidos que são revestidos de acordo com as condições mencionadas acima.

5 **Balão revestido**

Outra modalidade preferida é o revestimento de balões cateteres com rapamicina.

10 Em PTCA o local estreitado é dilatado, caso necessário, mais de duas vezes, por um curto período de 1-3 minutos por meio do balão expansível na extremidade do cateter. As paredes dos vasos têm que ser dilatadas completamente até que a porção estreita é eliminada. Deste procedimento as microfissuras conduzem às paredes dos vasos que estendem até a adventícia.

15 Após a remoção do cateter o vaso danificado é deixado sozinho tal que o processo de recuperação é exigido mais ou menos um desempenho de grau alto na dependência do grau imposto do dano que resulta da duração da dilatação, a repetição da dilatação e o grau de dilatação. Isto pode ser visto na taxa de reoclusão elevada após PTCA. Entretanto, a
20 utilização de PTCA tem vantagens em comparação com o stent, não somente porque, desta maneira, depois do procedimento de tratamento, um corpo estranho nunca está presente no organismo como stress adicional ou o iniciador para efeitos tardios tais como reestenoses.

25 Também aqui a rapamicina é bem apropriada devido ao seu mecanismo versátil de ação. Entretanto, tem que ser garantido que, durante PTCA, o agente ativo hidrófilo não está perdido ou não está empolado / prematuramente na dilatação.

30 Consequentemente existe um método em que a rapamicina ou uma combinação com outros agentes ativos podem ser aplicados a um balão e uma quantidade direcionada do agente ativo pode ser absorvida pela parede do vaso durante a época de contato de até alguns minutos.

35 Consequentemente, a rapamicina é dissolvida em um solvente orgânico apropriado e aplicada ao balão por meio dos

métodos de pulverização ou de pipeta. Além disso, adjuvantes são adicionados à solução de rapamicina que garantem a visualização do cateter ou funcionam como mediadores de transporte e promovem a absorção do agente ativo dentro da célula. Estas são compostas de vasodilatadores que compreendem substâncias endógenas tais como quininas, por exemplo, bradicinina, calidina, histamina ou NOS-sintase que liberam da L-arginina o vasodilatador NO. Substâncias de origem herbal, como o extrato de ginkgo biloba, DMSO, xantonas, flavonóides, terpenos, tinturas animais e herbais, corantes alimentares, substâncias que liberam NO, tais como pentaeritritiltetranitrato (PETN), agentes de contraste e análogos de agentes de contraste também pertencem a estes adjuvantes ou, como tal, podem ser utilizados como agente ativo sinergeticamente.

Mais substâncias a serem mencionadas são: 2-pirrolidona, tributila- e trietilcitrato e seus derivados acetilados, bibutilftalato, benzilester ácido benzóico, dietanolamina, dietilftalato, isopropilamiristato e -palmitato, triacetina, etc.

Especialmente preferível são DMSO, agentes de contraste contendo iodo, PETN, tributil- e trietilcitrato e seus derivados acetilados, isopropilamiristato e -palmitato, triacetina e benzilester ácido benzóico.

Dependendo do local alvo de um cateter é necessária uma matriz do polímero. Com isso, a prematura empolação de uma camada do agente ativo pura é impedida. Polímeros bioestáveis e biodegradáveis que podem ser usados são listados abaixo. Especialmente preferíveis são os polissulfonas, poliuretanos, polilactídeos e glicolídeos e seus copolímeros.

Revestimento hemocompatível

Adicionalmente, a superfície de um stent pode ser abastecida com uma superfície atrombogênica ou inerte ou biocompatível que garanta que na diminuição da influência do agente ativo e na degradação da matriz nenhuma reação aconteça na superfície estranha existente, o que a longo

prazo pode também resultar em uma reoclusão do vaso sanguíneo. Uma camada hemocompatível que cobre diretamente o stent é preferencialmente composta de heparina de origem natural, assim como de derivados elaborados sinteticamente de diferentes graus de sulfação e graus de acilação na faixa de peso molecular do pentassacarídeo que é responsável pelo efeito antitrombótico, elevação do peso molecular padrão para a heparina disponível comercialmente, heparansulfatos e seus derivados, oligo- e polissacarídeos do glicocálix eritrocítica, o que representa perfeitamente a superfície antitrombogênica dos eritrócitos, porque aqui, ao contrário do fosforilcolino, o contato real do sangue e da superfície do eritrócito acontece, oligossacarídeos, polissacarídeos, dessulfatado completamente e heparina N-reacetilada, heparina dessulfatada e N-reacetilada, N-carboximetilada e/ou parcialmente quitosana N-acetilada, ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona e polietilenoglicol e/ou misturas destas substâncias. Estes stents tendo um revestimento hemocompatível são fabricados pelo fornecimento de stents normalmente sem revestimentos comuns e pela aplicação preferencialmente covalentemente de uma camada hemocompatível que permanentemente mascara a superfície do implante depois da eluição da droga e depois da diminuição da influência do agente ativo e da degradação da matriz. Assim, este revestimento hemocompatível é também diretamente aplicado na superfície do stent.

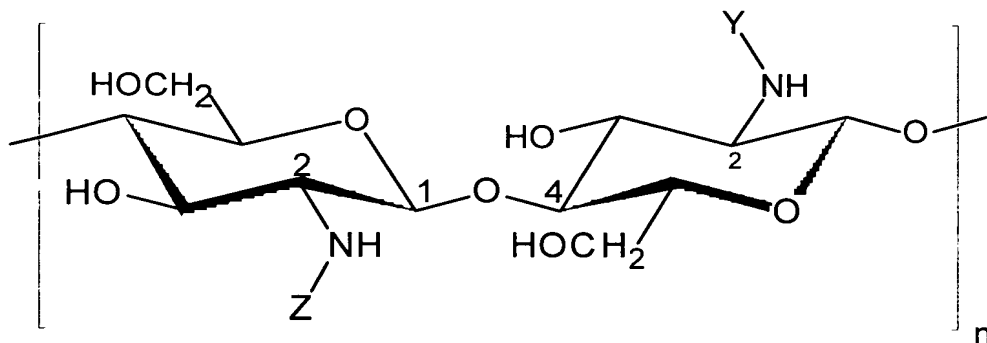
Assim, uma modalidade preferida da presente invenção é relacionada a um stent de qualquer material cuja superfície é mascarada pela aplicação dos componentes glicocálix das células do sangue, células esoteliais ou células mesoteliais. A glicocálix é uma camada externa de, por exemplo, células do sangue, células esoteliais ou células mesoteliais devido a que estas células são aceitáveis pelo sangue (hemocompatíveis). Os componentes desta camada externa (glicocálix) de células do sangue, células esoteliais e/ou células mesoteliais são preferencialmente separados

enzimaticamente da superfície da célula, separados das células e usados como material de revestimento para os stents. Estes componentes da glicocálix são, entre outros, compostos de oligossacarídeo, polissacarídeo e porções de lipídeo de glicoproteínas, glicolipídeos e proteoglicanos, assim como glicoforinos, glicosfingolipídeos, ácido hialúrico, condroitinasulfatos, dermatansulfatos, heparansulfatos assim como queratansulfatos. Métodos para o isolamento e uso destas substâncias como materiais revestidos são descritos em detalhes em European Patent EP 1 152 778 B1 aos fundadores do Hemoteq GmbH, Dr. Michael Hoffmann e Eng. Quím. Roland Horres. A ligação covalente é atingida como no caso da hemoparina (Ver exemplo nº 9, 14 nos exemplos).

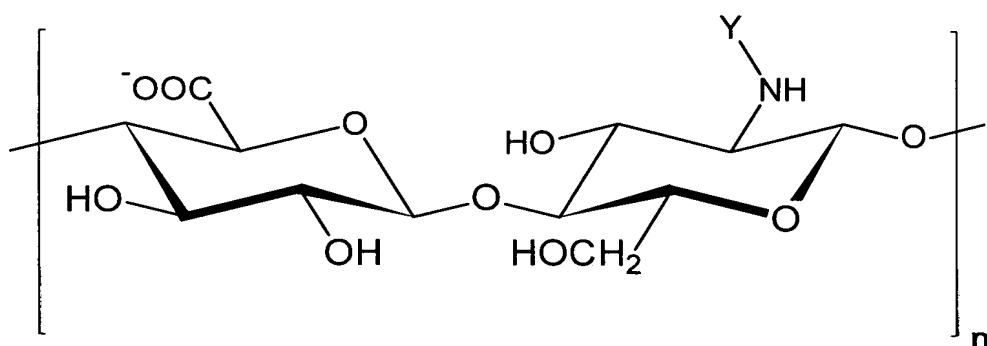
Outras modalidades preferidas têm revestimento hemocompatível inferior que é diretamente aplicado na superfície do stent dessulfatado e heparina N-reacetilada e/ou N-carboximetilada e/ou parcialmente quitosana N-acetilada. Estes compostos, assim como os componentes do glicocálix já foram comprovados em vários estudos como um revestimento hemocompatível muito bom e tornam a superfície do stent aceitável ao sangue depois que o agente ativo adjacente e/ou camadas do carreador foram retirados ou degradados biologicamente. Materiais semelhantes preferíveis especialmente para o revestimento da superfície do stent são divulgados na Patente Européia nº. EP. 1 501 565 B1 da Hemoteq AG. Para esta camada hemocompatível inferior são aplicadas uma ou mais camadas de agentes ativos e/ou camadas livres de agente ativo ou carreadores contendo agente ativo ou camadas de polímeros.

Estes derivados da heparina ou derivados da quitosana são polissacarídeos da fórmula geral Ia

fórmula Ia



assim como polissacarídeos estruturalmente muito semelhantes da fórmula geral Ib
fórmula Ib



5

10

15

Os polissacarídeos em conformidade com a fórmula Ia tem pesos moleculares de 2kD a 400kD, preferencialmente de 5kD a 150kD, mais preferencialmente de 10kD a 100kD, e especialmente preferível de 30kD a 80kD. Os polissacarídeos em conformidade com a fórmula Ib têm pesos moleculares de 2kD a 15kD, preferencialmente de 4kD a 13kD, mais preferencialmente de 6kD a 12kD, e especialmente preferível de 8kD a 11kD. A variável n é um número inteiro de 4 a 1,050, Preferencialmente, n é um número inteiro de 9 a 400, mais preferencialmente de 14 a 260, e especialmente preferível um número inteiro entre 19 e 210,

20

As fórmulas gerais Ia e Ib representam um dissacarídeo, o qual deve ser considerado como uma unidade básica do polissacarídeo de acordo com a invenção e formam o polissacarídeo por junção da tal unidade básica à outra n vezes. Tal unidade básica composta de duas moléculas de açúcar não pretende sugerir que as fórmulas gerais Ia e Ib somente são relacionadas aos polissacarídeos tendo um número

par de moléculas de açúcar. Obviamente, a fórmula geral Ia e a fórmula Ib compreende também polissacarídeos tendo um número desigual de unidades de açúcar. Os grupos hidróxi estão presentes como grupos terminais de oligossacarídeos ou polissacarídeos.

Os grupos Y e Z representam independentemente os seguintes grupos químicos acila ou carboxialquila:

-CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -COC₄H₉, -COC₅H₁₁, -COCH(CH₃)₂,
 -COCH₂CH(CH₃)₂, -COCH(CH₃)C₂H₅, -COC(CH₃)₃,
 -CH₂COO⁻,
 -C₂H₄COO⁻, -C₃H₆COO⁻, -C₄H₈COO⁻.

Os preferíveis são os grupos acila -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇ e os grupos carboxialquila -CH₂COO⁻, -C₂H₄COO⁻, -C₃H₆COO⁻. Mais preferíveis são os grupos acetila e propanoíla e os grupos carboximetila e carboxietila. Especialmente preferíveis são os grupos acetila e o grupo carboximetila.

Além disso, é preferível que o grupo Y represente um grupo acila, e o grupo Z represente um grupo carboxialquila.

É mais preferível se Y é um grupo -COCH₃, -COC₂H₅, ou -COC₃H₇, e especialmente preferível -COCH₃,

Além disso, é mais preferível se Z é um carboxietila ou um grupo carboximetila, no qual o grupo carboximetila é especialmente preferível.

Cada unidade básica de dissacarídeo mostrado na fórmula Ia compreende um substituinte Y e mais o grupo Z. Isto é para deixar claro que o polissacarídeo em conformidade com a invenção inclui dois grupos diferentes, isto é, Y e Z.

É importante salientar aqui que a fórmula geral Ia não compreende somente os polissacarídeos que contêm os grupos Y e Z em uma sequência estritamente alternada, o que resultaria de por as unidades básicas do dissacarídeo uma ao lado da outra, mas também os polissacarídeos carregando os grupos Y e Z em uma sequência completamente aleatória nos grupos aminos.

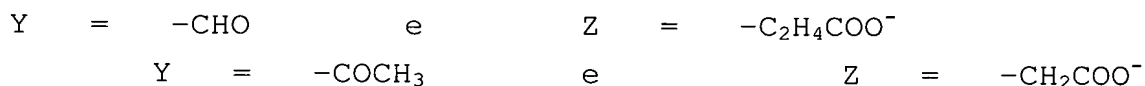
Além disso, a fórmula geral Ia deve compreender tais polissacarídeos que contenham os grupos Y e Z em números

diferentes. As proporções do número do grupo Y ao número de X grupos podem ser entre 70% : 30%, preferencialmente entre 60% : 40%, e especialmente preferível entre 45% : 55%. Especialmente preferíveis são os polissacarídeos da fórmula geral Ia carregando substancialmente a porção dos grupos amino o resíduo Y e na outra porção do grupo amino o resíduo Z em uma distribuição meramente aleatória. O termo "porção substancial " quer dizer exatamente 50% na maioria dos casos, mas deve compreender também a faixa de 45% a 55% e especialmente 48% a 52%.

As combinações preferidas da fórmula geral Ia, onde os grupos Y e Z representam o seguinte:



As combinações especialmente preferidas da fórmula geral Ia, onde os grupos Y e Z representam o seguinte:



As combinações preferidas da fórmula geral Ia onde Y é um dos grupos seguintes: -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅ ou -COC₃H₇, Além disso, os grupos preferíveis são -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅ e especialmente preferível é o grupo -COCH₃,

As combinações da fórmula geral Ib contêm somente uma pequena quantidade de grupos amino livres. Devido ao fato de que com a reação da hidrindrina o grupo amino livre não poderia mais ser detectado, devido à sensibilidade deste teste pode-se concluir que menos de 2%, preferencialmente menos de 1% e especialmente preferível menos de 0,5% de todos os grupos -NH-Y estão presentes como grupos amino livre, isto é, dentro desta baixa porcentagem dos grupos -NH-Y que representam o hidrogênio.

Porque os polissacarídeos das fórmulas gerais Ia e Ib contêm grupos carboxilato e grupo amino, as fórmulas gerais Ia e Ib cobrem também álcali, assim como sais de metal alcalino-terroso dos polissacarídeos correspondentes. Sais de metal alcalino como o sal de sódio, o sal de potássio, o sal de lítio ou sais de metal alcalino-terroso, como o sal de magnésio ou o sal de cálcio devem ser mencionados. Além disso, com amônia, aminos primários, secundários, terciários e quaternários, piridina e sais de amônia derivados da piridina, preferencialmente sais de alquilamônia e sais de piridínia podem ser formados. Entre as bases que formam sais com os polissacarídeos, são bases inorgânicas e orgânicas como, por exemplo, NaOH, KOH, LiOH, CaCO₃, Fe(OH)₃, NH₄OH, hidróxido tetraalquilamônia e combinações semelhantes.

As combinações em conformidade com a invenção da fórmula geral Ib podem ser preparadas de heparina ou heparanossulfatos pela primeira dessulfatação substancialmente completa do polissacarídeo e subsequentemente N-acilação substancialmente completa. O termo "substancialmente completamente dessulfatado" refere-se a um grau de dessulfatação acima de 90%, preferível acima de 95% e especialmente preferível acima de 98%. O grau de dessulfatação pode ser determinado em conformidade com o assim chamado teste de ninhidrina que detecta o grupo amino livre. A dessulfatação acontece de tal maneira que nenhuma reação de cor é obtida com DMMB (dimetilametilano azul). Este teste de cor é apropriado para uma detecção de polissacarídeos sulfatados, mas seu limite de detecção não é conhecido na literatura técnica. A dessulfatação pode ser realizada, por exemplo, pela pirólise do sal de piridina sem revestimento em uma mistura de solvente. Especialmente valiosa é uma mistura de DMSO, 1,4-dioxano e metanol.

Heparansulfatos assim como heparina foram dessulfatados por hidrólise total e reacilados subsequentemente. Depois disso o número dos grupos sulfato por unidade de dissacarídeo (S/D) foi determinado por ¹³C-NMR. A seguinte tabela 1 mostra

estes resultados no exemplo de heparina e heparina dessulfatada e reacetilada (Ac-heparina).

Tabela 1: Distribuição de grupos funcionais por unidade de dissacarídeo no exemplo de heparina e Ac-heparina como determinado pelas medidas ^{13}C -NMR

	2-S	6-S	3-S	NS	N-ac	NH ₂	S/D
Heparina	0,63	0,88	0,05	0,90	0,08	0,02	2,47
Ac-heparina	0,03	0	0	0	1,00	-	0,03

2-S, 3-S, 6-S: grupos sulfato na posição 2, 3 ou 6

NS: grupos sulfato nos grupos amino

N-ac: grupos acetila nos grupos amino

NH₂: grupo amino livre

S/D: grupos sulfato por unidade de dissacarídeo

Um conteúdo de sulfato de cerca de 0,03 grupos sulfato / unidade de dissacarídeo (S/D) no caso de Ac-heparina em comparação com cerca de 2,5 grupos sulfato / unidade de dissacarídeo no caso de heparina foi reproduzivelmente obtido.

Estas combinações das fórmulas gerais Ia e Ib têm um conteúdo dos grupos sulfato por unidade de dissacarídeo de menos que 0,2, preferível menos que 0,07, mais preferível menos que 0,05 e especialmente preferível menos que 0,03 dos grupos sulfato por unidade de dissacarídeo.

Substancialmente completamente N-acilado refere-se a um grau de N-acilação acima de 94%, preferível acima de 97% e especialmente preferível acima de 98%. A acilação funciona de tal modo completamente que com a reação da ninhidrina para a detecção de grupos amino livres mais nenhuma reação de cor é obtida. Como agentes de acilação são preferencialmente usados cloretos, brometos, anidridos de ácido carboxílico. Anidrido acético, anidrido propiônico, anidrido butílico, cloreto de ácido acético, cloreto de ácido propiônico ou cloreto de ácido butírico são, por exemplos, satisfatórios para a síntese dos compostos em conformidade com a invenção. Especialmente satisfatórios são os anidridos carboxílicos como agentes de acilação.

Além disso, a invenção divulga oligossacarídeos e/ou polissacarídeos para o revestimento hemocompatível de superfícies. Preferíveis são polissacarídeos dentro dos limites de peso molecular mencionados acima. Uma das características notáveis dos oligossacarídeos e/ou polissacarídeos usados é que eles contêm grandes quantias de unidade de açúcar N-acilaglucosamina ou N-acilagalactosamina. Isto significa que de 40% a 60%, preferível de 45% a 55% e especialmente preferível de 48% a 52% das unidades de açúcar são N-acilaglucosamina ou N-acilagalactosamina, e substancialmente cada unidade de açúcar restante tem um grupo carboxila. Assim, normalmente mais que 95%, preferencialmente mais que 98%, dos oligossacarídeos e/ou polissacarídeos consistem em somente duas unidades de açúcar, uma unidade de açúcar portadora do grupo carboxila e outro grupo N-acila.

Uma unidade do açúcar de oligossacarídeos e/ou polissacarídeos é N-acilaglucosamina ou N-acilagalactosamina, preferencialmente N-acetilglucosamina ou N-acetilgalactosamina, e outra de ácido úrico, preferencialmente ácido glucônico e ácido iúrico.

Preferíveis são os oligossacarídeos e/ou polissacarídeos consistindo substancialmente de açúcar glucosamina ou galactosamina, substancialmente porção das unidades de açúcar carregando um grupo N-acila, preferencialmente um grupo N-acetila, e outra porção das unidades de glucosamina carregando um grupo carboxila diretamente unidas pelo grupo amino ou unidas por um ou mais grupos metilenila. Estes grupos de ácido carboxílico ligados ao grupo amino são preferencialmente grupos carboximetila ou carboxietila. Além disso, oligossacarídeos e/ou polissacarídeos são preferíveis, em que substancialmente porção dos ditos oligossacarídeos e/ou polissacarídeos, isto é de 48% a 52%, preferível de 49% a 51% e especialmente preferível de 49,5% a 50,5% consiste em N-acilaglucosamina ou N-acilagalactosamina, preferencialmente N-acetilglucosamina ou N-acetilgalactosamina, e substancialmente a outra porção disto consiste em um ácido

úrico, preferencialmente ácido glucúrico e ácido idúrico. Especialmente preferíveis são oligossacarídeos e/ou polissacarídeos mostrando uma sequência alternada substancialmente (além do erro estatístico na junção alternada) das duas unidades de açúcar. Uma taxa de más junções deve ser abaixo de 1%, preferencialmente 0,1 %.

Surpreendentemente, foi mostrado que, para os usos em conformidade com a invenção, são especialmente apropriados heparina substancialmente dessulfatada e substancialmente N-acetilada assim como quitosana parcialmente N-carboxialquilada e N-acetilada, assim como dermatansulfato dessulfatado e substancialmente N-acetilado, condroitinasulfato e ácido hialúrico que são reduzidos em sua extensão de cadeia. Especialmente heparina N-acetilada e quitosana parcialmente N-carboximetilada e N-acetilada são apropriadas para o revestimento hemocompatível.

Os graus de dessulfatação e graus de acilação definidos pelo termo "substancialmente" foram definidos mais acima. O termo "substancialmente" pretende tornar claro que as divergências estatísticas têm de ser levadas em consideração. Uma sequência substancialmente alternada das unidades de açúcar significa que, em regra, duas unidades de açúcar iguais não são unidas uma a outra, mas não exclui completamente tal má junção. Correspondentemente, "porção substancialmente " quer dizer cerca de 50%, mas permite variações sem importância porque, especialmente com macromoléculas produzidas biosinteticamente, o maior caso satisfatório nunca é atingido, e certas divergências têm sempre que ser levadas em consideração já que as enzimas não trabalham perfeitamente e a catálise envolve normalmente uma certa taxa de erros. No caso da heparina natural, contudo, existe uma sequência estritamente alternada de N-acetilglucosamina e unidades de ácidos úricos.

Além disso, é divulgado um processo para o revestimento hemocompatível das superfícies destinado para o contato direto com o sangue. No dito processo, uma superfície natural

e/ou artificial é fornecida e os oligossacarídeos e/ou polissacarídeos descritos acima são imobilizados na dita superfície.

5 A imobilização dos oligossacarídeos e/ou polissacarídeos nas ditas superfícies pode ser efetuada por meio de interações hidrofóbicas, forças Van der Waals, interações eletrostáticas, pontes de hidrogênio, interações iônicas, reticulações dos oligossacarídeos e/ou polissacarídeos e/ou
10 ligação covalente para a superfície. É preferível a ligação covalente dos oligossacarídeos e/ou dos polissacarídeos, mais preferível é a ligação de ponto individual covalente (ligação na lateral), e especialmente preferível é a ligação do ponto final covalente (ligação na extremidade).

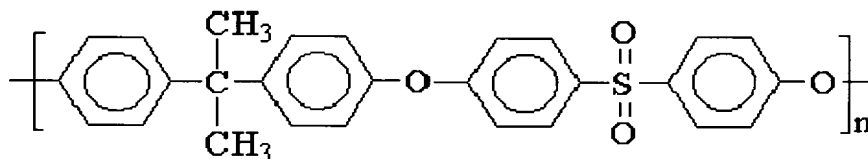
15 Por "unidades construtivas do açúcar substancialmente restante" deve ser compreendido que 93% das unidades construtivas do açúcar restante, preferível 96% e especialmente preferível 98% do restante 60% a 40% das unidades construtivas do açúcar têm um grupo carboxila.

20 Assim, os stents preferíveis são os que têm uma camada inferior maior como as dos derivados da heparina como acima mencionado, derivados da quitosana e/ou oligo- ou polipeptídeos. Nesta camada a rapamicina está presente como uma camada do agente ativo puro e/ou em forma embutida em uma matriz de uma substância carreadora.

25 **Polissulfonas como carreadores poliméricos bioestáveis para a rapamicina**

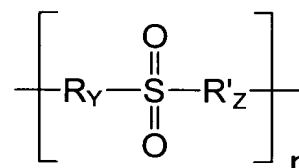
Surpreendentemente, foi descoberto que para o revestimento dos stents que estão preferencialmente em contato permanente com sangue, polissulfona, polietersulfona
30 e/ou polifenilsulfona e seus derivados são carreadores extremamente biocompatíveis e hemocompatíveis bem apropriados para a rapamicina.

Uma polissulfona termoplástica preferida é sintetizada de bisfenol A e 4,4'-diclorofenilsulfona por reações de
35 policondensação (Ver a fórmula seguinte (II)).



Poli[oxi-1,4-fenileno-sulfonil-1,4-fenileno-óxi-(4,4'-isopropilaidenodifenileno)]

As polissulfonas que são aplicadas para o revestimento em conformidade com a invenção têm a seguinte estrutura geral em conformidade com fórmula (I):



onde

n representa o grau de polimerização, que está na faixa de n = 10 a n = 10,000, preferencialmente na faixa de n = 20 a n = 3,000, ainda, preferencialmente na faixa de n = 40 a n = 1,000, ainda, preferencialmente na faixa de n = 60 a n = 500, ainda preferencialmente na faixa de n = 80 a n = 250 e particularmente preferível na faixa de n = 100 a n = 200,

Além disso, é preferível que n esteja em uma tal faixa que uma média de peso do polímero seja de 60,000 - 120,000 g/mol, preferencialmente de 70,000 a 99,000 g/mol, além disso, preferencialmente de 80,000 - 97,000 g/mol, ainda mais preferível de 84,000 - 95,000 g/mol, e especialmente resultados preferíveis de 86,000 - 93,000 g/mol.

Além disso, é preferível que n esteja em uma tal faixa que a média do número do polímero esteja em uma faixa de 20,000 - 70,000 g/mol, preferencialmente de 30,000 - 65,000 g/mol, além disso preferencialmente de 32,000 - 60,000, ainda mais preferível de 35,000 - 59,000 e, particularmente, preferíveis resultados de 45,000 - 58,000 g/mol.

- Y e Z são números inteiros na escala de 1 a 10, e R e R' significam independentemente um grupo alquilenos tendo de 1 a 12 átomos de carbono, um grupo aromático tendo de 6 a 20 átomos de carbono, um grupo heteroaromático tendo de 2 a 10 átomos de carbono, um grupo cicloalquilenos tendo de 3 a 15 átomos de carbono, um grupo alquilenoarileno tendo de 6 a 20 átomos de carbono, um grupo arilenoalquilenos tendo de 6 a 20 átomos de carbono, um grupo alquilenóxi tendo de 1 a 12 átomos de carbono, um grupo arilenóxi tendo de 6 a 20 átomos de carbono, um grupo heteroarilenóxi tendo de 6 a 20 átomos de carbono, um grupo cicloalquilenóxi tendo de 3 a 15 átomos de carbono, um grupo alquilenoarilenóxi tendo de 6 a 20 átomos de carbono ou um grupo arilenoalquilenóxi tendo de 6 a 20 átomos de carbono. Os grupos acima mencionados podem ter mais substituintes, particularmente aqueles que são descritos abaixo por polissulfonas "substituídos".

- Exemplos para os grupos R e R' são $-R^1-$, $-R^2-$, $-R^3-$, $-R^4-$, $-R^5-$, $-R^6-$, $-R^1-R^2-$, $-R^3-R^4-$, $-R^5-R^6-$, $-R^1-R^2-R^3-$, $-R^4-R^5-R^6-$, $-R^1-R^2-R^3-R^4-$, $-R^1-R^2-R^3-R^4-R^5-$ assim como $-R^1-R^2-R^3-R^4-R^5-R^6-$;
- onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 representam independentemente cada um dos seguintes grupos:

$-\text{CH}_2-$, $-\text{C}_2\text{H}_4-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{SH})-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$,
 $-\text{C}(\text{OCH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{SCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{SCH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{C}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-$,
 $-\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)-$, $-\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CHCl}-$, $-\text{CHBr}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CCl}_2-$,
 $-\text{CBr}_2-$, $-\text{CH}(\text{COOH})-$, $-\text{CH}(\text{COOCH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}(\text{COCH}_3)-$,
 $-\text{CH}(\text{COC}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2-$,
 $-\text{CH}(\text{CONH}_2)-$, $-\text{CH}(\text{CONH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{CH}(\text{CON}(\text{CH}_3)_2)-$,
 $-\text{C}_3\text{H}_5-$, $-\text{C}_4\text{H}_8-$, $-\text{C}_5\text{H}_9-$, $-\text{C}_6\text{H}_{10}-$, ciclo $-\text{C}_3\text{H}_4-$, ciclo $-\text{C}_4\text{H}_6-$,
cyclo $-\text{C}_5\text{H}_8-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OC}_2\text{H}_4-$, $-\text{OC}_3\text{H}_6-$, $-\text{OC}_4\text{H}_8-$,
 $-\text{OC}_5\text{H}_9-$, $-\text{OC}_6\text{H}_{10}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}-$, $-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}-$, $-\text{C}_4\text{H}_8\text{O}-$, $-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHC}_2\text{H}_4-$, $-\text{NHC}_3\text{H}_6-$, $-\text{NHC}_4\text{H}_8-$, $-\text{NHC}_5\text{H}_9-$,
 $-\text{NHC}_6\text{H}_{10}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}-$, $-\text{C}_3\text{H}_6\text{NH}-$, $-\text{C}_4\text{H}_8\text{NH}-$, $-\text{C}_5\text{H}_9\text{NH}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NH}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SC}_2\text{H}_4-$, $-\text{SC}_3\text{H}_6-$, $-\text{SC}_4\text{H}_8-$, $-\text{SC}_5\text{H}_9-$, $-\text{SC}_6\text{H}_{10}-$,
 $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{S}-$, $-\text{C}_3\text{H}_6\text{S}-$, $-\text{C}_4\text{H}_8\text{S}-$, $-\text{C}_5\text{H}_9\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{S}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_4-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Br})-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{SCH}_3)-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COCH}_3)-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COC}_2\text{H}_5)-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOCH}_3)-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOC}_2\text{H}_5)-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CONH}_2)-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CONH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CON}(\text{CH}_3)_2)-$.

$-\text{OC}_6\text{H}_4-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{OH})-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)-$,
 $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{Cl})-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{F})-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{Br})-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{SCH}_3)-$,
 $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{COCH}_3)-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{COC}_2\text{H}_5)-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{COOH})-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{COOCH}_3)-$,
 $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{COOC}_2\text{H}_5)-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{NH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-$,
 $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{CONH}_2)-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{CONH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{OC}_6\text{H}_3(\text{CON}(\text{CH}_3)_2)-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{C}_2\text{H}_5)\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)\text{O}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Br})\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{SCH}_3)\text{O}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COCH}_3)\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COC}_2\text{H}_5)\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOCH}_3)\text{O}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOC}_2\text{H}_5)\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}(\text{CH}_3))\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CONH}_2)\text{O}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CONH}(\text{CH}_3))\text{O}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CON}(\text{CH}_3)_2)\text{O}-$,
 $-\text{SC}_6\text{H}_4-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{OH})-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)-$,
 $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{Cl})-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{F})-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{Br})-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{SCH}_3)-$,
 $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{COCH}_3)-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{COC}_2\text{H}_5)-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{COOH})-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{COOCH}_3)-$,
 $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{COOC}_2\text{H}_5)-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{NH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-$,
 $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{CONH}_2)-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{CONH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{SC}_6\text{H}_3(\text{CON}(\text{CH}_3)_2)-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{C}_2\text{H}_5)\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)\text{S}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Br})\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{SCH}_3)\text{S}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COCH}_3)\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COC}_2\text{H}_5)\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOCH}_3)\text{S}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOC}_2\text{H}_5)\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}(\text{CH}_3))\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{S}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CONH}_2)\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CONH}(\text{CH}_3))\text{S}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CON}(\text{CH}_3)_2)\text{S}-$,
 $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-$,
 $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Br})-$,
 $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{SCH}_3)-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COCH}_3)-$,
 $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COC}_2\text{H}_5)-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOCH}_3)-$,
 $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOC}_2\text{H}_5)-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-$,
 $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CONH}_2)-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CONH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CON}(\text{CH}_3)_2)-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{NH}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Br})-\text{NH}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{SCH}_3)-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COCH}_3)-\text{NH}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COC}_2\text{H}_5)-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOCH}_3)-\text{NH}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOC}_2\text{H}_5)-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}(\text{CH}_3))-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{NH}-$,
 $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CONH}_2)-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CONH}(\text{CH}_3))-\text{NH}-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CON}(\text{CH}_3)_2)-\text{NH}-$.

- Especialmente preferíveis são as polissulfonas assim
 5 como suas misturas, onde os grupos $-\text{R}^1-$, $-\text{R}^2-$, $-\text{R}^3-$, $-\text{R}^1-\text{R}^2-$,
 $-\text{R}^1-\text{R}^2-\text{R}^3-$ representam independentemente um dos seguintes
 grupos: $-\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}_6\text{H}_4-$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4-$, $-\text{OC}_6\text{H}_4-$,
 e $-\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_4-$.

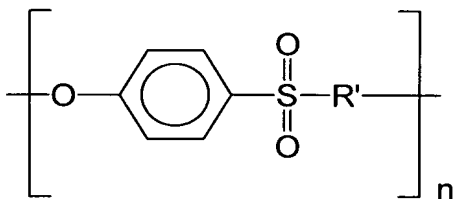
R e R' podem representar, ainda, independentemente preferivelmente uma porção que é ligada ao grupo sulfona nas fórmulas (II) a (XV).

Em conformidade com a invenção, a polissulfona ou as polissulfonas, respectivamente, para a camada bioestável ou as camadas bioestáveis são selecionadas do grupo que inclui: polietersulfona, substituinte de polietersulfona, polifenilsulfona, substituinte de polifenilsulfona, copolímeros do bloco da polissulfona, copolímeros do bloco da polissulfona perfluorinada, copolímeros do bloco da polissulfona semifluorinada, copolímeros do bloco da polissulfona substituta e/ou misturas dos polímeros acima mencionados

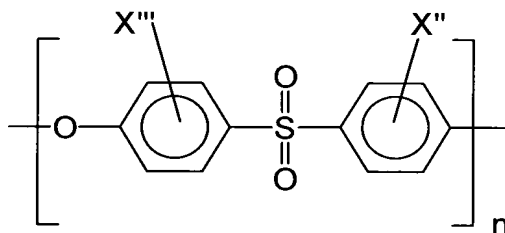
O termo polissulfonas "substituintes" deve ser compreendido como polissulfonas que têm grupos funcionais. Especialmente as unidades do metileno podem ter um ou dois substituintes e as unidades do fenileno podem ter um, dois, três, ou quatro substituintes. Exemplos para estes substituintes (também denominados como: X, X', X'', X''') são:

$-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$,
 $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SC}_2\text{H}_5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{NCO}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NCS}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOH}$, $-\text{COCN}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SOC}_2\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{CH}_3$, $-\text{SO}_3\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}-\text{COOCH}_3$, $-\text{O}-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{H}$. Outros substituintes preferíveis ou grupos funcionais são: CH_2-X e $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{X}$.

As seguintes fórmulas estruturais gerais representam unidades repetidas preferidas para polissulfonas. Preferencialmente, os polímeros consistem apenas nestas unidades repetidas. Contudo, é possível também que em um polímero outra unidade repetida ou blocos estão presentes além das unidades repetidas mostradas. As preferidas são:



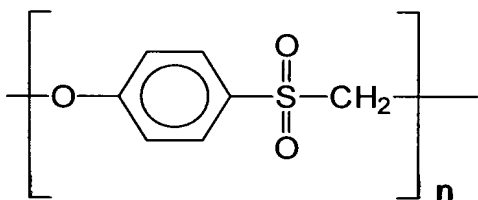
fórmula (III)



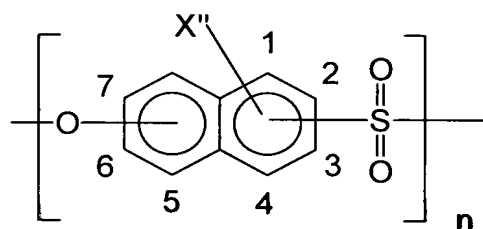
fórmula (IV)

X, X', n e R' têm independentemente de cada uma o significado acima mencionado.

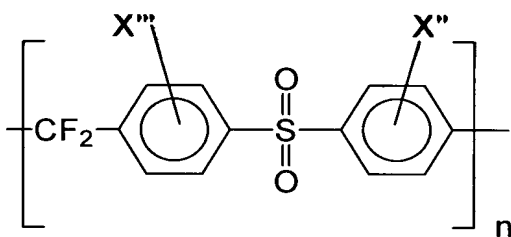
5



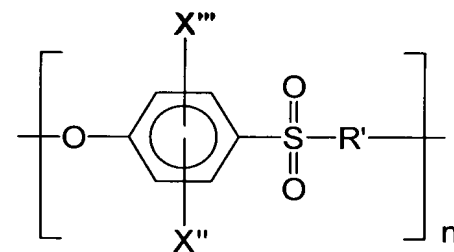
fórmula (V)



fórmula (VI)



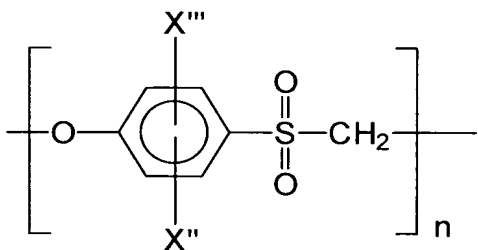
fórmula (VII)



fórmula (VIII)

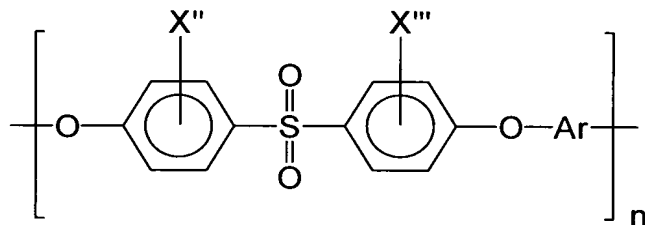
X, X', n e R' têm independentemente de cada uma o significado acima mencionado.

10



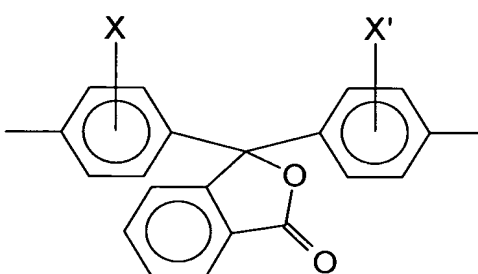
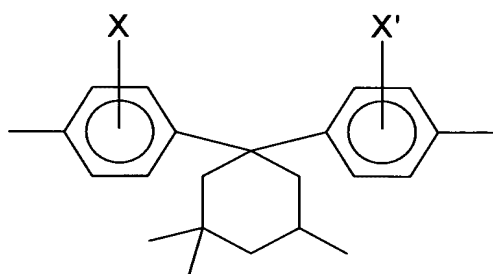
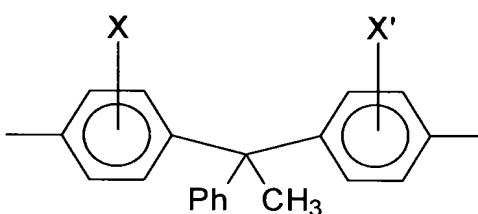
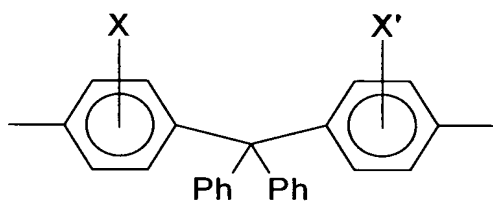
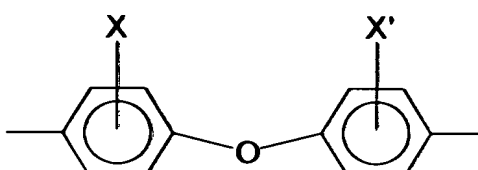
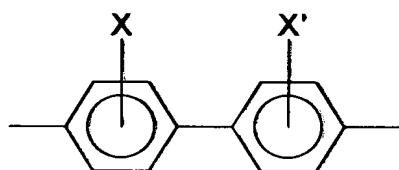
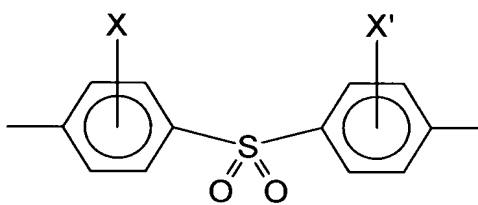
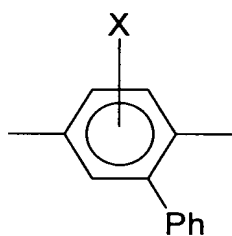
fórmula (IX)

Além disso, as polissulfonas da seguinte fórmula geral (X) são preferidas:



5

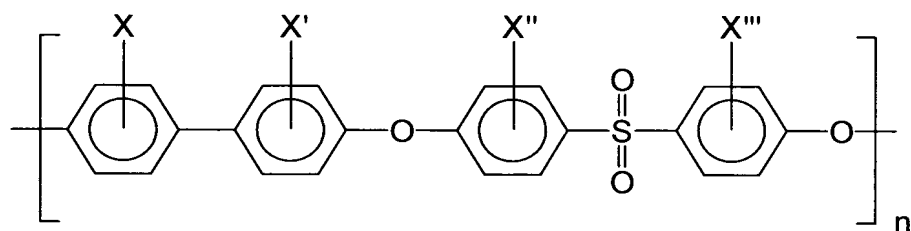
onde Ar representa:



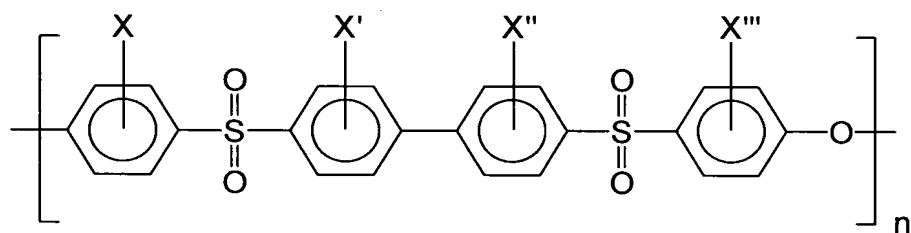
X, X' e n têm independentemente de cada uma o significado acima mencionado.

10

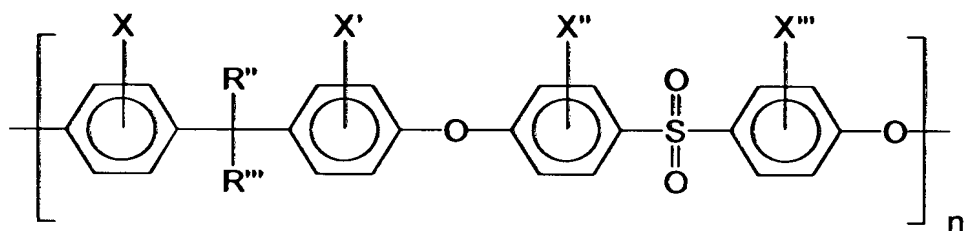
Além disso, as seguintes unidades repetidas são preferidas:



fórmula (XI)



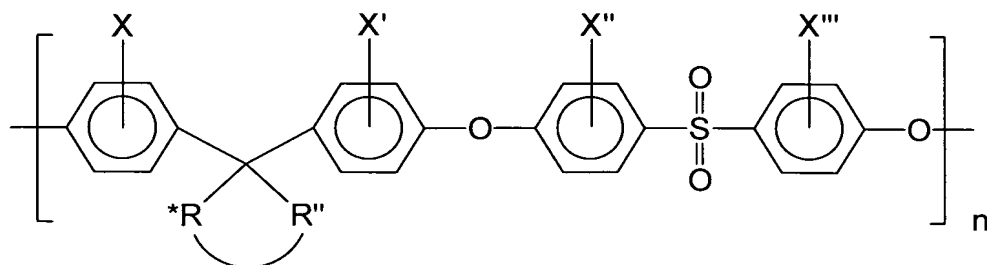
fórmula (XII)



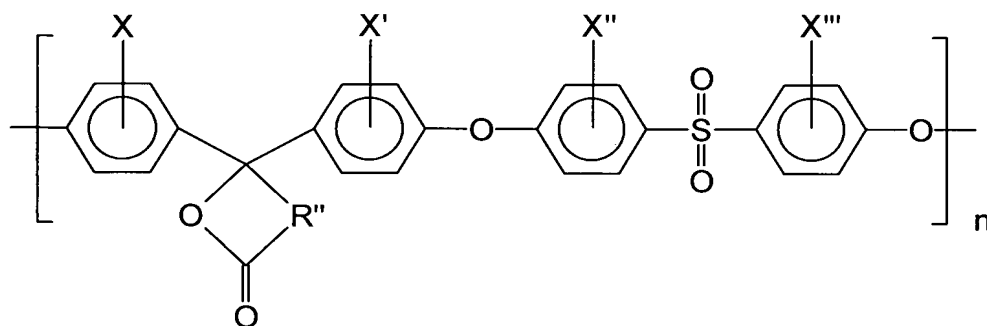
fórmula (XIII)

X, X', X'', X''' e n tem independentemente de cada uma se o significado acima mencionado. R'' e R''' podem representar independentemente de cada um o substituinte, como definido para X ou X', ou pode representar independentemente de cada um o um grupo $-R^1-H$ or $-R^2-H$.

Outra unidade repetida preferida tem um substituinte cíclico entre dois anéis aromáticos tal como, por exemplo, a fórmula (XIV) ou (XV):



fórmula (XIV)



fórmula (XV)

5

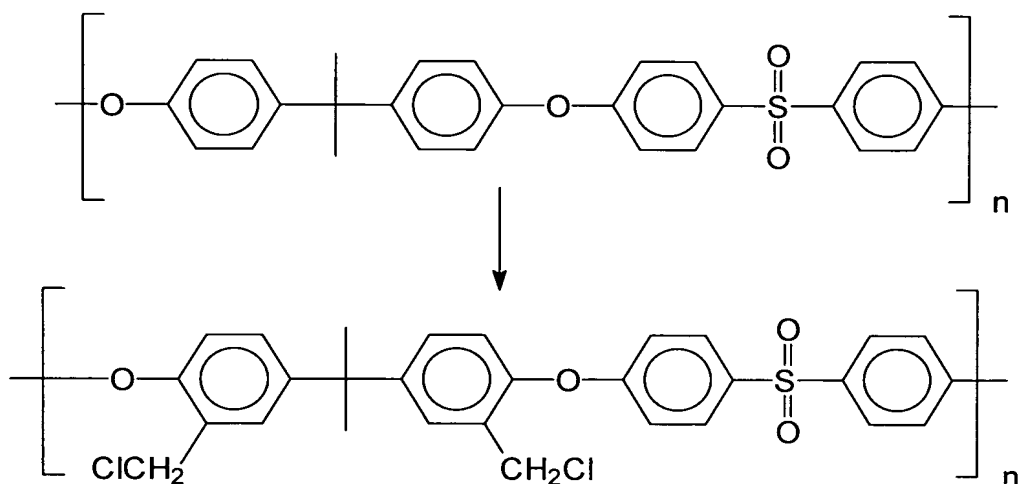
R'' preferencialmente representa -CH₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, -O-, -C₂H₄-, -C₃H₆-, -CH(OH)-. O grupo -*R-R''- preferencialmente representa um éster cíclico, amido, carbonato, carbamato ou uretano, tal como, por exemplo:

10

-O-CO-O-,
 -O-CO-O-CH₂-, -O-CO-O-C₂H₄-, -CH₂-O-CO-O-CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₈-,
 -C₄H₈-, -C₅H₁₀-, -C₆H₁₂-, -O-CO-NH-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-CH₂-,
 -O-CO-NH-C₂H₄-, -NH-CO-NH-CH₂-, -NH-CO-NH-C₂H₄-,
 -NH-CO-O-CH₂-, -NH-CO-O-C₂H₄-, -CH₂-O-CO-NH-CH₂-, -C₂H₄-SO₂-,
 -C₃H₈-SO₂-, -C₄H₈-SO₂-, -C₂H₄-SO₂-CH₂-, -C₂H₄-SO₂-C₂H₄-, -C₂H₄-O-,
 -C₃H₈-O-, -C₄H₈-O-, -C₂H₄-O-CH₂-, -C₂H₄-O-C₂H₄-, -C₂H₄-CO-,
 -C₃H₈-CO-, -C₄H₈-CO-, -C₂H₄-CO-CH₂-, -C₂H₄-CO-C₂H₄-, -O-CO-CH₂-,
 -O-CO-C₂H₄-, -O-CO-C₂H₂-, -CH₂-O-CO-CH₂-, ou estér cíclico,
 que contenha um anel aromático.

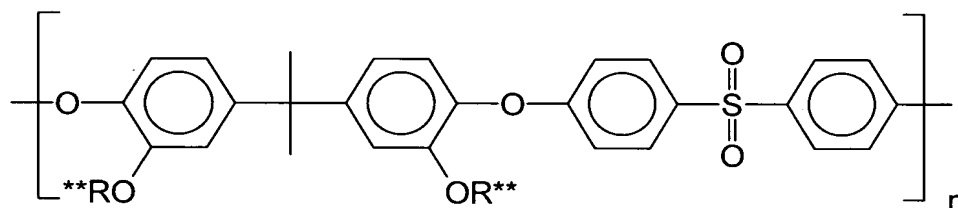
15

Em seguida, as reações análogas polímeras serão descritas, que são conhecidas de uma pessoa qualificada e que sirva para a modificação das polissulfonas.



fórmula (IIA)

Os grupos clorometileno como porções X e X' podem ser introduzidos pelo uso de formaldeído, ClSiMe_3 e um catalisador como o SnCl_4 , que então pode ser substituído. Por estas reações, por exemplo, os grupos hidroxila, grupos amino, grupos carboxilato, grupos éteres ou alquila podem ser introduzidos por uma substituição nucleocleofílica, que são ligados ao aromat por um grupo metileno. Uma reação com os alcoolatos como, por exemplo, um fenolato, benzilato, metanolato, etanolato, propanolato ou isopropanolato resulta em um polímero em que ocorreu uma substituição acima de 75% dos grupos clorometilano. A seguinte polissulfona com grupos laterais lipofílicos é obtida:

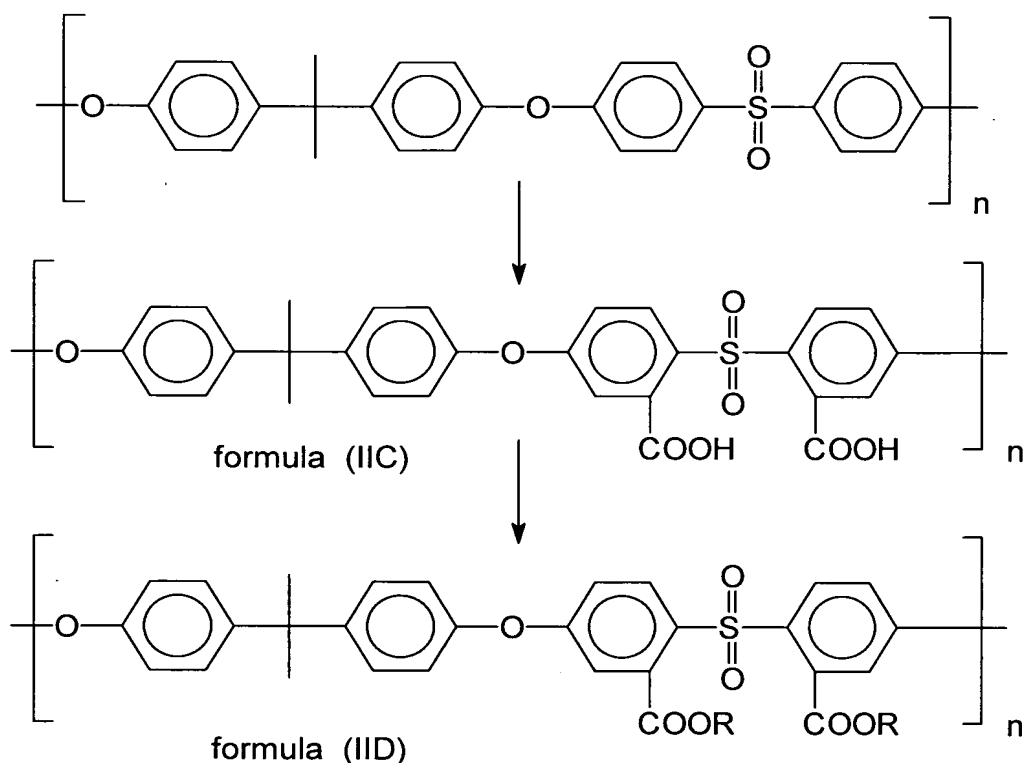


fórmula (IIB)

onde

R** por exemplo, representa uma porção de alquila ou porção arila.

As porções X'' e X''' podem ser introduzidas, se ainda não estiverem presentes nos monômeros, no polímero pela seguinte reação:



Além do grupo éster, diversos outros substituintes podem ser introduzidos, primeiramente realizando uma desprotonação única ou dupla por meio de uma base forte, por exemplo: n-BuLi ou tert-BuLi, e adicionando subsequentemente um eletrófilo. No caso exemplificado acima, dióxido de carbono foi adicionado para a introdução do grupo éster e o grupo ácido carbônico obtido foi esterificado em outra etapa.

Uma combinação em conformidade com a invenção de polissulfona com porções lipofílicas e a polissulfona com porções lipofóbicas é atingida, por exemplo, pelo uso da polissulfona em conformidade com fórmula (IIB) juntamente com a polissulfona em conformidade com a fórmula (IIC). A proporção da quantidade de ambas polissulfonas para cada uma pode variar de 98%: 2% a 2% : 98%. Preferidas são as relações de 10% a 90%, 15% a 85%, 22% a 78% e 27% a 73%, 36% a 64%, 43% a 57% e 50% a 50%. Estes valores de porcentagem são para serem aplicados para qualquer combinação de hidrófilo e polissulfonas hidrofóbicas e não são limitadas para a mistura acima mencionada.

Um exemplo de uma polissulfona com porções hidrófilas e hidrofóbicas em uma molécula pode ser obtido, por exemplo, apenas esterelizando imperfeitamente a polissulfona em conformidade com a fórmula (IIC) e assim, grupos carboxilato

5 hidrófilo e grupos éster hidrofóbico estão presentes em uma molécula. A proporção molar dos grupos carboxilato para os grupos éster pode ser de 5% : 95% a 95% : 5%. Estes valores de porcentagem são para serem aplicados para qualquer combinação de grupos hidrófilos e hidrofóbicos e não são

10 limitados para os únicos já mencionados.

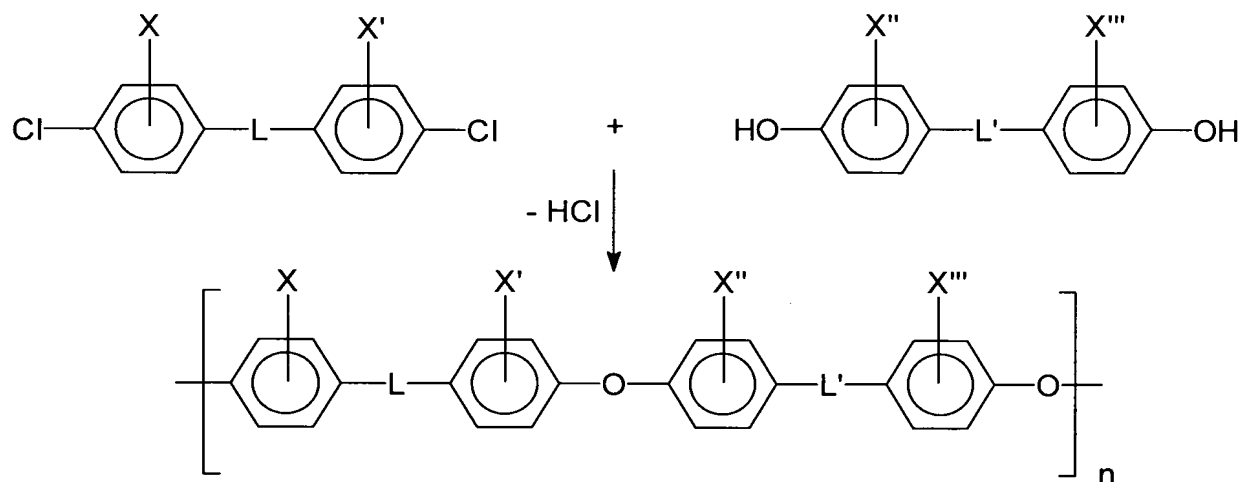
É suposto que por esta combinação em conformidade com a invenção de grupos hidrófilos ou, respectivamente, polímeros com grupos hidrofóbicos ou, respectivamente, polímeros, camadas de polímero amorfas são construídas em produto

15 médico. É muito importante que as camadas de polímeros feitas de polissulfona não são cristalinas ou especialmente cristalinas, já que a cristalinidade resulta em camadas rígidas, que podem quebrar e separar. Revestimento flexível de polissulfona servindo como uma camada de barreira pode ser

20 atingida somente com camadas de polissulfona amorfa ou especialmente amorfa.

Obviamente, também é possível aplicar monômeros que já são substituídos correspondentemente para obter um padrão de substituição desejado depois da polimerização sendo efetuada.

25 Os polímeros correspondentes então resultam pelo caminho conhecido em conformidade com o seguinte esquema de reação:



onde

L e L' representam, por exemplo, os seguintes grupos independentemente:

5 $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{F})_2-$ ou $-\text{O}-$. L e L' podem assim ter os significados dos grupos correspondentes das fórmulas (I) a (XV). Tais reações de substituição nucleofílicas são conhecidas para os hábeis na técnica, o que é ilustrado pelo esquema acima.

10

Como já mencionado, é especialmente preferível se os polímeros têm propriedades hidrófilas e hidrofóbicas, por um lado dentro de um polímero, e por outro pelo uso de pelo menos um polímero hidrófilo em combinação com pelo menos um polímero hidrofóbico. Assim, é preferível se, por exemplo, X e X' têm substituintes hidrófilos e X'' e X''' têm substituintes hidrofóbicos, ou vice-versa.

Como substituintes hidrofílicos podem ser aplicados: $-\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}^-$,

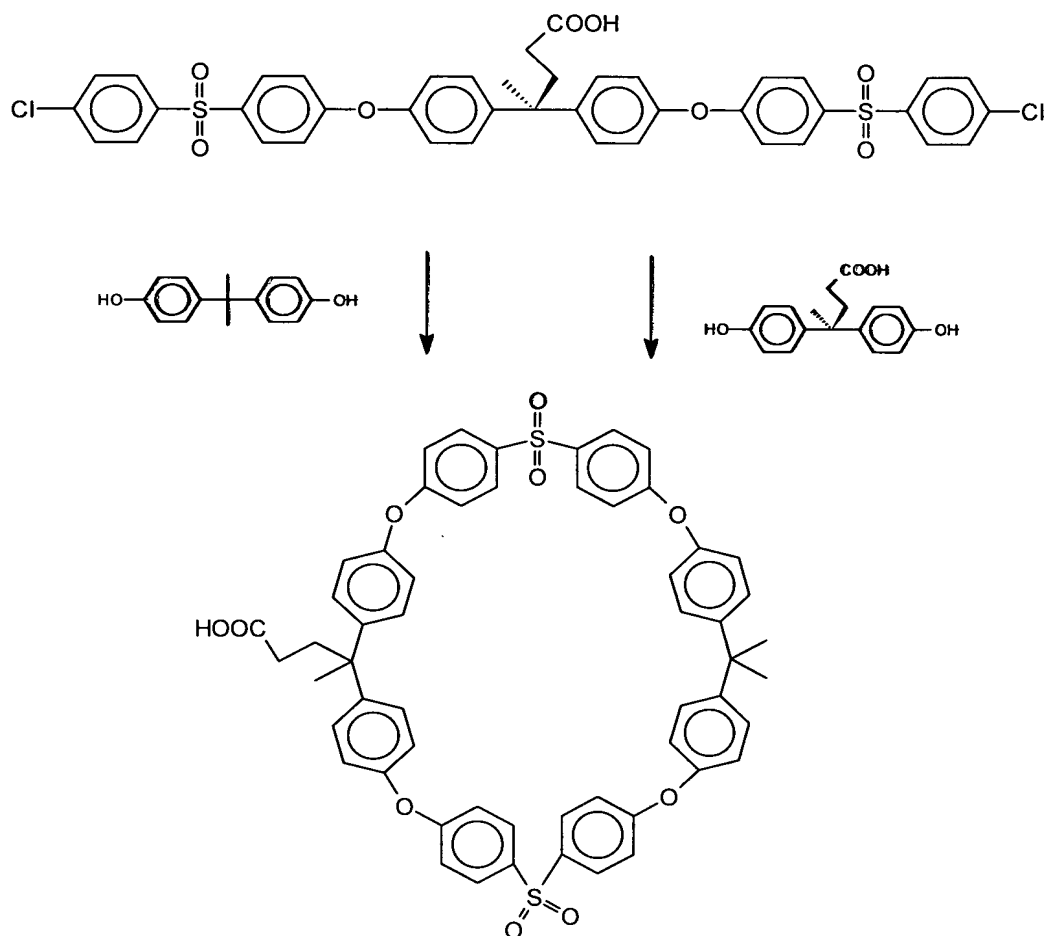
20 $-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_4$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3^-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}_2$ e especialmente grupo amino protonado

Como substituintes hidrofóbicos podem ser aplicados: $-\text{H}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{SCH}_3$,

$-\text{SC}_2\text{H}_5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{NCO}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NCS}$,
 $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_2\text{H}_5$, $-\text{COCN}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{SOCH}_3$,
 $-\text{SOC}_2\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{SO}_3\text{CH}_3$, $-\text{SO}_3\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}-\text{COOCH}_3$,
 $-\text{O}-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

Além disso, são preferidas polissulfonas cíclicas, que têm, por exemplo, uma estrutura como mostrado na fórmula (XVI) :

5



fórmula (XVI)

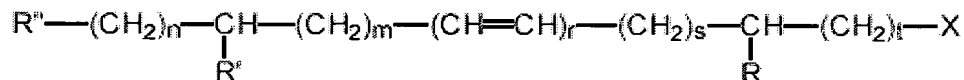
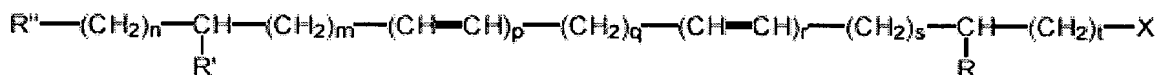
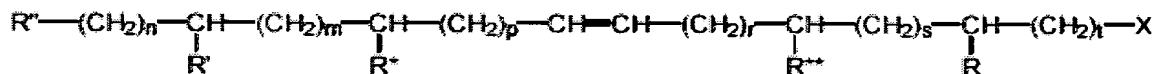
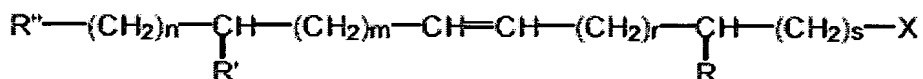
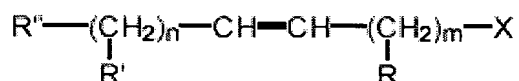
O grupo carboxietileno não é essencial para a reação exemplar acima. Ao invés dos substituintes carboxietileno e metila, qualquer outro substituinte ou também hidrogênio pode estar presente.

10

Óleos e gorduras como substâncias carreadoras

Além dos acima mencionados polímeros bioestáveis e biodegradável como matriz de carreador para rapamicina e outros agentes ativos também podem ser usadas óleos fisiologicamente aceitáveis, gorduras, lipídeos, lipóides e ceras.

Como tais óleos, gorduras e ceras que podem ser usados como substâncias carreadoras para rapamicina ou outros agentes ativos ou como camadas livres de agente ativo, especialmente camadas superiores, as substâncias apropriadas podem ser representadas pelas seguintes fórmulas gerais:



onde

R, R', R'', R* e R** são independentemente alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterociclila grupos tendo 1 para 20 átomos de carbono, arila, arilalquila, alquilarila, grupos heteroarila tendo de 3 a 20 átomos de carbono ou grupos funcionais e preferencialmente representa os grupos seguintes:
-H, -OH,

$-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{O-cyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}_4\text{H}_9$,
 $-\text{OPh}$, $-\text{OCH}_2\text{-Ph}$, $-\text{OCPh}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SC}_2\text{H}_5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$,
 $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{NCO}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NCS}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_2\text{H}_5$, $-\text{COC}_3\text{H}_7$,
 $-\text{CO-cyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$,
 $-\text{COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{COO-cyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OOC-CH}_3$,
 $-\text{OOC-C}_2\text{H}_5$, $-\text{OOC-C}_3\text{H}_7$, $-\text{OOC-cyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{OOC-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OOC-C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$, $-\text{CONHC}_3\text{H}_7$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,
 $-\text{CON}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHC}_3\text{H}_7$, $-\text{NH-cyclo-C}_3\text{H}_5$,
 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{N}(\text{cyclo-C}_3\text{H}_5)_2$,
 $-\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$, $-\text{N}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SOC}_2\text{H}_5$, $-\text{SOC}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{CH}_3$, $-\text{SO}_3\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{SO}_3\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{OCF}_3$,
 $-\text{OC}_2\text{F}_5$, $-\text{O-COOCH}_3$, $-\text{O-COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{O-COOC}_3\text{H}_7$, $-\text{O-COO-cyclo-C}_3\text{H}_5$,
 $-\text{O-COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O-COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NH-CO-NH}_2$, $-\text{NH-CO-NHCH}_3$,
 $-\text{NH-CO-NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{NH-CO-N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH-CO-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{O-CO-NH}_2$,
 $-\text{O-CO-NHCH}_3$, $-\text{O-CO-NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{O-CO-NHC}_3\text{H}_7$, $-\text{O-CO-N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{O-CO-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{O-CO-OCH}_3$, $-\text{O-CO-OC}_2\text{H}_5$, $-\text{O-CO-OC}_3\text{H}_7$, $-\text{O-CO-O-cyclo-C}_3\text{H}_5$,
 $-\text{O-CO-OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O-CO-OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl}$,
 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{cyclo-C}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-C}_2\text{H}_5$, $-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, $-\text{CPh}_3$,
 $-\text{CH=CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH=CH-CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{-CH=CH}_2$,
 $-\text{CH=C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$;

X é um grupo éster ou grupo amida e especialmente $-\text{O}$ -alquila, $-\text{O-CO}$ -alquila, $-\text{O-CO-O}$ -alquila, $-\text{O-CO-NH}$ -alquila,
 5 $-\text{O-CO-N}$ -dialquila, $-\text{CO-NH}$ -alquila, $-\text{CO-N}$ -dialquila, $-\text{CO-O}$ -alquila, $-\text{CO-O}$, $-\text{OH}$.

m, n, p, q, r, s e t são independentemente inteiros de 0 a 20, preferível de 0 a 10,

10 O termo "alquila", por exemplo, em $-\text{CO-O}$ -alquila é preferencialmente um dos grupos alquila mencionados para os grupos supramencionados R, R' etc., tais como $-\text{CH}_2\text{-Ph}$. As combinações das supramencionadas fórmulas gerais podem estar presentes também em forma de seus sais como racematos ou misturas diastereoméricas, como enantiômeros ou
 15 diastereômeros puros, assim como misturas ou oligômeros ou copolímeros ou copolímeros de bloco. Além disso, as substâncias supramencionadas podem ser usadas em mistura com

outras substâncias tais como polímeros bioestáveis e biodegradáveis e especialmente em mistura com óleos aqui mencionados e/ou ácidos graxos. Preferidas são tais misturas e substâncias individuais que são apropriadas para polimerização, especialmente para autopolimerização.

As substâncias apropriadas para a polimerização, especialmente autopolimerização, incluem, entre outras, óleos, gorduras, ácidos graxos, assim como ácidos graxos ésteres, que são descrito em mais detalhe abaixo. No caso dos lipídeos, são preferencialmente de interesse ácidos graxos mono- ou poli- insaturados e/ou misturas destes ácidos graxos insaturados em forma de triglicerídeos e/ou na forma livre não ligados à glicerina,.

Preferencialmente, os ácidos graxos insaturados são escolhidos do grupo que inclui ácido oléico, ácido eicosapentaenóico, ácido timnodônico, ácido docohexanóico, ácido araquidônico, ácido linoléico, ácido α -linolênico, ácido γ -linolênico, assim como misturas dos supramencionados ácidos graxos. Estas misturas incluem especialmente misturas dos compostos puros insaturados.

Como óleos são preferencialmente usados óleo de linhaça, óleo de cânhamo, óleo de milho, óleo de noz, óleo de colza, óleo de soja, óleo de girassol, óleo de semente de papoula, óleo de cártamo (Färberdistelöl), óleo de gérmen de trigo, óleo de açafrão, óleo de semente de uva, óleo de primula da noite, óleo de borragem, óleo de cominho preto, óleo de algas, óleo de peixe, óleo de fígado de bacalhau e/ou misturas dos óleos supramencionados. Especialmente apropriadas são misturas dos compostos puros insaturados.

Óleo de peixe e óleo de fígado de bacalhau contêm principalmente ácido eicosapentaenóico (EPA C20:5) e ácido docohexanóico (DHA C22:6), além de pouco ácido α -linolênico (ALA C18:3). No caso de todos os três ácidos graxos, ácidos graxos ômega-3 são de interesse, que são exigidos no organismo tão como importante substância bioquímica constituinte para numerosas estruturas de célula sem

revestimento (DHA e EPA), por exemplo, como já mencionado, eles são fundamentais para a formação e continuação da membrana de célula (esfingolipídeos, ceramídeos, gangliosídeos). Ácidos graxos ômega-3 podem ser encontrados
5 não só em óleo de peixe, mas também em óleo vegetal. Além disso, ácidos graxos insaturados, tais como os ácidos graxos ômega-6, estão presentes em óleos de origem vegetal, que aqui em porção constituem uma maior proporção que em gorduras animais. Portanto, diferentes óleos vegetais, tais como óleo
10 de linhaça, óleo de noz, óleo de linho, óleo de prímula com alto conteúdo de ácidos graxos essenciais são recomendados como óleo comestível de alta qualidade especialmente valioso. Especialmente óleo de semente de linho representa um valioso provedor de ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 e é conhecido há
15 décadas como óleo comestível de alta qualidade.

Como substâncias participando na reação de polimerização os ácidos graxos ômega-3, assim como ômega-6 são preferíveis, assim como todas as substâncias que têm pelo menos uma porção de ácido graxo ômega-3 e/ou ômega-6, Substâncias semelhantes
20 também demonstram uma boa capacidade para autopolimerização. A habilidade de recuperação, isto é, a habilidade para autopolimerização, é baseada na composição dos óleos, também referidos como óleos absorventes, e retorna para o alto conteúdo de ácidos graxos essenciais, mais precisamente para
25 as ligações duplas dos ácidos graxos insaturados. Exposto ao ar, os radicais são gerados por meio do oxigênio nos locais de ligação dupla das moléculas de ácido graxo, o que inicia e propaga a polimerização do radical, tal que os ácidos graxos reticulam entre eles mesmos mediante a perda das ligações
30 duplas. Com a retirada da ligação dupla na molécula de gordura o ponto de liquefação aumenta e a retigulação das moléculas de ácido graxo causa uma cura adicional. Uma resina molecular alta resulta, a qual cobre a superfície médica homogeneamente como uma película flexível de polímero.

35 A autopolimerização pode ser iniciada, por exemplo, por oxigênio, especialmente por oxigênio aéreo. Esta auto-

polimerização pode também ser realizada sem luz. Há outra possibilidade na iniciação da auto-polimerização por radiação eletromagnética, especialmente por luz. Outra variante menos preferida é representada pela auto-polimerização iniciada por reações de decomposição química, especialmente por reações de decomposição das substâncias a ser polimerizadas.

A maioria das ligações múltiplas está presente na porção do ácido graxo, quanto mais alto for o grau de reticulação. Assim, quanto mais alta a densidade de ligações múltiplas está em uma porção da alquila (porção do ácido graxo), assim como em uma molécula, menor é a quantidade de substâncias que participam ativamente na reação de polimerização.

O conteúdo de substâncias que participam ativamente na reação de polimerização em relação ao total de todas as substâncias depositadas na superfície do produto médico é pelo menos 25% em peso, preferível 35% em peso, mais preferível 45% em peso e especialmente preferível 55% em peso.

A tabela 1 seguinte mostra uma lista dos ácidos graxos componentes em óleos diferentes, que são preferencialmente usados na presente invenção.

Tabela 1

espécie de Óleo	Ácido oléico (C 18:1) ômega-9	Ácido linoléico (C 18:2) ômega-6	Ácido linolênico (C 18:3) ômega-3	Ácido eicosapentaenóico (C 20:5) ômega-3	Docosa-hexaenóico ácido (C 22:6) ômega-3
Azeite de oliva	70	10	0	0	0
Milho óleo	30	60	1	0	0
Óleo de linhaça	20	20	60	0	0
Óleo de	25	2	1	12	8

fígado de bacalha u	1			1	1
Óleo de peixe					

Os óleos e misturas de óleos, respectivamente, usados no revestimento em conformidade com a invenção contêm uma quantidade de ácidos graxos insaturados de pelo menos 40% em peso, mais preferível uma quantidade de 50% em peso, mais preferível uma quantidade de 60% em peso, além disso, mais preferível uma quantidade de 70% em peso e especialmente mais preferível uma quantidade de 75% em peso de ácidos graxos insaturados. Se forem usados óleos, gorduras ou ceras comercialmente disponíveis, que contêm uma quantidade de compostos insaturados com pelo menos uma ligação múltipla que 40% em peso, combinações assim insaturadas podem ser adicionadas na quantidade, que a quantidade de combinações insaturadas aumenta para 40% em peso. No caso de quantidade de menos de 40% em peso a taxa de polimerização diminui muito forte, tal que revestimentos homogêneos não podem mais ser garantidos.

A propriedade de polimerizar habilita especialmente os lipídeos com altas quantias de ácidos graxos poli-insaturados como substâncias excelentes para a presente invenção.

Assim o ácido linoléico, (ácido octadecadienóico) tem duas ligações duplas e o ácido linolênico (ácido octadecatrienóico) tem três ligações duplas. Ácido eicosapentaenóico (EPA C20:5) tem cinco ligações duplas e ácido docohexanóico (DHA C22:6) tem seis ligações duplas em uma molécula. Com o número de ligações duplas também a prontidão para a polimerização aumenta. Estas propriedades dos ácidos graxos insaturados e de suas misturas assim como sua tendência para auto-polimerização podem ser usadas assim

como sua tendência para autopolimerização podem ser usadas para revestimento biocompatível e flexível de superfícies médicas, especialmente de stents com, por exemplo, óleo de peixe, óleo de fígado de bacalhau ou óleo de linhaça (Ver exemplos 13-18).

Ácido linolêico também é referido como ácido cis-9, cis-12-octadecadienóico (nomenclatura química) ou como ácido $\Delta^9,12$ -octadecadienóico ou como ácido octadecadienóico (18:2) e ácido octadecadienóico 18:2 (n-6), respectivamente, (nomenclatura bioquímica e fisiológica, respectivamente). No caso de ácido octadecadienóico 18:2 (n-6) n representa o número de átomos de carbono e o número "6" indica a posição da ligação dupla final. Assim, 18:2 (n-6) é um ácido graxo com 18 átomos de carbono, duas ligações duplas e com uma distância de 6 átomos de carbono da ligação dupla final até o grupo metila externo.

São preferencialmente usados para a presente invenção os seguintes ácidos graxos insaturados como substâncias que participam na reação de polimerização e substâncias, respectivamente, que contenham estes ácidos graxos, ou substâncias que contenham a porção de alquila destes ácidos graxos, isto é sem o grupo carboxilato (-COO).

Tabela 1:

Nome sistemático	Nome comum	Fórmula curta
ácido cis-9-tetradecenóico	ácido miristoléico	14:1(n-5)
ácido cis-9-hexadeceóico	ácido palmitoléico	16:1(n-7)
ácido cis-6-octadeceóico	ácido petroselínico	18:1(n-12)
ácido cis-9-octadecenóico	ácido oléico	18:1(n-9)
ácido cis-11-octadecenóico	ácido vaccênico	18:1(n-7)
ácido cis-9-eicosenóico	ácido gadoleínico	20:1(n-11)
ácido cis-11-eicosenóico	ácido gondoínico	20:1(n-9)

eicosenóico		
ácido cis-13-docosenóico	ácido erucínico	22:1 (n-9)
ácido cis-15-tetracosenóico	ácido nervônico	24:1 (n-9)
ácido t9-octadecenóico	ácido elaidínico	
ácido t11-octadecenóico	ácido t-vaccênico	
ácido t3-hexadecenóico		trans-16:1 (n-13)

Tabela 2: Ácidos graxos poli-insaturados

Nome sistemático	Nome comum	Fórmula curta
ácido 9,12-octadecadienóico	ácido linoléico	18:2 (n-6)
ácido 6,9,12-octadecatrienóico	Ácido α -linolênico	18:3 (n-6)
ácido 8,11,14-eicosatrienóico	ácido dihom-?-linolênico	20:3 (n-6)
ácido 5,8,11,14-eicosatetraenóico	ácido araquidônico	20:4 (n-6)
ácido 7,10,13,16-docosatetraenóico	-	22:4 (n-6)
ácido 4,7,10,13,16-docosapentaenóico	-	22:5 (n-6)
ácido 9,12,15-octadecatrienóico	ácido α -linolênico	18:3 (n-3)
ácido 6,9,12,15-octadecatetraenóico	ácido estearidônico	18:4 (n-3)
ácido 8,11,14,17-eicosatetraenóico	-	20:4 (n-3)
ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenóico	EPA	20:5 (n-3)
ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenóico	DPA	22:5 (n-3)
4,7,10,13,16,19-ácido docohexanóico	DHA	22:6 (n-3)
ácido 5,8,11-eicosatrienóico	ácido meádico	20:3 (n-9)
ácido 9c,11t,13t-eleostearinóico		
ácido 8t,10t,12c-calendínico		
ácido 9c,11t,13c-catalpicóico		

ácido 4,7,9,11,13,16,19-docosahepta-decanóico	ácido estelaheptaênico	
	ácido taxólico	all-cis-5,9-18:2
	ácido pinolênico	all-cis-5,9,12-18:3
	ácido esciadônico	all-cis-5,11,14-20:3

Tabela 3: Ácidos graxos acetilênicos

Nome sistemático	Nome comum
ácido 6-octadecinóico	ácido tarirínico
ácido t11-octadecen-9- inóico	ácido santalbínico ou ximenínico
ácido 9-octadecinóico	ácido estearolínico
ácido 6-octadecen-9-inóico	ácido 6,9-octadecenínico
ácido t10-heptadecen-8-inóico	ácido pirulínico
ácido 9-octadecen-12-inóico	ácido crepenínico
ácido t7,t11-octadecadieno-9-inóico	ácido heisterínico
ácido t8,t10-octadecadieno-12-inóico	-
ácido 5,8,11,14-eicosatetrainóico	ETIA

Depois de realização da polimerização descrita das substâncias contendo um grupamento de alquila linear ou ramificado e um substituído ou não-substituído com pelo menos uma ligação múltipla, é obtida uma superfície de um produto médico, que é pelo menos parcialmente abastecida com uma camada de polímero. No caso ideal uma grossa camada homogênea contínua de polímero é formada na superfície externo total de um stent ou um balão cateter com ou sem um stent crimpado. Este camada de polímero na superfície de um stent ou o balão cateter com ou sem stent consiste em substâncias participando na reação de polimerização e inclui as substâncias na matriz de polímero participando não ativamente na reação de polimerização e/ou agentes ativos e/ou rapamicina. Preferencialmente a oclusão está adaptada para permitir as substâncias não participando na polimerização, especialmente

rapamicina e agente ativo adicional, difundir da matriz de polímero.

O revestimento biocompatível das substâncias polimerizadas fornece a compatibilidade do sangue necessária de um stent ou balão cateter com ou sem stent e representa ao mesmo tempo um carreador satisfatório para rapamicina e outros agentes ativos. Um agente ativo adicional (ou combinação de agente ativo), que é homogeneamente distribuído sobre a superfície total de um stent e/ou balão cateter, tem o efeito que a população da superfície de células, especialmente de células de músculo liso e endoteliais, acontece de maneira controlada. Assim, a população rápida e o crescimento excessivo com células na superfície do stent não acontecem, o que pode resultar em reestenoses, contudo, a população com células na superfície de um stent não é completamente impedida por uma alta concentração de um medicamento, o que envolve o perigo de uma trombose. Esta combinação de ambos efeitos proporciona a habilidade para a superfície de um produto médico em conformidade com a invenção, especialmente para a superfície de um stent, fixar rapidamente na parede do vaso e reduzir tanto o risco de reestenoses como o risco de trombose. A liberação do agente ativo ou dos agentes ativos cobre um período de 1 a 12 meses, preferencialmente de 1 a 2 meses depois da implantação.

Outros stents preferíveis com rapamicina como agente ativo para eluição oferecem uma clara superfície aumentada para o carregamento com rapamicina já que, com estes stents não somente os braços do stent, mas também os interstícios entre os braços do stent são cobertos com um polímero ou matriz de carreador onde a rapamicina está presente. Tais braços do stent e interstícios dos braços completos, isto é, os stents revestidos, são fabricado em conformidade com um método especial que é descrito pormenorizadamente no pedido de patente Internacional PCT/DE2006/000766 tendo o título "Vollflächige Beschichtung von Gefäßstützen", assim como no

pedido de patente alemão DE 10 2005 021 622,6 da Hemoteg GmbH.

Este objetivo foi atingido cobrindo completamente a superfície da armação em forma reticulada ou de malha da endoprótese. O termo revestido completamente refere-se a um revestimento que cobre completamente os interstícios. Dito revestimento também pode ser descrito como contínuo, isto é, um filme é formado no interstício, onde dito filme apenas toca os braços definindo dito interstício. Dito revestimento se estende sobre o interstício como uma ponte pênsil, que é só anexada em suas extremidades e não toca uma superfície sólida no interstício. Para garantir que essa camada de revestimento, que cobre toda a superfície, adere suficientemente aos braços ou respectivamente à endoprótese, os braços estão sendo pelo menos parcialmente cobertos com um polímero A em uma primeira etapa de revestimento, os interstícios, contudo, não são cobertos, e depois de umedecer ou respectivamente parcialmente dissolver esta primeira camada de revestimento de polímero, a etapa de revestir completamente a superfície com um polímero B segue em uma segunda etapa de revestimento, na qual a primeira camada de revestimento de polímero apresenta melhores propriedades de adesão à segunda camada de polímero, que deve ser aplicada na superfície inteira ou respectivamente ser uma camada contínua.

Os polímeros A e B também podem ser idênticos e vantajosamente eles são diferentes somente no que diz respeito à sua concentração na solução de revestimento.

Os braços ou, respectivamente, os pontos de interseção estão incluídos pelo primeiro revestimento como um tubo ou uma insulação ao redor de um fio; contudo, este revestimento somente cerca os braços individuais e não interconecta ainda dois braços adjacentes. O primeiro revestimento serve como uma camada de suporte para dar melhores propriedades de adesão para o revestimento superjacente que é suposto

estender sobre os interstícios entre os braços e os pontos de interseção.

Além disso, os braços individuais ou pontos de interseção das endopróteses podem ter recessos ou cavidades que, por exemplo, poderiam ser preenchidos com um agente farmacológico e serem cobertos com o primeiro e o segundo revestimentos polímeros. Tal cobertura dos recessos e cavidades é anterior e é considerada uma modalidade preferida, mas não como o aspecto principal da presente invenção.

As endopróteses sem revestimentos ou, respectivamente, o mero stent podem ser feitos de materiais convencionais tais como aço médico inoxidável, titânio, cromo, vanádio, tungstênio, molibdênio, ouro, nitinol, magnésio, zinco, ligas dos metais supramencionados, ou podem ser compostos de materiais cerâmicos ou polímeros. Estes materiais são ou auto-expansíveis ou expansíveis com balão e bioestáveis ou biodegradáveis.

Preferencialmente, a etapa de revestimento b) é realizado por meio de revestimento por pulverização ou eletrofiação, considerando que as etapas c) e d) são preferencialmente realizadas por meio de mergulho de revestimento, micropipetagem, eletrofiação e/ou o "método de bolha de sabão".

A superfície de polímero pode ser revestida num outra etapa completa ou parcialmente com um polímero C na superfície interna e/ou na superfície extena. Assim, é importante, por exemplo, para o lado luminal de um stent traqueobrônquico que ele permaneça suficientemente lubrificado para não intervir com a evacuação de secreção, muco, e semelhante. A hidrofília pode ser aumentada revestindo com um polímero apropriado tal como polivinilpirrolidona (PVP).

Este método de revestimento supera as falhas descritas na técnica anterior com respeito à toda superfície revestida e assim, elimina os riscos aos quais paciente é exposto.

Tais dispositivos médicos que podem ser usados em conformidade com a invenção podem ser revestidos, por um lado, aplicando um revestimento no material sólido, por exemplo, os braços individuais de um stent, e enchendo a área aberta que é definida pelos braços com uma camada de polímero B. Esta camada de polímero é capaz de cobrir os interstícios dos braços do stent revestidos com polímero A graças às propriedades do polímero. A estabilidade do revestimento é uma função das duas camadas combinadas de polímero A e polímero B, o que inclui os elementos do dispositivo médico. Assim, qualquer dispositivo médico tendo tais interstícios na estrutura de superfície pode ser coberto de acordo com a invenção, como é o caso, por exemplo, de stents mostrando tais interstícios entre os braços individuais.

Pode ser usado um polímero biodegradável e/ou bioestável A para o primeiro revestimento e um polímero biodegradável ou reabsorvível B e/ou polímero bioestável para cobrir o segundo revestimento dependendo do tipo de aplicação.

Além disso, em uma etapa antes da etapa do revestimento com o polímero A, uma camada hemocompatível preferivelmente pode ser ligada covalentemente à superfície sem revestimento do dispositivo médico ou pode ser imobilizada no mesmo por meio de reticulação, por exemplo, com glutardialdeído. Tal camada que não ativa a coagulação do sangue é útil quando o material stent sem revestimento entra em contato com sangue. Assim, é preferível em primeiro lugar fornecer um stent parcialmente revestido como, por exemplo, descrito em E.U. 595,159 para o tratamento dos aneurismas, com tal camada hemocompatível.

Além disso, é preferível que a superfície exterior que resulta da segunda etapa completamente revestir a superfície não seja uniforme ou plana, mas que a estrutura de um stent, isto é a estrutura dos suportes, seja ainda visível. A vantagem disso consiste no fato de que a superfície revestida exterior da endoprótese que enfrenta a parede do vaso tem

uma estrutura ondulada e áspera, que assegure uma fixação melhorada dentro do vaso.

O polímero A que cerca os braços do stent pode conter um agente ativo adicional antiproliferativo, antimigrativo, antiangiogênico, antiinflamatório, antiflogístico, citostático, citotóxico e/ou antitrombótico, onde o polímero B que cobre os stents contém completamente o agente ativo rapamicina. Assim, a superfície eluidora da rapamicina é aumentada claramente em comparação com um revestimento convencional que cerque somente os suportes stent individuais (ver o exemplo no. 18).

A concentração de rapamicina e do outro agente ativo se o presente está preferivelmente na escala de 0,001-500 magnésio por cm² da superfície completamente revestida da endoprótese, isto é a superfície é calculada levando em consideração a superfície total dos braços revestidos e a superfície dos interstícios cobertos entre os braços.

Os métodos de acordo com a invenção são adaptados para endopróteses do revestimento, por exemplo, e em particular stents como, por exemplo, stents coronários, stents vasculares, stents traqueais, stents brônquicos, stents uretrais, stents esofágicos, stents biliares, stents renais, stents para o uso no intestino delgado, stents para uso no intestino grosso. Além disso, os fios de guiamento, as hélices, os cateters, as cânulas, os tubos assim como implantes geralmente tubulares ou as peças dos dispositivos médicos acima mencionados podem ser revestidos de acordo com a invenção contanto que um elemento estrutural comparável a um stent seja contido em tal dispositivo médico. Até dispositivos médicos ou respectivamente endopróteses expansíveis são usados, o revestimento é realizado preferivelmente durante o estado expandido do dispositivo respectivo.

Os dispositivos médicos revestidos são usados preferivelmente mantendo a desobstrução de toda a estrutura tubular, por exemplo, o aparelho urinário, esôfagos,

traqueias, o trato biliar, o trato renal, vasos sanguíneos no corpo inteiro compreendendo o cérebro, duodeno, piloros, o intestino delgado e grande, mas igualmente mantendo a desobstrução de aberturas artificiais tais como usado para o cólon ou a traqueia.

Assim, os dispositivos médicos revestidos são úteis para impedir, reduzir ou tratar estenoses, restenoses, arterioscleroses, ateroscleroses e qualquer outro tipo de oclusão do vaso ou de obstrução do vaso dos lúmens ou das aberturas.

Além disso, é preferível que o comprimento da camada completa do revestimento que contém o polímero B exceda o comprimento da endoprótese e não corresponda ao fim da endoprótese. Em uma etapa adicional, a porção de sobreposição da concha é colocada em torno das bordas da endoprótese na superfície exterior e as bordas assim formadas estão sendo integradas na camada subjacente B do polímero sob a pressão e a temperatura aumentada. Assim, um revestimento contínuo igualmente das bordas da endoprótese é garantido, o que elimina ao mesmo tempo o perigo do destacamento nestes pontos fracos. Além disso, um elemento de manipulação pode ser montado abaixo da borda por meio de que o stent pode ser removido com segurança a qualquer hora. Assim, uma fibra do polímero pode ser colocada circunferencialmente na dobradura, onde a fibra se projeta com a camada do polímero da borda à superfície exterior sob a forma de um laço em um ou dois lados opostos.

Outra possibilidade consiste no uso desta região marginal como um reservatório para agentes ativos ou respectivamente para introduzir agentes ativos especialmente nesta região marginal, onde estes agentes ativos podem ser diferentes daqueles possivelmente presentes na superfície completamente revestida do corpo oco.

Aí, a concha que encerra o stent é fornecida com a flexibilidade do stent, mas igualmente contribui para dar a rigidez mecânica ao dispositivo médico. Adicionalmente,

existe a possibilidade de introduzir agentes ativos em uma maneira específica para o lado, tal como um citostático que possa difundir da superfície exterior na parede do vaso, e, por exemplo, um antibiótico que impeça infecções na superfície interna do dispositivo médico. Além disso, outras otimizações a respeito da adaptação às condições fisiológicas no local respectivo da implantação podem ser conseguidas graças à possibilidade de aplicar revestimentos diferentes nas superfícies internas e externas.

Aditivos adicionais são possíveis, por exemplo, substâncias tais como o sulfato de bário ou metais preciosos, que permitem a imagem do dispositivo médico revestido implantado nos radiogramas. Além disso, a superfície externa e a superfície interna podem ser fechadas com materiais diferentes, tal como descrito acima. Assim, por exemplo, um dispositivo médico que tenha uma concha de polímero hidrofóbico na superfície externa, a etapa que a superfície interna é feita de polímero hidrófilo pode ser fabricada.

Este método oferece uma variedade de possibilidades para aplicar todos os materiais de revestimento bioestáveis ou biodegradáveis que contêm ou que não contêm aditivos em dispositivos médicos, caso necessário sob a forma de uma concha.

Ao mesmo tempo, o revestimento pode melhorar a rigidez mecânica de um implante sem afetar sua flexibilidade.

Assim, até agora, por exemplo, o uso dos stents para a limitação de carcinomas do trato biliar não é um procedimento padrão. Entretanto, em somente 10% dos casos uma remoção cirúrgica é bem sucedida. A esperança média de vida de tais pacientes é de 1 ano. O uso de um implante completamente revestido de acordo com este método e adaptado à aplicação no trato biliar, que poderia opcionalmente conter um agente quimioterapêutico, poderia, de um lado, impedir a constrição do lúmen corporal na medida em que a endoprótese exerce alguma pressão contrária e ao mesmo tempo, poderia retardar ou mesmo parar o crescimento do tumor e, assim, fornecer pelo

menos um tratamento que prolonga a vida, mantendo uma qualidade de vida elevada ou boa (exemplo 18).

Além disso, o revestimento de acordo com a invenção pode igualmente ser usado no sistema vascular. No caso da formação de aneurismas pode ser usado, por exemplo, em uma maneira que impeça um aumento do aneurisma devido ao fornecimento contínuo com sangue (exemplo 19).

Outras modalidades de acordo com a invenção para aumentar a superfície referem-se a sistemas do cateter, especialmente sistemas de dilatação do cateter, compreendendo um balão cateter com um stent crimpado. Nestes sistemas um stent sem revestimento ou revestido é crimpado ao balão cateter e revestido, então, junto com o balão cateter. O revestimento pode ser realizado de uma maneira que os interstícios livres entre os braços dos stent individuais do stent crimpado sirvam como reservatórios para um agente ativo ou rapamicina. Por exemplo, rapamicina ou um dos agentes ativos mencionados aqui podem ser dissolvidos em um solvente apropriado e ser aplicados ao stent ou ao balão. O agente ativo e o fluxo de solvente nos interstício entre os braços dos stent individuais e nos interstícios entre o balão cateter e o lado interno do stent, onde o solvente evapora e o agente ativo puro permanece. Então, umas ou várias camadas de carreador podem ser aplicadas ao balão cateter tendo o stent.

A variante preferida desta modalidade tem paclitaxel puro entre os braços do stent e entre o balão e stent que foi aplicado pelo método spray ou mergulho e permanece lá depois de evaporação do solvente. Este primeiro paclitaxel revestido é então coberto por um polímero preferencialmente biodegradável e/ou preferencialmente polar, polímero hidrófilo que contém o agente ativo rapamicina.

Outra modalidade preferida não tem nenhum carreador ou nenhuma camada de polímero, mas somente rapamicina pura que foi aplicada juntamente com um solvente ao stent e balão

cateter e permanece depois de evaporação do solvente no stent e balão.

Uma terceira modalidade preferida inclui um stent que é coberto com um polímero preferencialmente bioestável contendo rapamicina e crimpado ao balão. O balão cateter sem revestimento com stent revestido contendo rapamicina é então borrifcado com paclitaxel num solvente adequado, tal que depois da evaporação do solvente uma camada irregular de paclitaxel puro está presente no stent e balão.

10 **Agente de contraste**

De interesse especial são aquelas modalidades em conformidade com a invenção que utilizam como matriz ou carreador para rapamicina nenhum polímero, mas combinações químicas moleculares inferiores e especialmente agentes de contraste e análogos de agentes de contraste.

Agentes de contraste e/ou análogos de agentes de contraste similares contêm especialmente bário, iodo, manganês, ferro, lantânio, cério, praseodímio, neodímio, samário, európio, gadolínio, térbio, disprósio, hólmio, érbio, túlio, itérbio e/ou lutécio preferencialmente como íons na forma ligada e/ou complexa.

Em princípio, agentes de contraste serão distinguidos por métodos de imagem diferentes. Por um lado, existem agentes de contraste que são usados em exames de raio-x (agentes de contraste raio-x) ou agentes de contraste que são usados em exames de tomografia de ressonância magnética (agentes de contraste RM).

No caso de raio-x, substâncias de agentes de contraste são de interesse, o que resulta em maior absorção de raios-x penetrantes com respeito à estrutura circundante (os assim chamados agentes de contraste positivo) ou que deixem passar raios-x penetrantes desimpedidos (assim chamado agentes de contraste negativo).

Os agentes de contraste de raio-x preferíveis são aqueles que são usados para imagem de articulações (artrografia) e em CT (tomografia computadorizada). O

tomógrafo computadorizado é um dispositivo que gera imagens regionais do corpo humano por meio de x-raios.

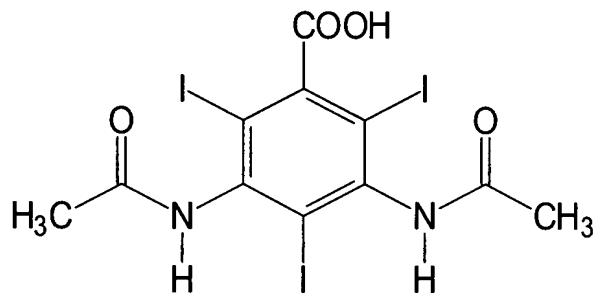
Embora em conformidade com a invenção os x-raios também possam ser usados para a detecção nos métodos de imagem, esta
5 radiação não é preferida devido à sua nocividade. É preferível quando a radiação penetrante não é uma irradiação ionizadora.

Como métodos de imagem são usados imagens de raio-x , tomografia computadorizada (CT), tomografia de giro nuclear,
10 tomografia de ressonância magnética (MRT) e ultra-som, onde tomografia de giro nuclear e tomografia de ressonância magnética (MRT) são preferidas.

Assim, como substâncias que, devido à sua habilidade de serem excitadas por radiação penetrante, permitam a detecção
15 do dispositivo médico de eventos in-vivo por métodos de imagem, são especialmente preferíveis aqueles agentes de contraste que são usados em tomografia computadorizada (CT), tomografia de giro nuclear, tomografia de ressonância magnética (MRT) ou ultra-som. Os agentes de contraste usados
20 em MRT são baseados no mecanismo de ação que eles realizam uma troca do comportamento magnético das estruturas a ser diferenciadas.

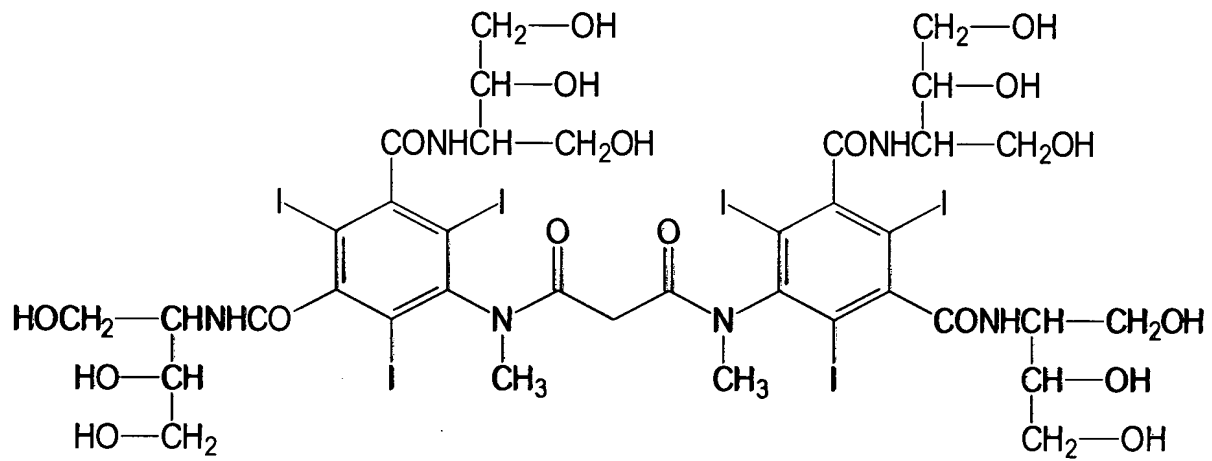
Além disso, são preferíveis agentes de contraste contendo iodo que são usados na imagem de vasos (angiografia
25 ou flebografia) e em tomografia computadorizada (CT).

Como agentes de contraste contendo iodo os exemplos seguintes podem ser mencionados:

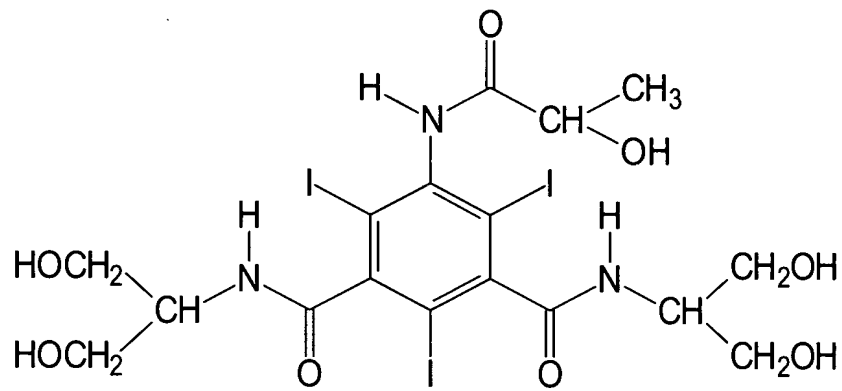


ácido amidotrizóico

5

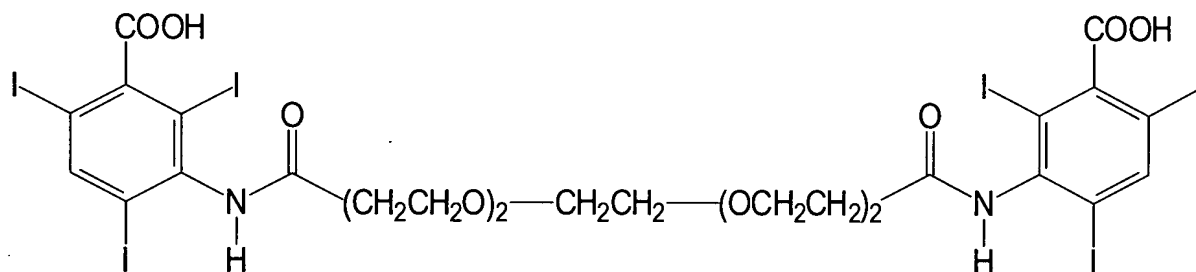


iotrolan



iopamidol

10



ácido iodoxamínico

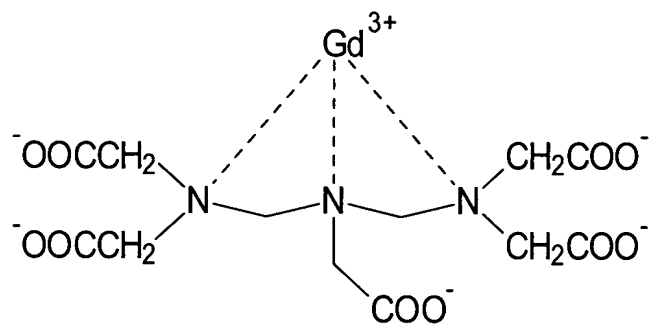
Outro exemplo é Jod-lipiodol®, um óleo de papoula
 5 iodado, um óleo de semente de papoula. Sob a marca comercial
 Gastrografin® e Gastrolux® a substância mãe de agentes de
 contraste iodados, o amidotrizoato é comercialmente
 disponível em forma de sódio e sais de meglumina.

Também são preferidas partículas de óxido de ferro ou
 10 contendo gadolínio superparamagnético, assim como partículas
 de ferro ferrimagnético ou ferromagnéticas, tal como
 nanopartículas.

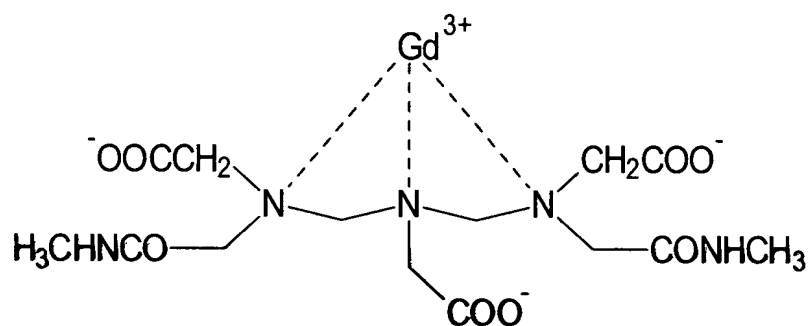
Outra classe de agente de contraste preferível é
 representada pelos agentes de contraste paramagnéticos, que
 15 contenham especialmente um lantanídeo.

Uma das substâncias paramagnéticas que têm elétrons não
 emparelhados é, p. exemplo, gadolínio (Gd^{3+}), que tem no
 total sete elétrons não emparelhados. Além disso, neste grupo
 estão európio (Eu^{2+} , Eu^{3+}), disprósio (Di^{3+}) e hólmio (Ho^{3+}).
 20 Estes lantanídeos podem ser usados também em forma quelada ao
 usar, por exemplo, hemoglobina, clorofila, ácidos poliaza,
 ácidos policarboxílicos e especialmente EDTA, DTPA, assim
 como DOTA como quelador.

Exemplos de agentes de contraste contendo gadolínio são
 25 ácido gadolínio dietilenotriaminapentumacético ou

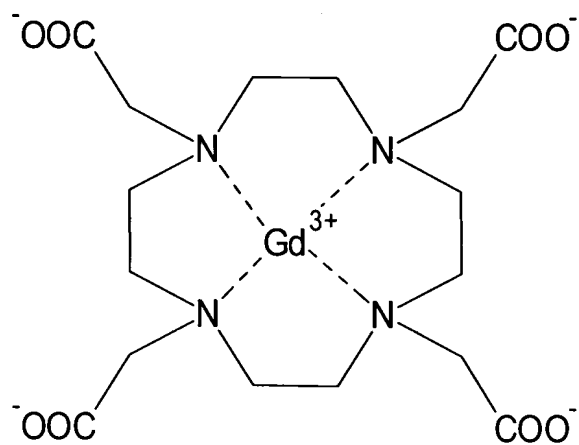


ácido gadopentético (GaDPTA)



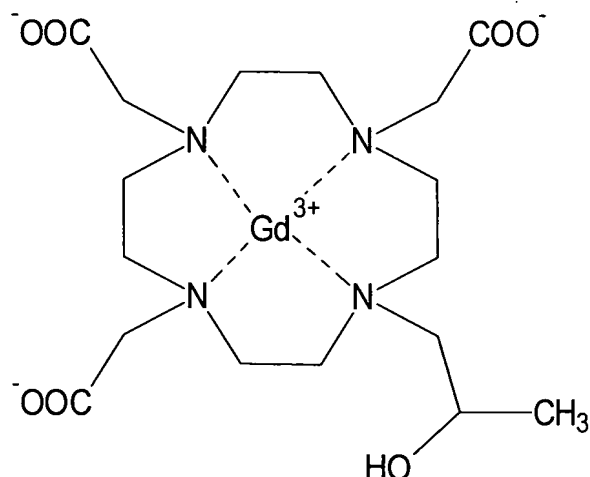
5

gadodiamida



10

meglumina-gadoterato



gadoteridol

Outras substâncias paramagnéticas que podem ser usadas em conformidade com a invenção são íons de assim chamados metais de transição, tais como cobre (Cu^{2+}), níquel (Ni^{2+}), cromo (Cr^{2+} , Cr^{3+}), manganês (Mn^{2+} , Mn^{3+}) e ferro (Fe^{2+} , Fe^{3+}). Também estes íons podem ser usados em forma quelada.

A pelo menos uma substância que, devido à sua capacidade de ser excitada pela penetração da radiação permite a detecção do corpo básico em eventos in-vivo por métodos de imagem, está ou sobre a superfície do corpo básico ou dentro do corpo básico.

Em uma modalidade preferida o balão cateter é preenchido em sua forma compacta por dentro com um agente de contraste e/ou análogo de agente de contraste. O agente de contraste está preferencialmente presente como uma solução. Além das propriedades do agente de contraste ou análogo de agente de contraste como carreador ou matriz para rapamicina tais revestimentos têm adicionalmente a vantagem que o balão cateter é melhor visível, isto é detectável, pelos métodos de imagem. A expansão do balão acontece expandindo o balão preenchendo ainda mais com uma solução de agente de contraste.

Uma vantagem desta modalidade é que o agente de contraste ou análogo de agente de contraste pode ser reusado todas as

vezes e não penetra no organismo e assim não resulta em perigosos efeitos colaterais.

5 Como análogos dos agentes de contraste contrastam semelhantes a agente, são referidos compostos os quais têm as propriedades de agente de contraste, isto é, podem ficar visíveis com métodos de imagem que podem ser usados durante cirurgia.

10 Assim, outras modalidades preferidas da presente invenção incluem balões catéteres cobertos com rapamicina e um agente de contraste ou um análogo de agente de contraste. Se um stent revestido ou sem revestimento está presente sobre o balão cateter, é claro, o balão pode ser revestido juntamente com o stent.

15 Uma modalidade especialmente preferível usa um balão cateter com um stent crimpado. O stent pode ser um stent (desencapado) sem revestimento ou preferivelmente um stent que seja revestido com somente uma camada hemocompatível. Como revestimento hemocompatível são especialmente preferíveis os derivados da heparina ou os derivados de quitosano que são divulgados aqui e especialmente heparina dessulfatada e reacetilada ou repropionilada. O sistema de
20 balão cateter e o stent são pulverizados com ou mergulhados em uma solução ou uma suspensão ou uma dispersão de rapamicina junto com, por exemplo, o paclitaxel ou talidomida em um agente de contraste (ver o exemplo 20).

25 É igualmente possível usar o balão especialmente projetado do cateter tal como balões com dobras (ou balões de asa ou balões de pregas ou balões com dobras ou com pregas). Tais balões com dobras formam dobras (ou pregas ou asas) no estado comprimido do balão que pode ser preenchido com um
30 agente ativo tal como rapamicina pura ou com uma mistura de rapamicina e um solvente ou um agente de contraste ou uma mistura de rapamicina e um óleo ou um polímero em um solvente apropriado. Um solvente opcionalmente usado pode ser removido sob pressão reduzida e desse modo a mistura presentes nas
35 dobras pode ser secada. Ao dilatar tal balão de dobra que é

usado normalmente sem stent, as dobras giram ou projetam-se ao exterior e liberam-se assim seu conteúdo à parede do vaso.

Outra modalidade preferida do cateter balão ou stent está no uso dos mediadores de transporte que aceleram ou suportam a introdução dos agentes ativos na célula. Frequentemente, estas substâncias têm um efeito de suporte ou sinérgico. Estas são compreendidas, por exemplo, de vasodiladores que compreendem substâncias endógenas tais como quinina, por exemplo, bradicinina, calidina, histamina ou o NO-sintase que liberam de L-arginina as substâncias vasodilatadoras NO. Substâncias de origem vegetal, tais como o extrato de ginkgo biloba, DMSO, xantonas, flavonóides, terpenóides, corantes vegetais e animais, substâncias corantes de alimentos, substâncias que liberam NO, tais como pentaeritritiltetranitrato (PETN), agentes de contraste e os análogos do agente de contraste pertencem igualmente a estes auxiliares ou, enquanto tais podem sinérgicamente ser usados como agente ativo.

Outras substâncias a ser mencionadas são os derivados de pirrolidona 2, tributil- e trietilcitrato e seus acetilados, bibutilftalato, benziléster do ácido benzóico, dietanolamina, dietilftalato, isopropilamiristato e palmitato, triacetina etc.

Materiais do Stent

Os stents comuns que podem ser revestidos por métodos de acordo com a invenção podem ser feitos de materiais convencionais, tais como o aço inoxidável médico, titânio, cromo, vanádio, tungstênio, molibdênio, ouro, nitinol, magnésio, zinco, ligas dos metais acima mencionados, ou podem ser feitos de materiais cerâmicos ou de polímeros bioestáveis e/ou biodegradáveis. Estes materiais são auto-expansíveis ou expansíveis com balão e bioestáveis e/ou biodegradáveis.

Materiais do balão

O balão cateter pode ser composto de materiais, especialmente de polímeros, como são descritos mais abaixo e

especialmente de poliamida tais como PA 12, poliéster, poliuretano, poliacrilatos, poliéters etc.

5 Como mencionado no início, além da seleção dos fatores multipotentes do agente ativo rapamicina outros fatores são importantes para conseguir um dispositivo médico que seja ótimo antirestenoticamente eficaz em longo prazo. As propriedades físicas e químicas de rapamicina e do agente ativo opcionalmente adicionado, assim como suas interações possíveis, concentração do agente ativo, liberação do agente ativo, combinação do agente ativo, polímeros selecionados e métodos do revestimento representam os parâmetros importantes que têm uma influência direta e conseqüentemente devem ser exatamente determinados para cada modalidade. Regulando estes parâmetros, o agente ativo ou a combinação do agente ativo 15 podem ser absorvidos pelas células adjacentes da parede do vaso em uma suficiente ou quantidade ótima eficaz durante todo o período de tempo crítico de perigo de reestenoses.

Os stents, de acordo com a invenção, são fornecidos preferivelmente com pelo menos uma camada que contém o agente ativo rapamicina ou uma combinação preferida do agente ativo 20 com rapamicina e que cobre o stent incompleta ou completamente, e/ou o stent de acordo com a invenção contém o agente ativo rapamicina e/ou uma combinação do agente ativo com rapamicina no próprio material do stent.

25 Adicionalmente, por meio da camada hemocompatível na superfície pode-se garantir durante a difusão, como também após a difusão do agente ativo no ambiente, que nenhuma reação imune ocorre contra o corpo estranho.

Por um lado, as camadas podem ser compostas de camadas puras do agente ativo, onde pelo menos uma das camadas contém rapamicina, e por outro lado, de camadas do polímero livre de agente ativo ou de combinações disso. 30

Como métodos para fabricar tal dispositivo médico, o método de pulverização, o método de mergulho, o método com pipeta, a técnica electro-spinning e/ou laser podem ser utilizados. Dependendo da modalidade selecionada, o método 35

mais apropriado é selecionado para a manufatura do dispositivo médico, onde também a combinação de dois ou mais métodos pode ser usada.

5 Mais preferível é a adição de pelo menos outro agente ativo que esteja presente com rapamicina em uma camada, ou que seja aplicado em uma camada separada. Como combinação adicional, o uso, por exemplo, do ácido acetilsalicílico (aspirina) é vantajoso, porque, além do efeito de suporte antiflogístico, a aspirina tem igualmente propriedades antitrombóticas. Na combinação com o paclitaxel hidrofóbico, o efeito antiproliferativo pode ser aumentado ou prolongado dependendo da modalidade porque o paclitaxel e rapamicina se complementam por sua disponibilidade biológica diferente. Por exemplo, a camada hidrófila de rapamicina pode ser aplicada a 10 uma camada do paclitaxel, onde rapamicina visa mais as reações inflamatórias ocorrendo mais cedo e o paclitaxel inibe a proliferação do SMCs em longo prazo. 15

Outra modalidade preferida inclui o uso de materiais biocompatíveis apropriados como o reservatório para rapamicina ou uma combinação do agente ativo com rapamicina no stent. Para isto, o revestimento de um corpo de stent com pelo menos uma camada bioestável e/ou bioreabsorvível do polímero que contém rapamicina e/ou uma combinação do agente ativo de rapamicina é fornecido. O conteúdo de rapamicina da 20 camada do polímero está entre 1% a 60% em peso, sendo preferível entre 5% a 50% em peso, especialmente preferível entre 10% a 40% em peso. 25

Surpreendentemente, verificou-se que o uso de polímeros biodegradáveis é vantajoso porque a degradação dos polímeros ocorre como erosão em massa. A degradação da cadeia ocorre até um determinado grau com uma manutenção substancial das propriedades do polímero. Somente depois de um determinado comprimento da cadeia o material perde suas propriedades e torna-se frágil. A degradação ocorre sob a 30 forma das microplaquetas destacando que são metabolizadas completamente pelo organismo dentro de um período de tempo 35

muito curto. Verificou-se que este processo de degradação pode ser usado para um aumento controlado e direcionado da eluição de rapamicina que oferece uma melhoria substancial da profilaxia de reestenoses.

5 Enquanto a eluição de um agente ativo é normalmente especialmente elevada nos primeiros dias depois que a implantação tenha, como já discutido, controle melhor da soma de reações de defesa agudas do organismo (à lesão própria e ao corpo estranho), esta curva aplaina no curso adicional bem
10 rapidamente, tal que uma quantidade eludida do agente ativo é reduzida firmemente até que a eluição seja finalmente parada e o agente ativo restante elua do polímero em uma maneira não detectável. Entretanto, de acordo com o grau do ferimento ou o hábito do paciente após 2-4 semanas são observadas reações
15 que exigem uma dose aumentada do agente ativo para limitar as reestenoses.

Por meio da perda inicial controlada oportuna das propriedades do polímero e da degradação de um polímero biodegradável com mesmo stent eluindo droga um aumento da
20 eluição do agente ativo, que é importante para profilaxia de reestenoses, pode ser conseguido novamente em um momento posterior predeterminado (Ver Fig. 4).

Por exemplo, a degradação hidrolítica de PLGA pode ser ajustada de acordo com a relação da mistura de PLA a PGA ou
25 na combinação com outros polímeros apropriados, tal que a curva de eluição tenha uma eluição aumentada adicional de rapamicina após mais de 2 semanas. Dependendo da combinação de ambos os componentes entre eles ou outros polímeros apropriados a dose, momento e duração de um momento posterior
30 e após um momento, a disponibilidade de agente ativo aumentada (queima tardia) novamente pode ser ajustada exatamente (Ver Fig. 4).

Adicionalmente, é possível com o uso de pelo menos um sistema de duas-camadas aumentarem e/ou expandir
35 direcionadamente a dose e a eluição controlada do agente ativo. Isto pode ser conseguido, por exemplo, quando uma

primeira camada que esteja aplicada ao stent (ou o stent revestido hemocompativelmente) tem uma concentração mais elevada de rapamicina do que a segunda camada do polímero ou uma camada pura de rapamicina que sejam aplicadas a esta primeira camada. O uso de agentes ativos que suportam rapamicina na camada contendo rapamicina ou em uma camada existente separada desta camada é igualmente possível.

Outra variação preferida para aumentar a carga de um stent eluindo rapamicina é a inclusão de rapamicina em substâncias altamente intumescíveis, tais como alginato, pectina, hialuronan, ágar-ágar, goma arábica, hidrogéis liposomais, peptideohidrogéis, cápsulas de gelatina e/ou polímero altamente intumescível, tal como PVP que são incorporados pelo menos na camada biodegradável e/ou bioestável do polímero. Como vantagem adicional a proteção do agente ativo contra as influências do ambiente ao grau maior pode ser mencionada. Simultaneamente, existe a possibilidade de adicionar rapamicina e/ou um outro agente ativo à camada do polímero que cerca as cápsulas do agente ativo.

Com adição de materiais de formação de poros hidrófilos, tais como PVP além da aceleração da eluição na fase inicial de implantação do stent também uma degradação mais rápida do polímero bioreabsorvível é conseguido devido à intrusão facilitada de água ou plasma ou líquido celular na camada do polímero. Desta maneira, a rapamicina é eludida mais rapidamente e em uma dosagem mais elevada. Isto é da grande vantagem porque a dose aumentada afeta positivamente a eficácia, entretanto, contrariamente ao paclitaxel sem ter por resultado alterações necróticas.

Uma modalidade especial é o uso de um polímero bioestável como matriz e materiais carregados de agentes ativos hidrófilos (polímeros hidrófilos, tais como PVP e/ou microcápsulas e microcontas, por exemplo, gelatina, alginato, dextrinas reticuladas, goma arábica, ágar-ágar, etc.) como o poro e/ou a cânula que formam materiais. Com adição de meios aquosos ou implantação e expansão de um stent revestido

semelhante o material hidrófilo inchará. Porque a gelificação do polímero bioestável é baixa em comparação com a parcela hidrófila, uma pressão é gerada nos poros devido à intrusão do líquido e do inchamento subsequente, tal que rapamicina

5 hidrófila é extraído dos poros e dos canais como uma injeção no ambiente vascular (Ver Fig. 5).

Para aumentar a absorção de rapamicina no interior da célula, substâncias como DMSO, lecitina e outros reagentes ativos mencionados de transfecção podem ser adicionadas para

10 que aumentem a permeabilidade da membrana da célula. Este sistema pode igualmente ser realizado com polímeros biodegradáveis como matriz. Decisiva para esta modalidade é a diferença na capacidade de intumescimento das substâncias usadas. A rapamicina é eludida ao grau em que o material

15 intumescível absorve um líquido. Assim, a liberação do agente ativo pode ser controlada pela taxa da absorção líquida. Este sistema pode igualmente ser realizado com os polímeros biodegradáveis como matriz. Especialmente decisiva é a diferença no intumescimento das substâncias usadas.

20 Outra modalidade que usa polímeros bioestáveis, especialmente polissulfonas ou óleos polimerizáveis, pode ser fornecida, tal que na superfície de um stent com revestimento polimérico bioestável são formados furos em uma sequência definida por meio de tecnologia laser, onde uma solução de

25 rapamicina com ou sem o polímero biodegradável adicionado é incorporada pelo mergulho ou introdução com técnica de pipeta. Um polímero degradável pode ser aplicado neste caso como barreira de difusão sobre os furos individuais ou em toda a superfície do stent. No caso desta modalidade, o local

30 vascular do stent pode ser tratado em uma maneira direcionada. A adição, por exemplo, de antitrombóticos aos polímeros bioestáveis que cobrem igualmente o lado interno ajuda a diminuir o risco de trombose que também existe no lado luminal.

35 De acordo com esta modalidade de dupla camada, a primeira camada bioestável é uma camada que seja coberta

substancialmente por outra camada biodegradável tal que as vantagens acima mencionadas da eluição do agente ativo sejam mantidas. Além disso, prefere-se aplicar duas camadas do polímero compostas do mesmo material ou de materiais diferentes, onde rapamicina está presente em uma ou ambas as camadas na mesma concentração ou em concentração diferente com ou sem os agentes ativos adicionais.

A eluição de rapamicina e/ou de uma combinação do agente ativo pode ser controlada adicionando o poro que forma os agentes ativos, tal que em duas camadas as quantidades diferentes de poro que formam o agente estão presentes, assim como pela possibilidade de incorporar direcionadamente os agentes ativos diferentes que eluem diferentemente dependendo dos poros que formam agentes e de suas quantidades no revestimento.

Após esta modalidade de dupla camada existe a possibilidade de incorporar diferentes agentes ativos separados de cada um na camada apropriada para o agente ativo respectivo tal que, por exemplo, um agente ativo hidrofóbico esteja presente na camada mais hidrófila e tenha outra cinética de eluição em relação a um outro agente ativo hidrofóbico que esteja presente na camada mais hidrofóbica do polímero, ou reciprocamente. Isto oferece um vasto campo de possibilidades para ajustar a disponibilidade dos agentes ativos em uma determinada sequência razoável, assim como, para controlar o tempo e a concentração da eluição.

Como outros polímeros preferíveis apropriados, por exemplo, policaprolactona, policaprolactam, ácidos poliamino, trimetilaenocarbonato e óleos polimerizáveis reticulados inferiores podem ser mencionados.

Descrição das figuras

Fig. 1: Stent CipherTM eluindo droga com ampliação de 500x (microscopia eletrônica de varredura). As rachaduras múltiplas e profundas no revestimento podem ser vistas claramente. Isto conduz a uma eluição descontrolada do agente ativo.

Fig. 2: Stent Cipher™ eluindo droga (stent Cipher) (microscopia eletrônica de varredura); as microplaquetas empolando do revestimento de polímero bioestável podem ser vistas claramente. Os seguintes problemas estão conectados em consequência:

a) as microplaquetas do polímero que não podem ser degradadas pelo organismo são trazidas à circulação do sangue

b) o agente ativo não é eludido de uma maneira direcionada, controlada e corretamente dosada

c) a superfície do stent é exposta como uma superfície estranha tal que o risco de trombose é aumentado.

Fig. 3: Imagem de microscopia eletrônica de varredura de stent com polímero eluindo rapamicina revestido de acordo com esta invenção. A diferença em relação ao stent Cypher pode ser vista claramente: nenhuma rachadura e nenhum empolar de microplaquetas do polímero. No exemplo mostrado um polímero biodegradável foi usado.

Fig. 4: Perfil da eluição de rapamicina no polímero biodegradável PLGA. Pode-se ver bem que após aproximadamente 400-500 horas após a "primeira liberação" (diretamente depois do implante) um novo aumento na taxa da eluição de rapamicina ocorre, que nós chamamos "queima atrasada".

Fig. 5: Comportamento de eluição de rapamicina de uma matriz bioestável.

Fig. 6: O esquema do método da ação de um sistema formador de poros e liberador de rapamicina com a eluição através dos canais e da gelificação. O agente ativo hidrófilo chega através dos canais formados pelo poro que formam agentes ativos diretamente na parede do vaso. Se as substâncias altamente gelificáveis são misturadas com rapamicina em uma matriz não intumescível ou claramente menos intumescível, então o agente ativo é pressionado à superfície pela pressão gerada no processo de gelificação ("modelo" de injeção).

Fig. 7: A matriz consiste em uma matriz bioestável que contenha um índice elevado do poro que forma agentes ativos

ou microcanais através dos quais a rapamicina chega rapidamente, controlada e na dosagem elevada ao local alvo. Igualmente neste caso não são detectados empolar de microplaquetas do polímero ou nenhuma outra deficiência.

5 **Fig. 8:** Esquema para revestir stents eluindo rapamicina com matrizes que formam microcanais através dos quais a rapamicina chega à superfície. O agente ativo hidrófilo chega através das canaletas formadas pelos agentes que formam poros diretamente na parede do vaso. Se as substâncias altamente
10 intumescíveis são misturadas com rapamicina em uma matriz não intumescível ou claramente menos intumescível, então o agente ativo é pressionado à superfície pela pressão gerada no processo de gelificação ("modelo da injeção").

Fig. 9: Um cateter balão expandido que é revestido
15 completamente com rapamicina e isopropilmiristato como auxiliar de acordo com a invenção em um método de revestimento combinado. Pode-se ver que, mesmo depois da expansão, o revestimento não está empolando nem está rachando.

20 **Fig. 10:** Comportamento de eluição de rapamicina do stent Cypher (amarelo) em comparação com um stent tendo uma camada de rapamicina pura e uma camada superior de PVA (azul). O comportamento de eluição substancialmente acelerada do sistema rapamicina/PVA pode ser claramente distinto do
25 Cypher.

Exemplos

Exemplo 1: Revestimento por pulverização dos stents com rapamicina

 Os stents purificados, não expandidos são pendurados
30 horizontalmente em uma barra de metal fina ($d = 0,2$ milímetros), que seja furada na linha central de rotação do equipamento da rotação e alimentação e gire a 28 r/min. Os stents são fixados de maneira que o interior dos stents não toca na barra e é pulverizado com uma solução de pulverizador
35 de 2% de rapamicina em clorofórmio ou etilacetato. Então, são secados na cesta de vapores durante a noite. Se requerido, o

processo do revestimento pode ser repetido até que a carga desejada do agente ativo esteja presente no stent.

Exemplo 2: Determinação do comportamento de eluição no tampão PBS

5 Para cada stent em um frasco suficientemente pequeno, 2 ml de tampão PBS é adicionado, o frasco é selado e incubado no armário de secagem a 37°C. Após o término dos intervalos de tempo escolhidos em cada caso a solução adicional é despipetada e sua absorção UV é medida.

10 **Exemplo 3A:** Stent com rapamicina como revestimento base e PVA como camada superior

Stent revestido por pulverização com rapamicina e secado é pulverizado revestido em uma segunda etapa com uma solução metanólica-aquosa de PVA a 1,5%. Então, é seco durante a
15 noite.

Exemplo 3B: Revestimento por pulverização dos stents com rapamicina e ciclosporina A

Stents purificados e não expandidos são pendurados horizontalmente em uma barra de metal fina que seja furada na
20 linha central de rotação do equipamento da rotação e alimentação e gire a 28 r/min. Os stents são fixados de maneira que o interior dos stents não toca na barra e é pulverizado com uma solução de pulverização a 2% de rapamicina e ciclosporin A na proporção 2:0,5 em clorofórmio.
25 Então, são secados durante a noite.

Exemplo 4: Revestimento por pulverização dos stents com rapamicina e paclitaxel em duas camadas

Os stents purificados, não expandidos são pulverizados com solução de paclitaxel no clorofórmio a 0,8%. Então, o stent é
30 seco em temperatura ambiente. Em um segundo processo de pulverização, o método do exemplo 1 é usado.

Exemplo 5: Revestimento dos stents com um polímero biodegradável ou bioestável e rapamicina ou uma combinação do agente ativo com rapamicina Solução de pulverização: 145,2 mg
35 de PLGA ou polissulfona e 48,4 mg de rapamicina ou uma solução de pulverização a 33% de uma combinação

correspondente do agente ativo de rapamicina (uma quantidade 20%-90%) com um ou vários outros agentes ativos, tais como paclitaxel, ciclosporin A, talidomida, fusadil, etc. são preenchidos com clorofórmio a 22 g. Esta solução de pulverização é aplicada ao stent como já descrito. O stent utilizado pode ser um stent desencapado, um stent com revestimento hematocompatível e/ou stent revestido com uma camada do agente ativo pelo método de pulverização ou de mergulho. A camada pura do agente ativo ou a combinação do agente ativo de acordo com os exemplos 1 e 3 podem ser aplicadas opcionalmente na camada do polímero.

Exemplo 6: Sistema de dupla camada com polímero e rapamicina biodegradáveis ou uma combinação do agente ativo com rapamicina que tem uma concentração diferente do agente ativo nas camadas

Solução 1: solução de rapamicina a 25% ou em combinação com um ou vários agentes ativos e PLGA no clorofórmio ou, opcionalmente, no etilacetato (soluções 0,8%). Solução 2: solução de rapamicina a 35% ou em combinação com um ou vários agentes ativos e PLGA no clorofórmio ou opcionalmente no etilacetato (soluções 0,8%).

O stent é um stent desencapado, um stent com revestimento hematocompatível e já pode ter uma camada pura do agente ativo de rapamicina, uma combinação com outros agentes ativos ou uma camada sem rapamicina do agente ativo mergulhando ou pulverizando. Também, uma camada pura do agente ativo entre as duas camadas do polímero e/ou como o camada superior pode ser aplicada pelo método de pulverização ou mergulho.

Exemplo 7: Sistema de dupla camada com um polímero bioestável como o revestimento base e um polímero biodegradável como camada superior e rapamicina ou uma combinação do agente ativo com rapamicina

Solução PS: 176 mg de polietersulfona são pesados e preenchidos com 20 g de clorofórmio (solução a 0,88%).

Solução PLGA: solução a 35% de rapamicina ou em combinação com um ou vários agentes ativos (conteúdo de pelo menos 20% de rapamicina) e PLGA (solução a 0,8%)

5 Também aqui, um stent desemcapado ou stent revestido hemocompatível é usado. Após secar a primeira camada, a camada biodegradável do polímero pode ser aplicada, onde são preferíveis o método de pulverização e com pipeta, que permitem uma aplicação direcionada ao stent vascular. Também aqui, o agente ativo pode adicionalmente ser aplicado entre 10 as duas camadas do polímero e/ou na superfície como a camada adicional pelo método de spray, mergulho ou pipeta.

Exemplo 8: Revestimento de um stent com o polímero bioestável ou biodegradável que tem um índice elevado de um hidrogel (PVP, silicone, hidrosoma, alginato, peptídeo, 15 glicosaminoglicano) como o poro que forma o agente (ou a canaleta que forma o agente)

Rapamicina (ou uma combinação do agente ativo, 35% em peso) é dissolvida com polissulfona e hidrogel no clorofórmio tal que é formada uma solução que contenha o hidrogel a 8%. 20 Esta solução é aplicada ao stent como nos exemplos acima. A concentração total da solução do polímero deve estar abaixo de 0,9% para conseguir um ótimo comportamento de pulverização. No método de mergulho a solução não deve ter conteúdo de polímero acima de 30%. O carregamento de rapamicina pode igualmente ser feito pelo mergulho 25 subsequente do stent já revestido em uma solução do agente ativo (2%).

Exemplo 8a) Solução de pulverização polissulfona/PVP sem 30 adição de rapamicina 24 mg PS e 2,4 mg PVP são pesados e preenchidos com clorofórmio a 3 g → 0,80 % PS, 0,08 % PVP

Exemplo 8b) Solução de pulverização polissulfona/PVP com adição de rapamicina 18,2 mg de PS, 14,1 mg de rapamicina e 3,2 mg de PVP são pesados e preenchidos com clorofórmio a 4 g.

35 → PS 0,45 %, rapamicina 0,35 %, PVP 0,08 %

Exemplo 9: Revestimento hemocompatível covalente dos stents

a) Preparação da heparina reacetilada dessulfatada:

100 ml da resina de troca de cátion amberlite IR-122
5 foram preenchidos em uma coluna com 2 cm de diâmetro, transformados na forma H^+ com 400 ml 3M HCl lavados com água destilada até que o eluído ficasse livre de cloreto e com pH neutro. 1 g de heparina de sódio foi dissolvido em 10 ml de água, posto na coluna de troca de cátion e eludida com 400 ml
10 de água. O eluído foi decantado num receptor com 0,7 g de piridina e subsequentemente titulado com piridina a pH 6 e liofilizado.

0,9 g de sal de piridínia de heparina foram adicionados a 90 ml de uma mistura de DMSO/1,4-dioxano/metanol (v/v/v) em
15 um frasco de fundo redondo com refrigerador de reflux e aquecida a 90°C por 24 horas. Então, 823 mg de cloreto de piridínia foi adicionado e o aquecimento a 90°C foi efetuado por mais 70 horas . Subsequentemente, a diluição foi realizada com 100 ml de água, e titulação a pH 9 com lixívia
20 de soda diluída foi efetuada. A heparina dessulfatada foi dializada contra água e liofilizada.

100 mg de heparina dessulfatada foram dissolvidos em 10 ml de água, refrigerados a 0°C e misturados com 1,5 ml de metanol sob agitação. À solução, 4 ml da resina da troca
25 aniônica Dowex 1x4 na forma OH^- e subsequentemente 150 µl de anidrido de ácido acético foram adicionados e agitados por 2 horas a 4°C. Após isso, a resina é filtrada, e a solução é dializada contra água e liofilizada.

b) quitosano N-carboximetilada, parcialmente N-acetilado:

30 Em 150 ml 0,1 N HCl, 2 g de quitosano foram dissolvidos e fervidos sob nitrogênio por 24 horas sob refluxo. Após refrigerar à temperatura ambiente, o pH da solução foi ajustado a 5,8 com NaOH 2 N. A solução foi dializada contra água desmineralizada e liofilizada.

35 1 g de quitosano parcialmente hidrolisado esta maneira foi dissolvido em 100 ml de ácido acético a 1%. Após ter

adicionado 100 ml de metanol, 605 µl de anidrido de ácido acético dissolvido em 30 ml de metanol foi adicionado e agitado por 40 minutos na temperatura ambiente. O produto foi precipitado derramando em uma mistura de 140 ml do metanol e de 60 ml de uma solução NH₃ a 25%. Foi filtrado, lavado com metanol e éter dietila e secado sob o vácuo durante a noite.

1 g de quitosano parcialmente hidrolisado e parcialmente N-acetilado foi suspenso em 50 ml de água. Após ter adicionado 0,57 g de ácido monohidrato glioxílico, o derivado do chitosano dissolveu-se dentro dos próximos 45 minutos. O valor de pH da solução foi ajustado a 12 com NaOH 2 N. Uma solução de 0,4 g de hidrido de sódio cianobóron como tão pouca água como possível foi adicionada e agitada por 45 minutos. O produto foi precipitado em 400 ml do álcool etílico, filtrado, lavado com álcool etílico e secado no vácuo durante a noite.

c) Preparação de heparina N-propionilada dessulfatada:

100 ml da resina de troca de cátion amberlite IR-122 foram preenchidos em uma coluna com diâmetro de 2 cm, transformados na forma H⁺ com 400 ml HCl 3M e lavados com água destilada até que o eluído ficasse livre de cloreto e pH neutro. 1 g de heparina de sódio foi dissolvido em 10 ml de água, introduzida na coluna da troca catiônica e eluída com 400 ml de água. O eluído foi deixado pingar em um receptor com 0,7 g de piridina e titulado subsequentemente com piridina a pH 6 e liofilizado.

0,9 g do sal de piridínia da heparina foram adicionados a 90 ml de uma mistura de 6/3/1 de DMSO/1,4-dioxano/metanol (v/v/v) em um frasco de fundo redondo com refrigerador de refluxo e aquecido a 90°C por 24 horas. Então, 823 mg de cloreto de piridínia foi adicionado e o aquecimento a 90°C foi efetuado por umas 70 horas. Subsequentemente, a diluição foi realizada com 100 ml de água, e a titulação foi efetuada a pH 9 com lixívia de soda diluída. A heparina dessulfatada foi dializada contra água e liofilizada.

100 mg de heparina dessulfatada foram dissolvidos em 10 ml de água, refrigerado a 0°C e misturado com 1,5 ml de metanol com agitação. À solução, 4 ml da resina de troca aniônica de Dowex 1x4 na forma OH⁻ e subsequentemente 192 µl de anidrido do ácido propiônico foram adicionados e agitados por 2 horas a 4°C. Após isso, a resina é filtrada, e a solução é dializada contra água e liofilizada.

d) quitosano N-carboximetilado, parcialmente N-propionilado:

Em 150 ml HCl 0,1 N, 2 g de quitosano foram dissolvidos e fervidos sob nitrogênio por 24 horas sob refluxo. Após refrigerar à temperatura ambiente, o pH da solução foi ajustado a 5,8 com NaOH 2 N. A solução foi dializada contra água desmineralizada e liofilizada. 1 g de quitosano parcialmente hidrolisado desta maneira foi dissolvido em 100 ml de ácido acético a 1%. Após ter adicionado 100 ml do metanol, 772 µl do anidrido de ácido propiônico dissolvido em 30 ml de metanol foi adicionado e agitado por 40 minutos na temperatura ambiente. O produto foi precipitado derramando em uma mistura de 140 ml do metanol e de 60 ml de uma solução NH₃ a 25%. Foi filtrado, lavado com metanol e éter dietil e seco sob vácuo durante a noite. 1 g de quitosano parcialmente hidrolisado e parcialmente N-acetilado foi suspenso em 50 ml de água. Após ter adicionado 0,57 g de ácido glioxílico monohidrato, o derivado de quitosano dissolveu-se dentro dos próximos 45 minutos. O valor de pH da solução foi ajustado a 12 com NaOH 2 N. Uma solução de 0,4 g de hidrido de cianoboron de sódio e tão pouca água como possível foi adicionada e agitada por 45 minutos. O produto foi precipitado em 400 ml do álcool etílico, filtrado, lavado com álcool etílico e secado no vácuo durante a noite.

Exemplo 10: Revestimento hemocompatível covalente dos stents

Os stents não-expandidos feitos do aço inoxidável médico LVM 316 foram desengraxados em banho ultra-sônico por 15 minutos com acetona e álcool etílico e secados a 100°C no

forno de secagem. Subsequentemente, foram mergulhados em uma solução de 2% de aminopropiltriethoxysilano 3 em uma mistura de álcool etílico/água (50: 50: (v/v)) por 5 minutos e secados a 100 °C. Os stents foram lavados subsequentemente com água desmaterializada.

3 mg da substância hemocompatível do exemplo 10 (por exemplo heparina dessulfatada e reacetilada) foi dissolvido a 4 °C em 30 ml pH 4,75 tampão de 0,1 M MES ((N-morfolino) ácido 2 etanosulfônico) e misturado com 30 mg de N-ciclohexil-N' - (2-morfolinoetial) carbodiimide-metila-p-toluenosulfonato. 10 stents foram agitados a 4 °C durante 15 horas nesta solução. Subsequentemente, foram enxaguados com água, solução de 4 MNaCl e água por respectivamente 2 horas.

Exemplo 11: Determinação do conteúdo de glucosamina dos stents revestidos por HPLC

Hidrólise: Os stents revestidos foram transferidos para os tubos pequenos de hidrólise e deixados com 3 ml HCl 3 M por exatamente um minuto em temperatura ambiente. As amostras do metal foram removidas e depois de vedados, os tubos foram incubados por 16 h a 100 °C no forno de secagem. Então, foram resfriados, foram evaporados três vezes até a secagem e transferidos para 1 ml de água desgaseificada, filtrados e medidos contra padrão igualmente hidrolisado em HPLC.

Nº do Stent	Amostra da superfície	C.A.- heparina [g/amostra]	Superfície [cm²]	C.A.- heparina g/cm[²]	C.A.- heparina [pmol/cm²]
1	129,021	2,70647E-07	0,74	3,65739E-07	41,92
2	125,615	2,63502E-07	0,74	3,56084E-07	40,82
3	98,244	1,93072E-07	0,74	2,60908E-07	29,91
4	105,455	2,07243E-07	0,74	2,80058E-07	32,10
5	119,061	2,33982E-07	0,74	3,16192E-07	36,24
6	129,202	2,53911E-07	0,74	3,43124E-07	39,33
7	125,766	2,53957E-07	0,74	3,43185E-07	39,34

Exemplo 12: Revestimento biocompatível dos stents com óleo de linhaça com adição de um catalisador e um polímero

sintético, especialmente polivinilpirrolidona e uma adição subsequente de agente ativo

5 a) Os stents não expandidos de aço inoxidável médico LVM 316 são removidos da gordura no banho ultrassônico por 15 minutos com acetona e álcool etílico e secados a 100 °C no forno de secagem. Os stents são lavados subsequentemente com água desmineralizada durante a noite. Aproximadamente 10 mg de KMnO são dissolvidos em 500 µl de água e PVP é adicionado tanto quanto possível. A mistura é espalhada laminarmente em 10 um substrato de polipropileno e deixado secar em temperatura ambiente durante a noite.

15 Desta mistura frágil 2,5 mg são dissolvidos em 1 ml de clorofórmio e a solução resultante é pulverizada após uma adição de 10,5 µl de óleo de linhaça com uma pistola de pulverização (EVOLUTION de Harder & Steenbeck) de uma distância de 6 cm em um stent de aço inoxidável girando a 18 mm LVM . O stent revestido depois foi armazenado por 24 h a 80 °C.

20 b) Adição de agente ativo a um stent revestido no método de mergulho

O stent revestido do exemplo 18a) foi mergulhado em uma solução de 800 µg de rapamicina em 1 ml de álcool etílico e permitido gelificar. Após ter realizado processo de gelificação o stent foi extraído e secado.

25 **Exemplo 13: Revestimento biocompatível dos stents com óleo de linhaça e rapamicina**

30 Os stents não expandidos de aço inoxidável médico LVM 316 são removidos da gordura no banho ultra-sônico por 15 minutos com a acetona e o álcool etílico e secados a 100 °C no forno de secagem. Os stents foram lavados subsequentemente com água desmineralizada durante a noite. Óleo de linhaça e rapamicina (70: 30) são dissolvidos na relação da mistura de 1:1 no clorofórmio e pulverizados então no stent girando continuamente. Após a evaporação do clorofórmio na corrente 35 de ar suave o stent é armazenado no forno de secagem a 80 °C. A massa média do revestimento é de 0,15 mg ± 0,02 mg.

Exemplo 14: Revestimento biocompatível de stents eluindo rapamicina com uma solução de pulverização de álcool etílico do óleo de linhaça e do polímero sintético de polivinilpirrolidona (PVP)

5 Após ter limado os stents como já descrito nos exemplos anteriores de uma solução de pulverização de álcool etílico é preparado contendo 0,25% de óleo de linhaça e 0,1% PVP e pulverizado continuamente com uma pistola de pulverização no
10 stent girando em torno de seu eixo. É secada então durante a noite a 70°C. A massa média do revestimento é de 0,2 mg ± 0,02 mg.

 Rapamicina ou uma combinação do agente ativo com rapamicina são incorporados subsequentemente gelificando ou misturados à solução de pulverização com pelo menos 20% em
15 peso do conteúdo de rapamicina.

Exemplo 15: Revestimento biocompatível dos stents com óleo de linhaça e do polímero sintético de polivinilpirrolidona (PVP) no sistema de dupla camada com
- -
adição de um agente ativo de inibição de restenose

20 Após a limpeza dos stents uma primeira camada de 0,35% em peso de rapamicina dissolvida no clorofórmio é pulverizada no stent. Após a secagem desta camada em temperatura ambiente a segunda camada de uma solução do clorofórmio com 0,25% de óleos de linhaça e PVP a 0,1% é pulverizada.

25 **Exemplo 16:** Revestimento biocompatível dos stents com óleo de linhaça e ácido α -linolênico

 Após ter limado os stents com acetona e álcool etílico como descrito previamente uma mistura dissolvida no álcool etílico com 0,20% de óleo de linhaça e 0,5% de ácido α -linolênico é preparada e pulverizada ininterruptamente no
30 stent.

Exemplo 17: Revestimento completo de um stent esofagial pelo mergulho de revestimento (dip-coating)

a) Pré-revestimento dos suportes do stent

35 Um stent é fixo em uma haste de um rotator e é pulverizado com a solução de poliuretano de 1% na velocidade

rotatória muito lenta movendo a pistola para cima e para baixo. Após a pulverização, o stent é de uma cor cinza fosco, tal que um controle ótico do pulverizador pode ser feito. É particularmente importante que a borda seja pulverizada exatamente que pode ser assegurada pela pulverização circunferencial adicional. Subsequentemente, o stent é deixado secando.

b) Completo revestimento de um stent pulverizado de acordo com a) Poliuretano e rapamicina/tergurida a 35% em peso (4:1) é dissolvida em THF, de modo que uma solução a 14% seja obtida. Um stent pré-revestido de acordo com o exemplo 18a) é montado com cuidado no molde adequado. A ferramenta com o stent montado depois disso é imersa com a cabeça primeiramente em THF puro até que bolhas de ar possam ser vistas. Subsequentemente, o stent é imerso lentamente na solução de poliuretano a 14%. Após 15 segundos, o núcleo é removido lentamente e imediatamente orientado horizontalmente e o núcleo é girado de modo que o PU seja distribuído uniformemente no stent e deixado secar. Uma vez que o PU pare o funcionamento, o núcleo é deixado secar no cesto de vapor e subsequentemente temperado a 95 °C por 45 minutos no forno de secagem. Após refrigerar é mergulhado em uma solução de 0,3% morna de SDS para destacar o stent da ferramenta. Após a purificação sob água corrente e a enxague com NaOH 0,5 M, é enxaguado completamente sob água corrente e em água DI .

Exemplo 18: Revestimento parcial de um stent neuronal para o tratamento de aneurismas

Solução: 3,2 mg de PU dissolvido em 20 ml de N-metila-2-pirrolidona e rapamicina a 33% em peso.

Um stent revestido por pulverização é empurrado em um molde adequado, livremente rotável tal que contata completamente a superfície lisa. A aplicação do revestimento é feita pelo menos em duas etapas, onde a solução é tomada com pelo de escova que seja aplicado no campo a ser revestido até que o campo esteja coberto completamente com a solução. Se cada um dos campos selecionados a ser revestido é cheio

com a espessura de revestimento desejada o stent é seco a 90 °C. Após resfriar o stent é destacado do molde.

Exemplo 19: Revestimento de um balão de dobra com rapamicina por meio do método de pulverização

5 Depois de cuidadosamente pré umedecer o balão com acetona o balão é ininterruptamente pulverizado com uma solução de rapamicina em etilacetato durante a rotação em torno da linha central longitudinal e secado. Para impedir que as dobras (ou pregas ou asas) desdobrem-se durante a
10 rotação o balão é ajustado sob vácuo.

Exemplo 20: Completo revestimento de um balão de dobra com rapamicina por meio do método pipeta

 O balão de dobra é fixo na posição horizontal a uma linha central rotável. Para impedir que as dobras desdobrem
15 durante a rotação o balão é ajustada no vácuo. Assim, ponto por ponto o agente ativo dissolvido no álcool é aplicado ao longo da linha central longitudinal na porção externa e no interior as dobras com uma cânula de Teflon como a extensão de uma ponta da seringa até que uma camada de rapamicina
20 contínua possa ser observada. O balão é seco então.

 Preferivelmente um auxiliar que facilite a permeabilidade do agente ativo nas células é adicionado à solução do agente ativo. Por exemplo, 150 mg de rapamicina, 4,5 ml de acetona, 100 µl de iodopromide e 450 µl de álcool etílico são misturados.
25

Exemplo 21: Determinação das perdas do agente ativo pela expansão em um modelo in vitro

 O balão de dobra revestido com rapamicina e um adjutor são expandidos em uma mangueira de silicone que seja
30 preenchida com o tampão de PBS. O revestimento restante no balão é dissolvido então em uma quantidade definida de acetonitrilo e o conteúdo de rapamicina é determinado por HPLC. Além disso, a quantidade de rapamicina que adere na parede da mangueira é removida com acetonitrila e
35 determinada, a quantidade no tampão também é determinada.

Exemplo 22: Revestimento parcial de um balão de dobra (ou do balão de asa) com rapamicina por meio do método pipeta

O balão de dobra (ou o balão de asa) é fixo na posição horizontal em uma rotação axial tal que a dobra a ser preenchida está sempre no lado superior e no vácuo é aplicado para impedir a abertura da dobra. Uma solução alcoólica a 1% com baixa viscosidade de rapamicina é preparada que é de tal baixa viscosidade que a solução possa embeber nas próprias dobras de um balão de dobra (ou do balão de asa) devido às forças capilares. Por meio de um capilar que contate uma extremidade da dobra a solução alcoólica pode fluir na dobra até que o interior da dobra seja completamente enchido devido às forças capilares. O conteúdo da dobra é deixado secar, o balão é girado e a dobra seguinte é preenchida. Cada dobra (ou enrugamento) é preenchida somente uma vez.

Exemplo 23:

O balão do exemplo 22 que é carregado com o agente ativo somente nas dobras pode ser revestido em uma segunda etapa pelo método de pulverização com uma camada externa polimérica como barreira. A concentração da solução pulverizada do polímero tem que ser mantida tão baixa quanto possível, tal que o resultado da camada do polímero depois que seca não interfira com a abertura contínua. Por exemplo, já uma solução de PVP a 0,5% é apropriada.

Exemplo 24: Revestimento de um balão cateter inflado exclusivamente nas dobras na presença de um stent crimpado no balão

a) Uma solução de rapamicina a 35% ou uma combinação do agente ativo (por exemplo, rapamicina e talidomida ou mistura de talidomida/paclitaxel) no clorofórmio é aplicada às dobras de um balão de dobra (ou balão de asa) que é montado rotativamente por um dispositivo introduzido com pipeta até que seja visível que as dobras são ininterruptamente preenchidas. Então a dobra do balão é secada sob uma rotação lenta em uma temperatura ambiente. A presença de um stent ou

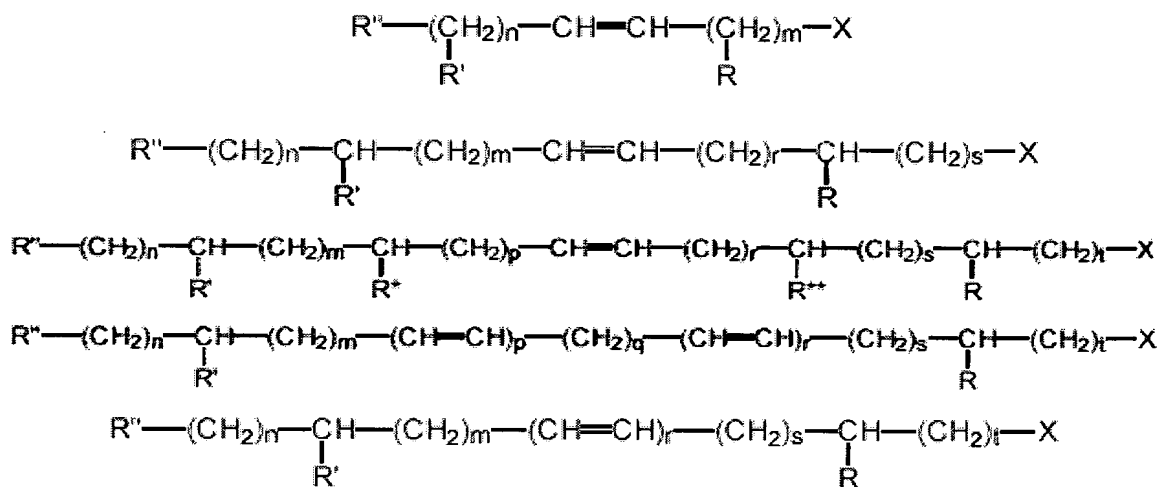
stent de eluição da droga crimpado no balão não interfere com o processo.

- 5 b) Um polímero bioestável ou biodegradável ou uma
combinação de ambos (Ver os exemplos precedentes) e uma
combinação do agente ativo com pelo menos 30% em peso de
rapamicina são dissolvidos com clorofórmio tal que a
quantidade total do agente ativo da solução é de 30% em peso.
A solução total é 0,9%. Esta solução pode ser aplicada de
acordo com os métodos de mergulho ou de pulverização. Também
10 aqui, o stent já pode estar presente.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um agente ativo antitrombótico, antimicótico, antiinflamatório, imunossupressor, e/ou antiproliferativo **caracterizado** pelo fato de que é combinado com pelo menos um
 5 óleo ou gordura, ou lipídio, ou lipóide, ou cera, ou adjuvante, ou matriz carreadora para o revestimento de um cateter balão.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que os óleos, gorduras, lipídios, lipóides ou
 10 ceras são representados pelas seguintes fórmulas gerais:



em que

15 R, R', R'', R* e R** são, independentemente um do outro, grupos alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterociclila tendo 1 a 20 átomos de carbono, grupos arila, arilalquila, alquilarila, heteroarila tendo de
 20 3 a 20 átomos de carbono, ou grupos funcionais, e preferencialmente representa os grupos seguintes: -H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂-Ph, -OCPh₃, -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OCN, -NCO, -SCN, -NCS, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH,
 25 -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COO-ciclo-C₃H₅, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-ciclo-C₃H₅, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -

- CONHC₃H₇, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NH-ciclo-C₃H₅, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N(ciclo-C₃H₅)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -SOCH₃, -SOC₂H₅, -SOC₃H₇, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -
- 5 SO₂C₃H₇, -SO₃H, -SO₃CH₃, -SO₃C₂H₅, -SO₃C₃H₇, -OCF₃, -OC₂F₅, -O-COOCH₃, -O-COOC₂H₅, -O-COOC₃H₇, -O-COO-ciclo-C₃H₅, -O-COOCH(CH₃)₂, -O-COOC(CH₃)₃, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NHCH₃, -NH-CO-NHC₂H₅, -NH-CO-N(CH₃)₂, -NH-CO-N(C₂H₅)₂, -O-CO-NH₂, -O-CO-NHCH₃, -O-CO-NHC₂H₅, -O-CO-NHC₃H₇, -O-CO-N(CH₃)₂, -O-CO-N(C₂H₅)₂, -O-
- 10 CO-OCH₃, -O-CO-OC₂H₅, -O-CO-OC₃H₇, -O-CO-O-ciclo-C₃H₅, -O-CO-OCH(CH₃)₂, -O-CO-OC(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -ciclo-C₃H₅, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C₄H₉, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -Ph, -CH₂-Ph, -CPh₃, -CH=CH₂,
- 15 -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂,
 ,

$$-\text{C}\equiv\text{CH} \quad -\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH};$$

X é um grupo éster ou grupo amida e, especialmente, -O-alquila, -O-CO-alquila, -O-CO-O-alquila, -O-CO-NH-alquila, -O-CO-N-dialquila, -CO-NH-alquila, -CO-N-dialquila, -CO-O-

20 alquila, -CO-OH, -OH.

m, n, p, q, r, s e t são, independentemente um do outro, inteiros de 0 a 20.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a matriz carreadora é um ácido graxo.

- 25 4. Uso, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que o ácido graxo é selecionado do grupo compreendendo o ácido cis-9-tetradecenóico, ácido cis-9-hexadecenóico, ácido cis-6-octadecenóico, ácido cis-9-octadecenóico, ácido cis-11-octadecenóico, ácido cis-9-eicosenóico, ácido cis-11-eicosenóico, ácido cis-13-docosenóico, ácido cis-15-tetracosenóico, ácido 9,12-octadecadienóico, ácido 6,9,12-octadecatrienóico, ácido 8,11,14-eicosatrienóico, ácido 5,8,11,14-eicosatetraenóico, ácido 7,10,13,16-docosatetraenóico, ácido 4,7,10,13,16-
- 30 docosapentaenóico, ácido 9,12,15-octadecatrienóico, ácido 6,9,12,15-octadecatetraenóico, ácido 8,11,14,17-
- 35

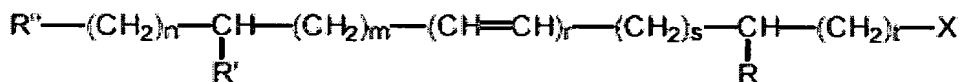
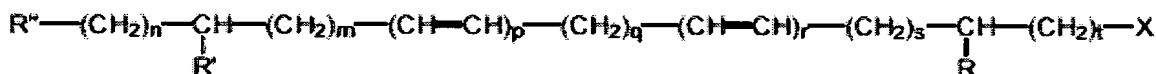
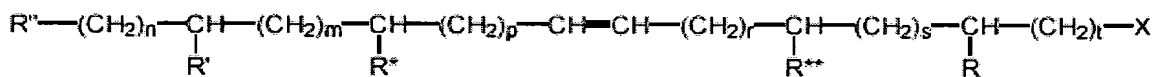
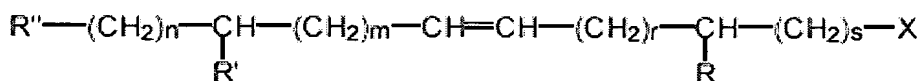
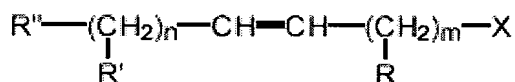
eicosatetraenóico, ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenóico, ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenóico, 4,7,10,13,16,19-ácido docohexaenóico, ácido 5,8,11-eicosatrienóico, ácido 1,2-ditiolan-3-pentanóico, cis 6,8-ditianoctanóico, ácido
 5 docosaheptadecanóico, ácido eleostearóico, ácido calendóico, ácido catalpóico, ácido taxoleóico, ácido pinolenóico, ácido sciadonóico, ácido retinóico, ácido 14-metilpentadecanóico, ácido pristanóico, ácido fitanóico, ácido 11,12-metilenooctadecanóico, ácido 9,10-metilenohexadecanóico,
 10 ácido 9,10-epoxistearóico, ácido 9,10-epóxiocetadec-12-enóico, ácido 6-octadecinoíco, ácido t11-octadecen-9-inóico, ácido 9-octadecinóico, ácido 6-octadecen-9-inóico, ácido t10-heptadecen-8-inóico, ácido 9-octadecen-12-inóico, ácido t7,t11-octadecadieno-9-inóico, ácido t8t10-octadecadieno-12-
 15 inóico, ácido 5,8,11,14-eicosatetrainóico, ácido 2-hidroxitetracosanóico, ácido 2-hidroxi-15-tetracosenóico, ácido 12-hidroxi-9-octadecenóico e ácido 14-hidroxi-11-eicosenóico.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado**
 20 pelo fato de que o adjuvante é selecionado do grupo compreendendo vasodilatadores que compreendem substâncias endógenas tais como quinina, por exemplo, bradicinina, calidina, histamina ou NOS-sintase que libera a partir da L-arginina o NO vasodilatador, substâncias de origem vegetal,
 25 tais como o extrato de ginkgo biloba, DMSO, xantonas, flavonóides, terpenóides, corantes vegetais e animais, corantes de alimentos, substâncias que liberam NO, tais como pentaeritritiltetranitrato (PETN), agentes de contraste e os análogos de agente de contraste, substâncias tais como
 30 bibutilftalato, tributil- e trietilcitrato e seus derivados acetilato, 2-pirrolidona, benziléster do ácido benzóico, dietilftalato, triacetina, dietanolamina, isopropilamiristato e isopropilmiristato.

6. Cateter balão, **caracterizado** pelo fato de que é
 35 revestido com pelo menos um agente ativo antitrombótico, antimicótico, antiinflamatório, imunossupressor, e/ou

antiproliferativo, e pelo menos um óleo, ou gordura, ou lipídio, ou lipóide, ou cera, ou adjuvante, ou matriz carreadora.

- 5 **7. Cateter balão**, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que os óleos, gorduras, lipídios, lipóides ou ceras são representados pelas seguintes fórmulas gerais:



10

em que

- R, R', R'', R* e R** são, independentemente um do outro, grupos alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterociclicila tendo 1 a 20 átomos de carbono, grupos arila, arilalquila, alquilarila, heteroarila tendo de 3 a 20 átomos de carbono ou grupos funcionais e preferencialmente representa os grupos seguintes: -H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂-Ph, -OCPh₃, -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OCN, -NCO, -SCN, -NCS, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COO-ciclo-C₃H₅, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-ciclo-C₃H₅, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NH-ciclo-C₃H₅, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N(ciclo-C₃H₅)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -

25

$N[C(CH_3)_3]_2$, $-SOCH_3$, $-SOC_2H_5$, $-SOC_3H_7$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2C_2H_5$, $-SO_2C_3H_7$, $-SO_3H$, $-SO_3CH_3$, $-SO_3C_2H_5$, $-SO_3C_3H_7$, $-OCF_3$, $-OC_2F_5$, $-O-COOCH_3$, $-O-COOC_2H_5$, $-O-COOC_3H_7$, $-O-COO-ciclo-C_3H_5$, $-O-COOCH(CH_3)_2$, $-O-COOC(CH_3)_3$, $-NH-CO-NH_2$, $-NH-CO-NHCH_3$, $-NH-CO-NHC_2H_5$, $-NH-CO-N(CH_3)_2$, $-NH-CO-N(C_2H_5)_2$, $-O-CO-NH_2$, $-O-CO-NHCH_3$, $-O-CO-NHC_2H_5$, $-O-CO-NHC_3H_7$, $-O-CO-N(CH_3)_2$, $-O-CO-N(C_2H_5)_2$, $-O-CO-OCH_3$, $-O-CO-OC_2H_5$, $-O-CO-OC_3H_7$, $-O-CO-O-ciclo-C_3H_5$, $-O-CO-OCH(CH_3)_2$, $-O-CO-OC(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CH_2I$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-ciclo-C_3H_5$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C_4H_9$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-Ph$, $-CH_2-Ph$, $-CPh_3$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)_2$,
 $-C\equiv CH$ $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv CH$;

X é um grupo éster ou grupo amida e, especialmente, $-O$ -alquila, $-O-CO$ -alquila, $-O-CO-O$ -alquila, $-O-CO-NH$ -alquila, $-O-CO-N$ -dialquila, $-CO-NH$ -alquila, $-CO-N$ -dialquila, $-CO-O$ -alquila, $-CO-OH$, $-OH$.

m, n, p, q, r, s e t são, independentemente um do outro, inteiros de 0 a 20.

8. Cateter balão, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que a matriz carreadora é um ácido graxo.

9. Cateter balão, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o ácido graxo é selecionado a partir do grupo compreendendo o ácido cis-9-tetradecenóico, ácido cis-9-hexadecenóico, ácido cis-6-octadecenóico, ácido cis-9-octadecenóico, ácido cis-11-octadecenóico, ácido cis-9-eicosenóico, ácido cis-11-eicosenóico, ácido cis-13-docosenóico, ácido cis-15-tetracosenóico, ácido 9,12-octadecadienóico, ácido 6,9,12-octadecatrienóico, ácido 8,11,14-eicosatrienóico, ácido 5,8,11,14-eicosatetraenóico, ácido 7,10,13,16-docosatetraenóico, ácido 4,7,10,13,16-docosapentaenóico, ácido 9,12,15-octadecatrienóico, ácido 6,9,12,15-octadecatetraenóico, ácido 8,11,14,17-eicosatetraenóico, ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenóico, ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenóico, 4,7,10,13,16,19-ácido

docohexaenóico, ácido 5,8,11-eicosatrienóico, ácido 1,2-ditiolan-3-pentanóico, cis 6,8-ditianoctanóico, ácido docosaheptadecanóico, ácido eleostearóico, ácido calendóico, ácido catalpóico, ácido taxoleóico, ácido pinolenóico, ácido sciadonóico, ácido retinóico, ácido 14-metilpentadecanóico, ácido pristanóico, ácido fitanóico, ácido 11,12-metilenooctadecanóico, ácido 9,10-metilenohexadecanóico, ácido 9,10-epoxistearóico, ácido 9,10-epóxiocetadec-12-enóico, ácido 6-octadecinoíco, ácido t11-octadecen-9-inóico, ácido 9-octadecinóico, ácido 6-octadecen-9-inóico, ácido t10-heptadecen-8-inóico, ácido 9-octadecen-12-inóico, ácido t7,t11-octadecadieno-9-inóico, ácido t8t10-octadecadieno-12-inóico, ácido 5,8,11,14-eicosatetrainóico, ácido 2-hidroxitetracosanóico, ácido 2-hidroxi-15-tetracosenóico, ácido 12-hidroxi-9-octadecenóico e ácido 14-hidroxi-11-eicosenóico.

10. Cateter balão, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o adjuvante é selecionado do grupo compreendendo vasodilatadores que compreendem substâncias endógenas tais como quinina, por exemplo, bradicinina, calidina, histamina ou NOS-sintase que libera a partir da L-arginina o NO vasodilatador, substâncias de origem vegetal, tais como o extrato de ginkgo biloba, DMSO, xantonas, flavonóides, terpenóides, corantes vegetais e animais, corantes de alimentos, substâncias que liberam NO, tais como pentaeritritiltetranitrato (PETN), agentes de contraste e os análogos de agente de contraste, substâncias tais como bibutilftalato, tributil- e trietilcitrato e seus derivados acetilato, 2-pirrolidona, benziléster do ácido benzóico, dietilftalato, triacetina, dietanolamina, isopropilamiristato e isopropilmiristato.

11. Cateter balão, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um agente ativo antitrombótico, antimicótico, antiinflamatório, imunossupressor, e/ou antiproliferativo é a rapamicina.

12. Cateter balão com stent crimpado, **caracterizado** pelo fato de que uma camada irregular de paclitaxel puro está presente no stent e no balão, e o stent é revestido com um polímero bio-estável contendo rapamicina.

- 5 13. Cateter balão com um stent crimpado, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma pluralidade de braços, com paclitaxel puro entre o braço do stent e entre o balão e o stent, e em que esse primeiro revestimento de paclitaxel é coberto por um polímero biodegradável e um polímero
- 10 hidrofílico polar que contém o agente ativo rapamicina.

14. Cateter balão, de acordo com a reivindicação 11, revestido com rapamicina e pelo menos um agente ativo adicional antitrombótico, antimicótico, antiinflamatório, imunossupressor, e/ou antiproliferativo, **caracterizado** pelo
- 15 fato de que o agente ativo adicional é a Aspirina, Paclitaxel, Lisurida, Ciclosporina A, Tergurida ou Epotilon.

Fig. 1



Fig. 2

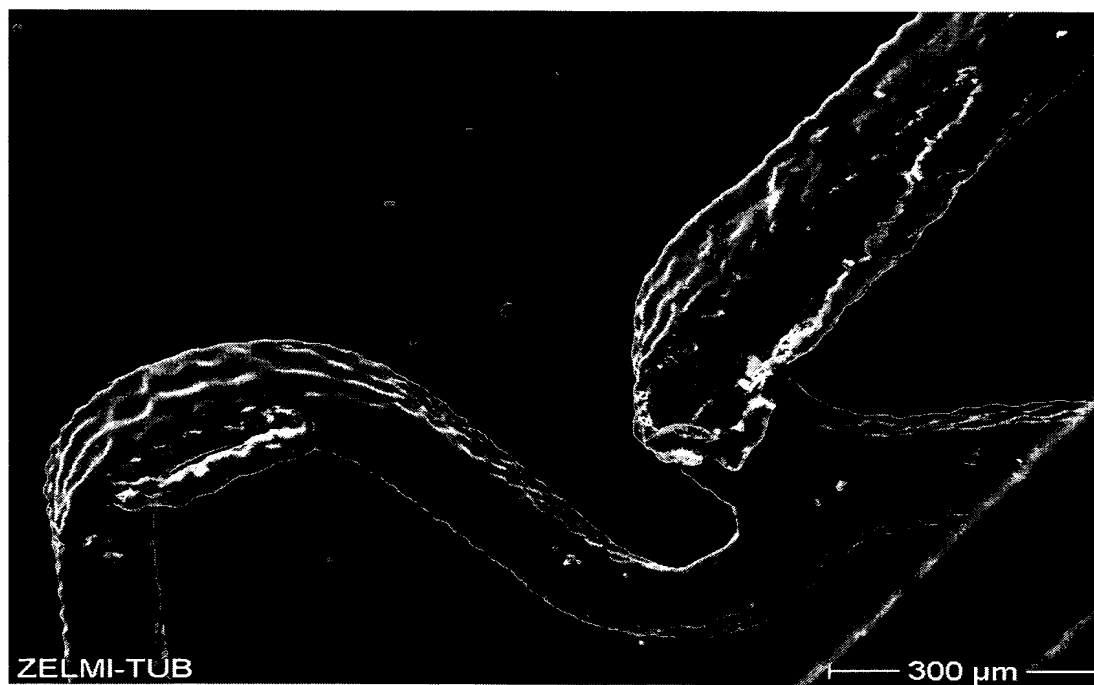


Fig. 3



Fig. 4

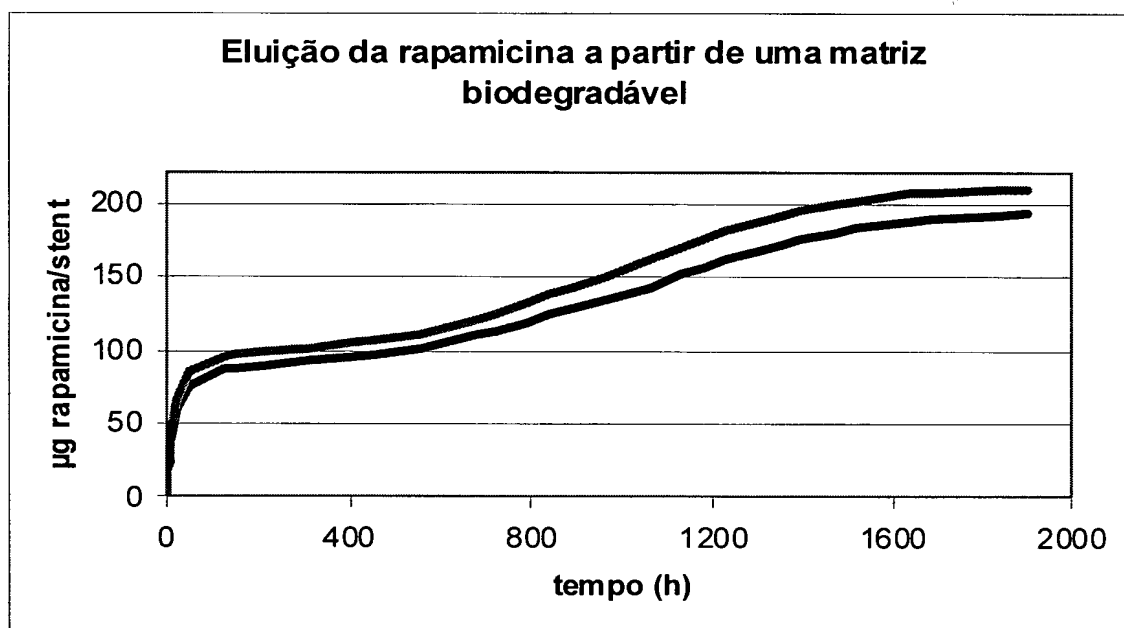


Fig. 5

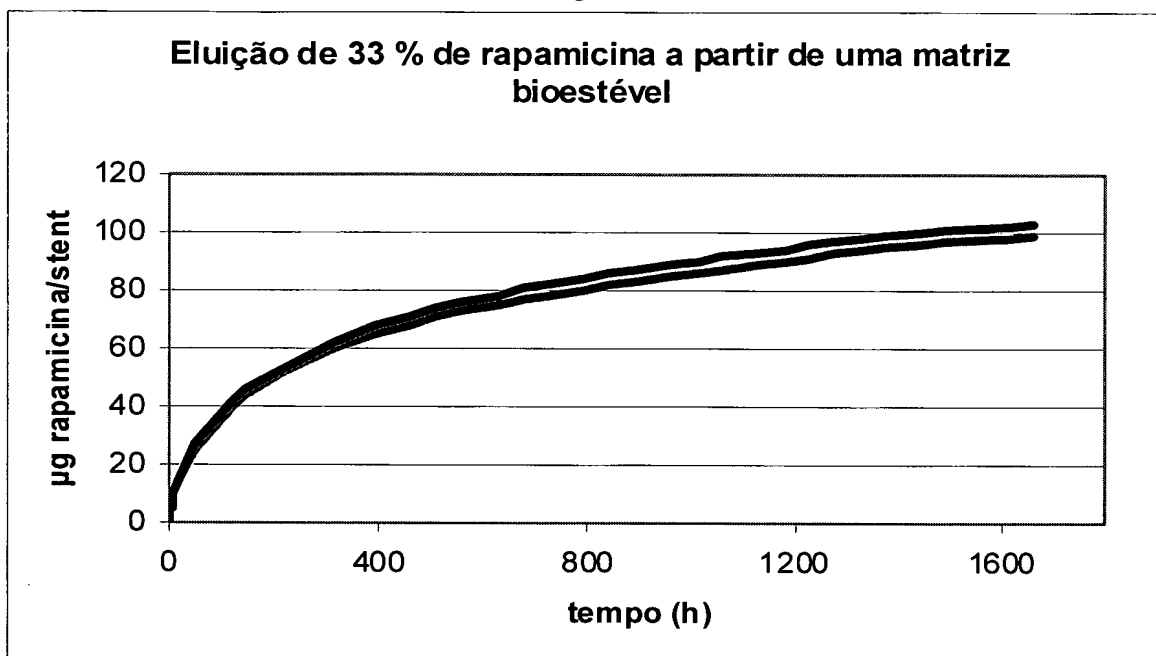


Fig. 6

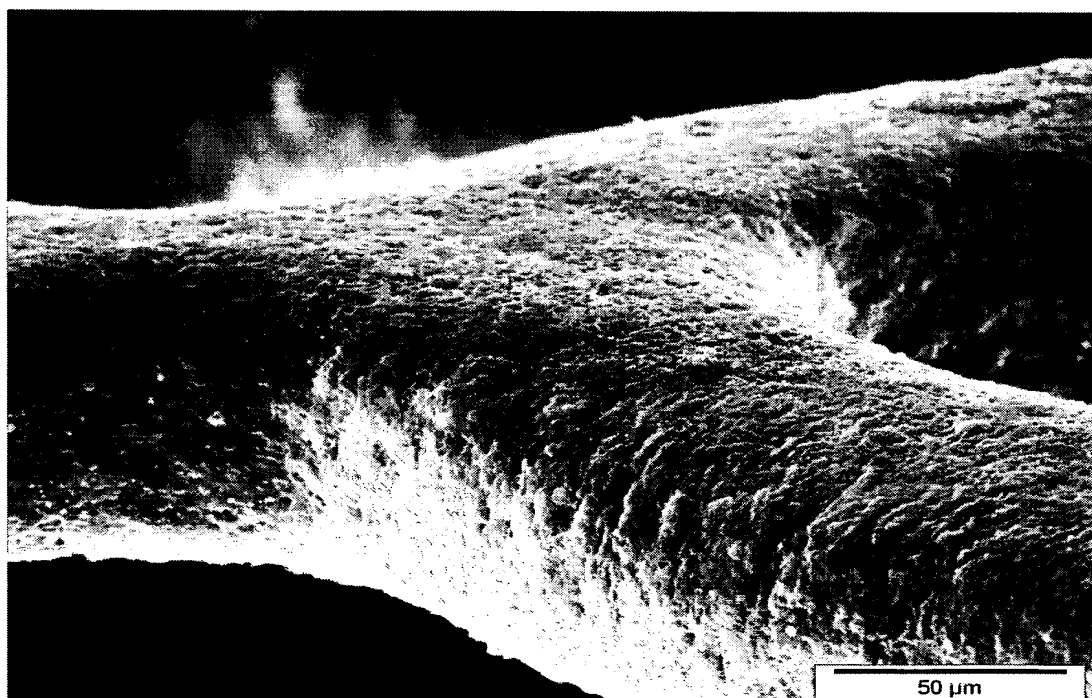


Fig. 7

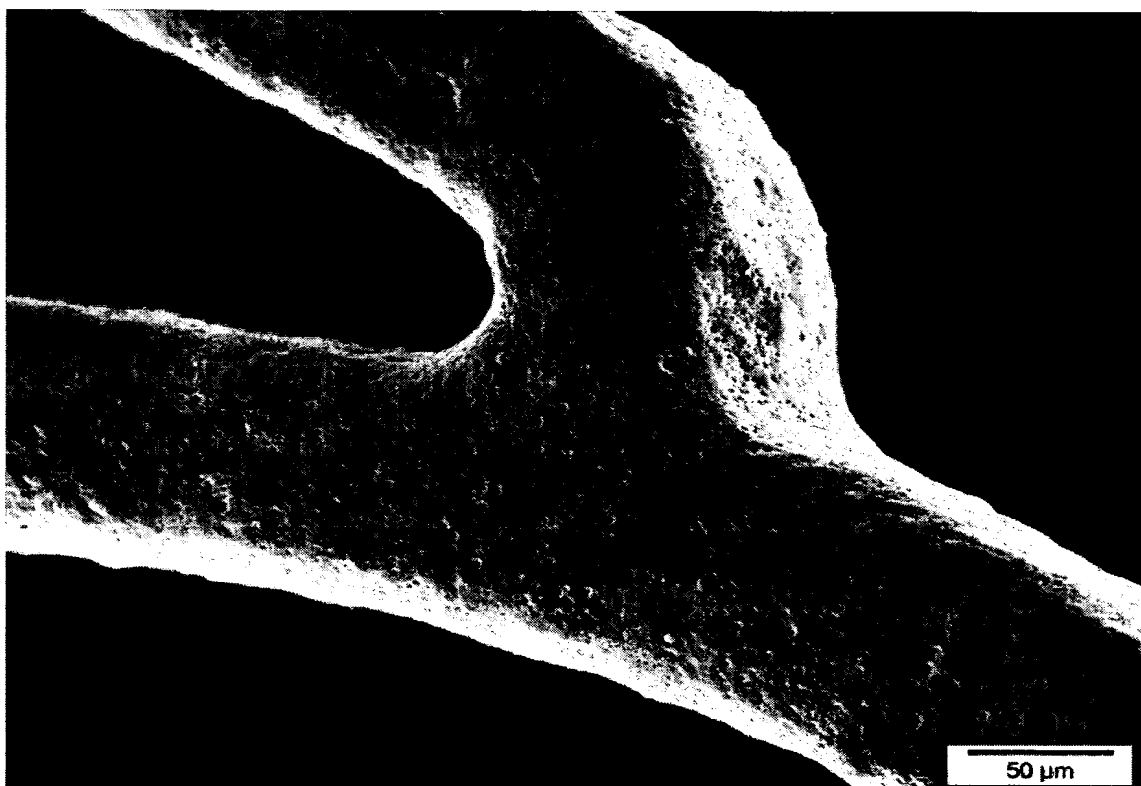


Fig. 8

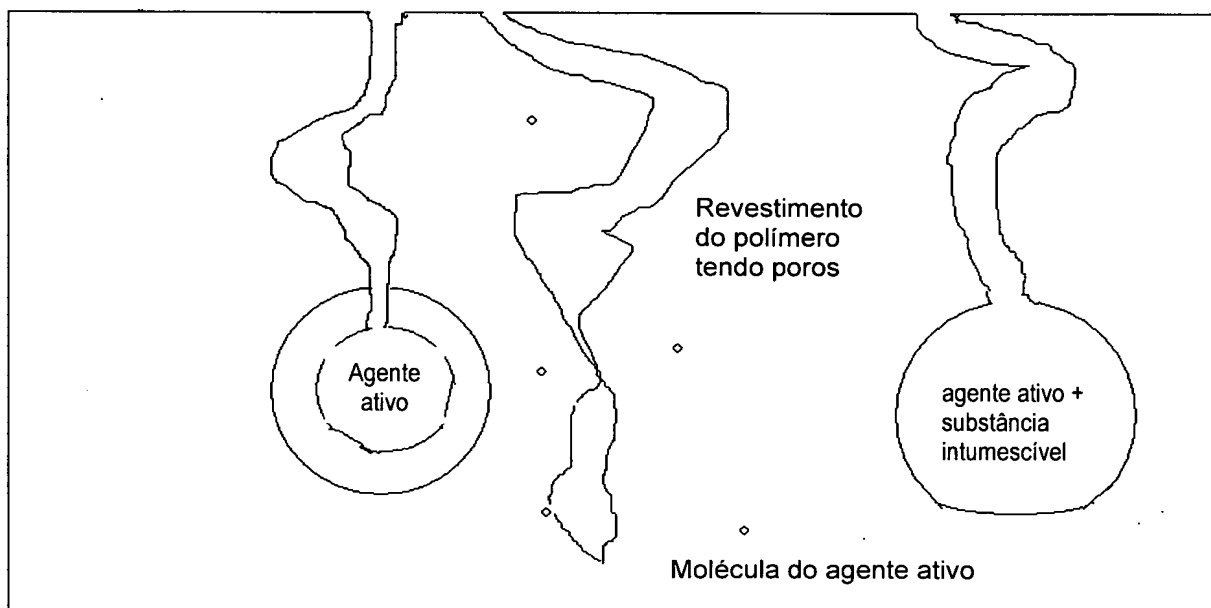
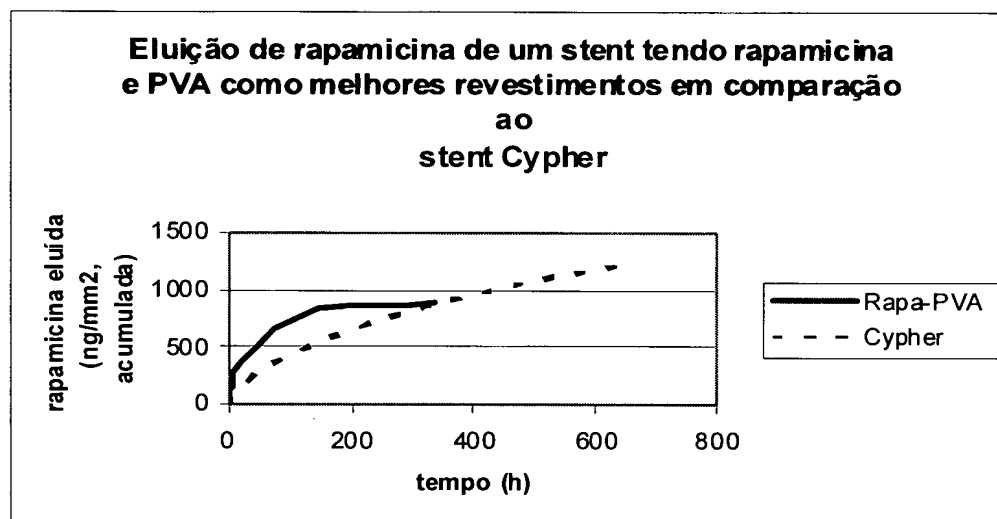


Fig. 9



Fig. 10



CATETER BALÃO COM STENT CRIMPADO E USO DE AGENTE ATIVO.

A presente invenção refere-se ao uso de agente ativo e cateteres balões tendo revestimentos otimizados à base de polímeros intumescíveis em metanol para eluição de rapamicina.