



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

(11) PI 0807830-0 B1

(22) Data do Depósito: 30/01/2008

(45) Data de Concessão: 17/07/2018



(54) Título: STENT BIODEGRADÁVEL

(51) Int.Cl.: A61L 31/14; A61L 31/10; A61L 31/02; A61L 31/16

(30) Prioridade Unionista: 24/07/2007 DE 10 2007 034 350.9, 30/01/2007 DE 10 2007 005 474.4

(73) Titular(es): HEMOTEQ AG

(72) Inventor(es): ERIKA HOFFMANN; MICHAEL HOFFMANN; ROLAND HORRES

STENT BIODEGRADÁVEL**Relatório descritivo**

A presente invenção é direcionada aos stents biodegradáveis consistindo em um suporte de metal biodegradável interno e um revestimento polimérico externo. O revestimento biodegradável consiste preferivelmente em polímeros biodegradáveis e ainda pode conter pelo menos uma substância farmacologicamente ativa, tal como um agente anti-inflamatório, citostático, citotóxico, antiproliferativo, antimicrotúbulo, antiangiogênico, antirestenótico (anti-reestenose), antifúngica, antineoplásico, antimigrativo, atrombogênico e/ou antitrombogênico.

Hoje em dia, a implantação de stents é um procedimento cirúrgico comum para o tratamento de estenoses. As investigações recentes mostraram que as estenoses vasculares não têm que ser dilatadas permanentemente por meio de uma endoprótese, particularmente um stent. É suficiente dilatar o tecido temporariamente por meio de uma endoprótese já que na presença de uma prótese de stent o tecido pode regenerar na seção da estenose vascular e então permanecer dilatado mesmo sem o suporte, por exemplo de um stent. Isto significa que após algum tempo da prótese suportando o tecido a prótese perde seu efeito substancialmente já que o tecido regenerado é recapitado para manter o diâmetro de vaso normal por si próprio, tal que nenhuma reestenose ocorreria após ter removido a prótese.

Um stent de metal biorreabsorvível largamente feito de magnésio é divulgado na patente europeia EP 1 419 793 B1. O

pedido de patente alemão DE 102 07 161 A1 descreve stents feitos de ligas de magnésio e ligas de zinco. Os stents biorreabsorvíveis feitos de magnésio, cálcio, titânio, zircônio, nióbio, tântalo, zinco ou silício ou de ligas ou 5 misturas das substâncias acima mencionadas são divulgados no pedido de patente alemão DE 198 56 983 A1. Os exemplos são dados expressivamente para stents feitos de uma liga de zinco/cálcio.

Os stents de metal biorreabsorvíveis adicionais feitos 10 de magnésio, titânio, zircônio, nióbio, tântalo, zinco e/ou silício como componente A e lítio, sódio, potássio, cálcio, manganês e/ou ferro como componente B são descritos no pedido de patente europeu EP 0 966 979 A2. Os exemplos são dados expressivamente para stents feitos de liga de 15 zinco/titânio com uma porcentagem de peso de titânio de 0,1 a 1% e de uma liga de zinco/cálcio com uma porcentagem de peso de zinco para cálcio de 21:1.

Por um lado estes stents têm a desvantagem de dissolver muito rapidamente e além disso em uma maneira 20 descontrolada, de modo que alguns deles já se desintegram após duas semanas.

Outra desvantagem destes stents é o grau necessário de rigidez destes segmentos que é predeterminada pelo material, com a consequência que as estruturas de stent têm um 25 desenho mais largo e também mais espesso em comparação com materiais de stent comuns como aço inoxidável médico, Nitinol e stents de cobalto/cromo. O resultado é uma superfície de contacto maior com a vizinhança, por outro lado o stent se estende mais no lúmen e pode influenciar o 30 fluxo sanguíneo. Também a incorporação na parede vascular é

atrasada desse modo por causa da superfície maior a ser coberta. Já que além disso o processo de dissolução começa antes que a incorporação do stent nos fragmentos de parede vasculares possa soltar que vão ser transportados através da circulação sanguínea e assim pode causar um infarto cardíaco.

Uma desvantagem adicional dos stents de metal biorreabsorvíveis descritos é que fornecem somente facilidades muito limitadas de integrar um agente farmacologicamente ativo no suporte de metal que será liberado durante a degradação do stent.

O objetivo da presente invenção é fornecer um stent que exerça sua função de suporte somente por o tempo até o tecido regenerado ser recapitado para assumir esta função e evitar as desvantagens de stents convencionais.

Este objetivo é resolvido pelo ensino técnico das reivindicações independentes da presente invenção. Modalidades mais vantajosas da invenção resultam das reivindicações dependentes, do relatório descritivo e dos exemplos.

A presente invenção é direcionada aos stents biodegradáveis consistindo de um suporte biorreabsorvível interno contendo pelo menos um metal, envolvido por um revestimento biodegradável polimérico.

A camada polimérica é reduzida por ela mesma nas estruturas de stent ou pode envolver a cavidade completa como uma meia, no lado abluminal ou luminal do corpo de stent, ou pode encher os interespaços livres do corpo de stent de tal maneira que o envoltório fique no mesmo plano bem como as estruturas de stent envolvidas. As formas de

revestimento podem ser utilmente combinadas.

De acordo com a invenção o suporte interno do stent consiste em um metal, uma liga metálica, óxido de metal, sal de metal, carboneto de metal, nitreto de metal ou uma
5 mistura das referidas substâncias.

Particularmente preferido é que o suporte interno consiste em uma liga metálica contendo até 30% de porcentagem de peso, preferivelmente até 20% de porcentagem de peso e particularmente preferivelmente de somente até
10 10% de porcentagem de peso de óxidos de metal, sais de metal, carbonetos de metal e/ou nitretos de metal. Além disso, até 1% de porcentagem de peso de outros componentes, tais como carbono, nitrogênio, oxigênio, contaminações, não metais ou substâncias orgânicas podem ser incluídas na
15 composição ou na liga.

Além disso, o suporte interno de metal tem a propriedade de dissolver mais rapidamente que o revestimento externo polimérico, isto é, a estrutura interna do stent submete-se mais rapidamente a
20 biodegradação do que o revestimento polimérico sob condições fisiológicas. Ao usar polímeros biodegradáveis diferentes no stent há a opção adicional para usar polímeros que diferem no tempo de degradação. Assim pode ser vantajoso que o revestimento luminal se dissolva mais
25 lento do que o revestimento stent abluminal. Por exemplo a degradação de stent pela corrente sanguínea é assim atrasada. Outra vantagem é a estabilização do corpo de stent de modo que nenhum fragmento possa se soltar prematuramente. Um embrulhamento completo sobre a
30 superfície interna do corpo de stent pode adicionalmente

regular estes efeitos.

Preferivelmente a liga metálica é convertida dentro do envoltório polimérico em seus sais de metal correspondentes que podem passar através do revestimento polimérico.

5 Os suportes internos metálicos apropriados do stent são feitos de materiais metálicos exibindo uma diferença de potencial de pelo menos $-0,48$ eV, preferivelmente de pelo menos $-0,53$ eV, mais preferivelmente de pelo menos $-0,58$ eV e particularmente preferivelmente pelo menos de $-0,63$ eV em
10 comparação com o eletrodo calomelano, ou exibindo uma diferença de potencial na faixa de $-0,3$ a $-2,5$ eV, preferivelmente $-0,4$ a $-1,5$ eV, mais preferivelmente $-0,45$ a $-1,25$ eV e particularmente $-0,5$ a $-1,0$ eV em comparação ao eletrodo calomelano.

15 A fim de registrar as diferenças de potencial medidas uma disposição eletroquímica de duas meias pilhas é usada. Como a diferença de potencial será determinada em uma maneira reprodutível um ponto de referência é necessário que mudará durante a medida.

20 Para este objetivo eletrodos de segundo tipo são usados geralmente. Estes eletrodos de metal são cobertos com seus sais insolúveis e uma solução de sal com uma concentração mais elevada fluindo em torno deles. A este grupo pertence, por exemplo, o eletrodo de calomelano
25 (corretamente: eletrodo de calomelano saturado, SCE). O nome "calomel" é derivado do nome trivial do cloreto de mercúrio (I) não prontamente solúvel.

O eletrodo de calomelano (assim como alguns outros eletrodos de metal/sal de metal) provou-se na prática como
30 eletrodo de referência. Por exemplo, uma aplicação prática

é a medida de uma diferença de potencial em uma solução por meio de um eletrodo calomelano. Tal medida pode também ser usada para determinar um metal apropriado, respectivamente uma liga metálica apropriada.

5 A diferença de potencial é geralmente descrita pela equação de Nernst conhecida:

$$E_{\frac{Hg_2^{2+}}{Hg}} = E_{\frac{Hg_2^{2+}}{Hg}}^0 + \frac{0.059V}{2} \cdot \lg c_{Hg_2^{2+}}$$

10 Como pode ser facilmente visto, o potencial E depende exclusivamente da concentração do sal de mercúrio não prontamente solúvel. Se a concentração de ânion, isto é, a concentração de contraíon, é mantida constante também E permanece constante. Isto pode ser conseguido escolhendo uma concentração de ânion muito elevada.

15 O eletrodo de calomelano consiste no mercúrio, o próprio eletrodo, coberto com sólido Hg_2Cl_2 e imerso em uma solução de KCl saturada (concentração elevada de íons Cl^-). A ponte de sal é usada para medidas exatas a fim de suprimir potenciais de difusão. As tabelas contendo valores
20 determinados por tal ajuste devem ser sempre tabeladas contra este ponto de referência (eletrodo calomelano).

Assim o eletrodo de calomelano como um segundo tipo de eletrodo é altamente apropriado como um eletrodo de referência para medidas potenciais. O eletrodo de
25 calomelano é também escolhido como eletrodo de referência na presente invenção.

O ajuste esboçado acima pode agora ser usado para escolher materiais apropriados que são menos nobres do que calomel, isto é seu potencial de referência na faixa de 0,3
30 a 2,5 eV, preferivelmente 0,35 a 2,2 eV, mais

preferivelmente 0,4 a 1,8 eV, mais preferivelmente 0,45 a 1,4 eV, mais preferivelmente 0,48 a 1,2 eV, mais preferivelmente 0,50 a 1,0 eV, mais preferivelmente 0,50 a 0,9 eV, mais preferivelmente 0,50 a 0,80 eV e particularmente preferivelmente 0,50 a 0,70 eV (dados como valores absolutos, isto é sem um sinal algébrico) em comparação com o eletrodo calomelano.

Particularmente preferido é o suporte interno que consiste em uma liga contendo magnésio, cálcio, manganês, ferro, zinco, silício, ítrio, zircônio e/ou gadolínio, e mais preferivelmente magnésio, cálcio, manganês, ferro, zinco, silício, ítrio, zircônio ou gadolínio contam para a porcentagem maior de peso, indicado como % por peso, nesta liga.

A fim de evitar que o suporte de metal se dissolva muito rapidamente e desintegre em fragmentos que podem ser eliminados da circulação sanguínea e causam um infarto de coração o suporte interno biorreabsorvível de metal, sal de metal, óxido de metal e/ou liga metálica são embutidos em um revestimento polimérico cobrindo as estruturas de stent ou, como já mencionado, o corpo de stent cilíndrico completo.

De acordo com a invenção o revestimento polimérico é realizado de tal maneira que o suporte de metal interno pode se dissolver dentro do revestimento e os íons de metal podem passar fora do revestimento no tecido circunvizinho. Assim o revestimento polimérico é poroso, ou fornecido com canaletas ou aberturas e realizado de tal maneira que os íons (ânions assim como cátions) podem passar.

De acordo com a invenção o revestimento polimérico

pode ser fornecido na forma de uma membrana permeável a íon ou pode ter nano- a micro-poros que permitem a permeação de água assim como a passagem de íons.

Tais revestimentos, porosos ou fornecidos com canais ou aberturas, podem ser obtidos aplicando um revestimento polimérico no stent que conduz a uma camada polimérica permeável, ou tornando o revestimento polimérico permeável após a aplicação. O termo "permeável" significará que um revestimento polimérico é poroso ou tem canais, poros ou aberturas que permitem a entrada de água e o escape de íons.

Tais revestimentos podem ser obtidos através de polímeros que conduzem a um revestimento poroso na superfície de stent por eles mesmos, ou através de uma solução de oligômeros e/ou polímeros que é aplicada na superfície stent e em que os oligômeros e/ou polímeros sofrem uma reticulação adicional (por exemplo, por glutaraldeído ou outros dialdeídos) após a aplicação e os oligômeros e polímeros não reticulados são então lavados do revestimento por um solvente preferivelmente ou pelo uso de uma substância autopolimerizável, tal como ácidos graxos insaturados e derivados de ácidos graxos insaturados, em que as substâncias não polimerizadas são preferivelmente lavadas da superfície de stent por um solvente. Opções adicionais para gerar um revestimento polimérico permeável no stent é a aplicação de um revestimento polimérico comparativamente inflexível ou rígido, respectivamente frágil que estoura ao dilatar o stent e formar rachaduras e assim tornar permeável preferivelmente após inflar o stent. Além disso, umas ou mais substâncias podem ser adicionadas à solução de revestimento polimérico que pode ser lavada

após aplicar o revestimento no stent e deixar uma estrutura permeável. É preferido aqui a adição de sais na forma de pó, partículas ou também na forma dissolvida. O revestimento polimérico tendo formado os sais pode ser lavado do revestimento polimérico preferivelmente por água e deixar uma estrutura porosa. Naturalmente os sais não têm que ser lavados antes de implantar o stent. O stent com um revestimento polimérico junto com todos os sais farmacologicamente aceitáveis incluídos pode também ser implantado em uma forma não ainda permeável e os sais são então naturalmente lavados através da circulação sanguínea visto que um revestimento permeável é obtido somente depois do implante quando os sais fisiologicamente aceitáveis, tais como NaCl, NaBr, NaI, NaSO₄, KCl, NaHCO₃ ou outros sais fisiologicamente aceitáveis conhecidos à pessoa hábil na técnica são lavados do revestimento polimérico.

Finalmente, há também a opção de gerar um revestimento polimérico não permeável no stent que é então tornado permeável através de métodos químicos, mecânicos, óticos ou outros. Por exemplo, o uso de bases ou ácidos pode tornar o revestimento polimérico permeável, assim como o uso de lasers ou de outros métodos de polimento mecânico, tais como métodos de polimento químico ou jato de areia. Tais métodos são conhecidos à pessoa hábil na técnica e naturalmente têm que ser ajustados ao respectivo revestimento, sua espessura e dureza e aos polímeros usados.

Por esta modalidade assegura-se que pelo menos no começo um suporte interno contendo metal é fornecido que pode exercer força de espalhamento suficiente ao vaso para manter aberto e para evitar um retrocesso espontâneo, isto

é um colapso espontâneo do vaso após dilatação por causa de músculos vasculares danificados ou relaxados. Já que um vaso pode retomar sua elasticidade e resiliência após um determinado tempo um stent como um implante permanente, isto é, como nenhum ou único implante lentamente biodegradável, não é necessário manter o vaso permanentemente aberto.

Além disso, há o problema de reestenose ou estenose no stent em stents não biodegradáveis, visto que o vaso é constringido ou fechado dentro do stent através do supercrescimento do stent com células de músculo liso. Ainda há o problema para colocar outro stent em uma seção onde um stent não biodegradável já foi implantado.

Além disso, há o perigo de trombose tardia ao usar stents liberadores de substância feitos dos materiais não biodegradáveis conhecidos que podem conduzir espontâneamente frequentemente mesmo depois de um ano a uma oclusão aguda. Estes resultados preocupantes foram tornados públicos no verão de 2006. A superfície de stent que não é ainda integrada por causa das ações citostáticas do agente ativo foi identificada como a causa das trombooses tardias massivamente ocorrendo após este tempo. O benefício que ocorre após o uso de stents liberadores de substância foi e é ainda severamente questionado.

Estas desvantagens são também evitadas pelo stent de acordo com a invenção enquanto se dissolve completamente em uma maneira controlada após um determinado tempo. O envoltório polimérico de acordo com a invenção permite a degradação biológica do suporte interno de metal sem o perigo de fragmentos sendo destacados já que o envoltório

polimérico cobre o suporte interno inteiramente de tal maneira que fragmentos maiores ou também menores não podem permear através do revestimento polimérico. Em contraste a permeação de íons e sais é possível que são formados do
5 suporte de metal sob condições fisiológicas.

Tais íons de metal, bem como seus contraíons podem permear através do revestimento polimérico, respectivamente escapar através dos nano aos microporos.

Em uma modalidade particularmente preferida da
10 presente invenção o suporte interno de metal ou contendo metal é degradado mais rapidamente sob condições fisiológicas do que o envoltório polimérico externo de modo que o envoltório polimérico poroso crescido na parede vascular permaneça lá por um determinado tempo, mas
15 entretanto seja flexível, não exerça mais uma pressão significativa na parede vascular e mesmo se ajuste proximamente ao formato de vaso novo. Então também este envoltório polimérico é biodegradado de modo que após 2 a 12 meses o stent biodegradável é completamente dissolvido.
20 Assim é de acordo com a invenção que o revestimento polimérico dissolve mais lento de que a estrutura interna de metal e permite a permeação de sais e íons de modo que a estrutura interna possa se dissolver e os sais e íons possam ser reabsorvidos do tecido em volta. Nesta
25 modalidade particularmente preferida da presente invenção o stent revestido é desenhado de tal maneira que o stent cresceu no tecido antes que o revestimento biorreabsorvível começasse a dissolver. A dissolução do suporte de stent interno pode ocorrer antes do stent crescer no tecido
30 vascular visto que é preferido que o crescimento interno e

a dissolução do suporte de stent interno substancialmente ocorram concomitante. No contrário, a velocidade de dissolução do suporte de stent interno em comparação ao revestimento aplicado ao mesmo é essencial na modalidade particularmente preferida. Preferencialmente o revestimento polimérico deve ser dissolvido até no máximo 15% por peso, mais preferivelmente até 10% por peso e particularmente preferivelmente até 5% por peso quando o corpo de stent interno se dissolveu completamente. O termo "revestimento polimérico" refere-se somente aos componentes formando o revestimento polimérico e não aos componentes do revestimento que não são ligados em uma forma polimérica, tais como partículas de sal que serão lavadas do revestimento através da circulação sanguínea. Em outras palavras, a velocidade de dissolução do suporte de stent interno em comparação ao revestimento polimérico atingirá pelo menos 10:1, preferivelmente 20:1, mais preferivelmente 30:1, ainda mais preferivelmente 40:1 e particularmente preferivelmente 50:1. A razão 20:1 aqui significa que pelo menos 20% por peso do suporte de stent interno se dissolveu e foi liberado através do revestimento polimérico quando no máximo 1% por peso do revestimento polimérico é dissolvido ou foi biodegradado.

Uma maneira de determinar a cinética de dissolução de um stent de metal não revestido de acordo com a invenção consiste em colocar o stent em um tubo entre duas membranas porosas ou placas de filtro e fluir na solução salina fisiológica, tampão de PBS (tampão de fosfato com 14,24 g de NaH_2PO_4 , 2,72 g de K_2HPO_4 e 9 g de NaCl ; pH 7,4; T = 37°C) ou soro sanguíneo através do tubo, preferivelmente com uma

velocidade similar como a circulação sanguínea nos vasos do corpo humano.

A velocidade de dissolução do revestimento polimérico pode ser determinada aplicando o revestimento polimérico em um stent não biorreabsorvível, por exemplo, um stent de aço inoxidável, e colocar do mesmo modo entre dois diafragmas em um tubo através do qual a solução salina fisiológica, tampão de PBS ou soro sanguíneo é conduzido.

A dissolução do stent pode ser observada óticamente e adicionalmente ser quantificada por peso medido.

Em outra modalidade de acordo com a invenção o revestimento polimérico exhibe orifícios, aberturas e/ou canais que permitem a permeação de sais ou íons, mas não são tão grandes que os fragmentos do suporte de metal interno podem passar completamente.

Estes orifícios, aberturas e/ou canais são preferivelmente orientados perpendiculares ao eixo central das estruturas de stent individuais e além disso, são preferencialmente não dispostos nas extremidades das estruturas de stent. Estes orifícios, aberturas e/ou canais podem ser aplicados mecanicamente, quimicamente, termicamente ou óticamente ao polímero, por exemplo, por tratamento mecânico, tal como jato de areia, por métodos químicos, tais como gravação por ácido ou oxidação, por métodos mecânicos-químicos como métodos de polimento, por métodos térmicos, tais como fusão ou marcação, ou por métodos óticos, tais como tratamento de laser.

Em outra modalidade particularmente preferida os orifícios, aberturas e/ou canais são preenchidos com um agente farmacologicamente ativo. Os agentes ativos

apropriados são listados mais abaixo. O(s) agente(s) ativo(s) a ser aplicado(s) nos orifícios, aberturas e/ou canais podem ser misturados com um carreador farmacologicamente aceitável tal como um sal, um meio de contraste, um agente de volume, um oligômero, compostos orgânicos, tais como aminoácidos, vitaminas, carboidratos, ácidos graxos, óleos, gorduras, ceras, proteínas, peptídeos, nucleotídeos ou um solvente.

Por exemplo, lactose, amido, amido carboximetil de sódio, sorbitol, sacarose, estearato de magnésio, fosfato dicálcio, sulfato de cálcio, talco, manitol, álcool etílico, álcoois de polivinila, pirrolidonas de polivinila, gelatina, açúcares de ocorrência natural, gomas sintéticas bem como de ocorrência natural, tais como goma acácia ou goma guar, alginato de sódio, benzoato de sódio, acetato de sódio, glicerídeos, miristatos, tal como miristato de isopropila, palmitato, citratos de tributila e trietila e seus derivados de acetila, ftalatos, tais como ftalato de dimetila ou ftalato de dibutila, éster benzil de ácido benzóico, triacetina, 2-pirrolidona, ácido bórico, silicatos de alumínio magnésio, goma de alfarroba de ocorrência natural, goma karaya, guar, tragacanto, ágar, carragenanos, celulose, derivados de celulose, tais como metil celulose, carboximetil celulose de sódio, hidróxipropil metil celulose, celulose microcristalina, bem como alginatos, aluminas e bentonitas, polietileno glicol e também ceras, tais como cera de abelha, cera de carnaúba, cera de candelila e semelhantes podem ser usados como um carreador farmacologicamente aceitável.

Os carreadores adicionais podem ser vitaminas, tais

como vitamina A, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D, vitamina H, vitamina K, vitamina E, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B6, vitamina B12, tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina e ácido fólico.

5 Carreadores apropriados adicionais são heparina, sulfato de heparano, quitosano, quitina, sulfato de condroitina, colágeno, fibrina, xantonas, flavonóides, terpenóides, celulose, raíon, peptídeos com 50 a 500 aminoácidos, nucleotídeos com 20 a 300 pares de base, bem
10 como sacarídeos com 20 a 400 monômeros de açúcar, ácidos graxos, ésteres de ácido graxo, derivados de ácido graxo, éteres, lipídios, lipóides, glicerídeos, triglicerídeos, éster de glicol, éster de glicerina, e óleos, tais como
15 óleo de linhaça, óleo de semente 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, óleo de germe de trigo, óleo de falso cártamo, óleo de semente de uva, óleo de onagra, óleo de borragem, óleo de cominho preto,
20 óleo de algas, óleo de peixe, óleo de fígado de bacalhau e/ou misturas dos óleos acima mencionados.

Os aminoácidos apropriados são glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, fenilalanina, tirosina, triptofano, lisina, arginina, histidina, aspartato, glutamato, asparagina, glutamina, cisteína,
25 metionina, prolina, 4-hidróxiprolina, N,N,N-trimetillisina, 3-metilhistidina, 5-hidróxilisina, O-fosfoserina, γ -carboxiglutamato, ϵ -N-acetillisina, ω -N-metilarginina, citrolina, ornitina.

Além disso, os seguintes ácidos graxos e ésteres dos
30 seguintes ácidos graxos são carreadores apropriados: ácido

eicosapentaenóico (EPA), ácido timnodônico, ácido docosahexaenóico (DHA), ácido α -linolênico, ácido γ -linolênico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido petroselinico, ácido oléico, ácido vaccênico, ácido gadoleínico, ácido gondoínico, ácido erucínico, ácido nervônico, ácido elaidínico, ácido t-vaccênico, ácido linoléico, ácido γ -linolênico, ácido dihomogamma-linolênico, ácido araquidônico, ácido α -linolênico, ácido estearidônico, DPA, ácido meádico, ácido estelaheptaênico, ácido taxólico, ácido pinolênico, ácido esciadônico, ácido tarirínico, ácido santalbínico ou ximenínico, ácido estearolínico, ácido 6,9-octadecenínico, ácido pirulínico, ácido crepenínico, ácido heisterínico, ETYA, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquínico, ácido behênico e ácido lignocérico, bem como derivados e misturas de ácidos graxos acima mencionados.

Particularmente preferido, entretanto, é dissolver pelo menos um agente anti-inflamatório, citostático, citotóxico, antiproliferativo, antimicrotúbulo, antiangiogênico, antirestenótico (anti-reestenose), antifúngica, antineoplásico, antimigrativo, atrombogênico e/ou antitrombogênico em um solvente e aplicá-lo como um agente ativo substancialmente puro nos orifícios, aberturas e/ou canais no revestimento polimérico, o que pode ser conseguido através de um método esguincho ou pipetagem. Após evaporação do solvente o agente ativo permanece dentro dos orifícios, aberturas e/ou canais.

Os solventes orgânicos comuns, tais como dimetil sulfóxido, éter tal como dioxano, tetrahydrofurano (THF),

éter de petróleo, dietiléter, éter terc-butílico metil, cetonas, tais como acetona, butanona ou pentanona, álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, iso-propanol, ácidos carbônicos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, amidas, tais como dimetilformamida (DFA) ou dimetilacetamida, solventes aromáticos, tais como tolueno, benzeno, xileno, solventes de hidrocarboneto puro, tais como pentano, hexano, ciclohexano, solventes halogenizados tais como clorofórmio, cloreto de metileno, tetracloreto de carbono bem como ésteres de ácido carbônico, tais como éster de metil ácido acético e etil ácido acético, bem como água serve como solvente, dependendo da solubilidade do agente ativo.

Além disso, é particularmente preferido adicionar o agente ativo a um meio de contraste ou meio de contraste análogo e aplicá-lo nesta forma nos orifícios, aberturas e/ou canais.

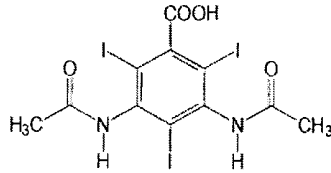
Como meios de contraste ou meios de contraste análogos meios de contraste radiográficos comuns (meios de contraste positivos bem como negativos) podem ser usados, como aqueles geralmente utilizados para métodos de captação de imagem (artrografia, radiografia, tomografia computadorizada (TC), tomografia de rotação nuclear, tomografia de ressonância magnética (TRM).

Os meios de contraste e/ou meios de contraste análogos contêm geralmente bário, iodo, manganês, ferro, lantânio, cério, praseodímio, neodímio, samárii, európio, gadolínio, térbio, disprósio, hólmio, érbio, túlio, itérbio e/ou lutécio preferivelmente como íons na forma ligada e/ou complexa, em que os meios de contraste contendo iodo são

preferidos.

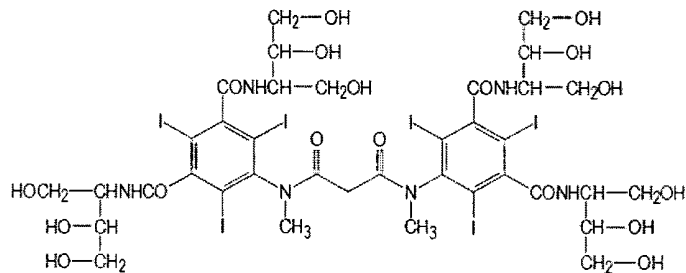
Os seguintes exemplos podem ser nomeados como meios de contraste contendo iodo:

5



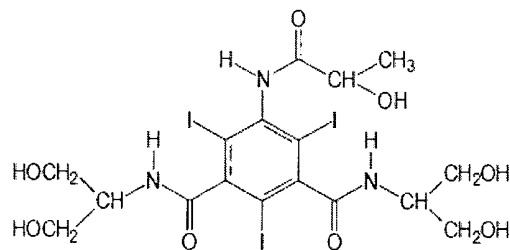
Ácido amidotrizóico

10



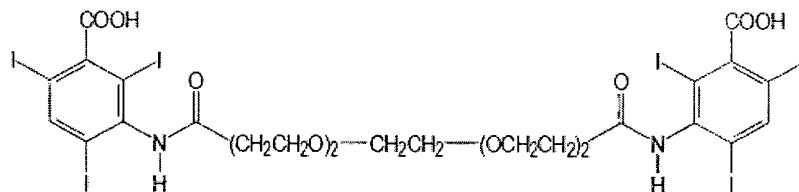
Iotrolana

15



Iopamidol

20



Ácido iodoxâmico

Um exemplo adicional é Iodo Lipiodol[®], um Oleum
 25 papaveris iodado, um óleo de papoula. A substância
 progenitora de meios de contraste iodados, amidotrizoato na
 forma de sais de sódio e meglumina, está disponível
 comercialmente sob os nomes comerciais Gastrografin[®] e
 Gastrolux[®] (Alemanha, Suíça).

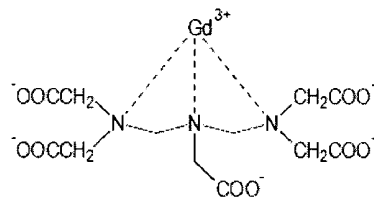
30 Também partículas de óxido de ferro

superparamagnéticas ou contendo gadolínio, bem como partículas de ferro ferrimagnéticas ou ferromagnéticas, tais como nanopartículas são preferidas.

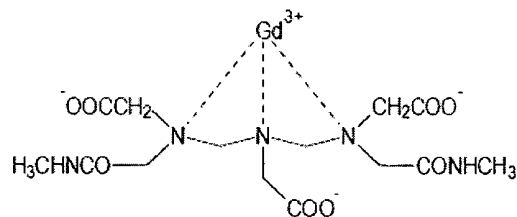
Outra classe de meios de contraste preferidos são meios de contraste paramagnéticos contendo geralmente um lantanóide.

Entre as substâncias paramagnéticas com elétrons desemparelhados são, por exemplo, gadolínio (Gd^{3+}), tendo sete elétrons desemparelhados no total. Além disso, pertencendo a este grupo európio (Eu^{2+} , Eu^{3+}), disprósio (Dy^{3+}) e hólmio (Ho^{3+}). Estes lantanóides podem também ser usados em uma forma quelada utilizando, por exemplo, hemoglobina, clorofila, ácidos de poliaza, ácidos policarbônicos e particularmente EDTA, DTPA, DMSA, DMPS e DOTA como quelantes.

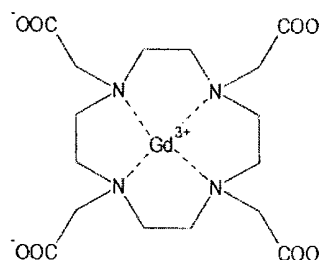
Os exemplos para meios de contraste contendo gadolínio são ácido pentaacético de dietilenotriamina e gadolínio.



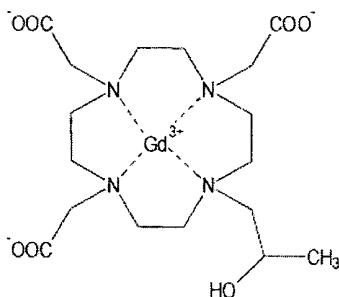
Ácido gadopentético (Gd-DTPA)



Gadodiamida



Gadoterato de meglumina



Gadoteridol

5

Para aumentar a transferência de agente ativo os chamados mediadores de transporte podem ser usados preferencialmente os quais, entretanto, podem também ser o

10 próprio agente ativo. De interesse especial como mediadores de transporte são os compostos químicos moleculares pequenos que aceleram ou facilitam a captação de agentes ativos na parede vascular de modo que o agente ativo ou

15 combinação presente de agentes ativos possa ser transferido em uma maneira controlada e na dosagem fornecida durante o contato de curto prazo. Tais propriedades são encontradas em substâncias interagindo diretamente com a camada dupla

lipídica da membrana celular ou com receptores na membrana

20 celular, ou entrando no citosol através das proteínas de transporte de membrana atuando como carreadores ou canais (bombas de íon) onde mudam o potencial de membrana e assim a permeabilidade de membrana das células. A captação de um

agente ativo nas células é assim facilitada,

25 respectivamente acelerada.

A tais compostos úteis pertencem, por exemplo, vasodilatadores, tais como bradicinina, calidina, histamina ou NOS-sintase que liberam NO vasodilatatório de L-arginina, substâncias de origem herbal, tais como extrato de ginkgo

30 biloba, DMSO, xantonas, flavonóides, terpenóides, tinturas

herbais e animais, corantes de alimento, Substâncias de liberação de NO, tais como pentaeritritiltetranitrato (PETN). Os meios de contraste e meio de contraste análogo acima mencionados pertencem também a esta categoria.

5 Os orifícios, aberturas e/ou canais são preenchidos com um agente ativo ou uma composição de agentes ativos de tal maneira que o conteúdo é dissolvido relativamente rapidamente e liberado, assim descobrindo ou abrindo os orifícios, aberturas e/ou canais diretamente após o
10 implante de stent. O agente ativo dentro dos orifícios, aberturas e/ou canais é liberado muito rapidamente de modo que pode ser caracterizado como uma liberação rápida, isto é uma liberação rápida que leva preferivelmente algumas horas até 2 dias.

15 O problema de reestenose, respectivamente o crescimento interno direcionado de stent na parede vascular pode assim ser controlado através de uma liberação inicial de um agente ativo.

Esta liberação rápida de agente ativo pode ainda ser
20 combinada com uma liberação lenta de agente ativo visto que este pode ser o mesmo ou outro agente ativo. Este agente ativo é aplicado no revestimento polimérico de modo que o revestimento polimérico também atua como um carreador.

Preferivelmente, uma dosagem citostática de um agente
25 anti-inflamatório, citostático, citotóxico, antiproliferativo, antimicrotúbulo, antiangiogênico, antirestenótico (anti-reestenose), antifúngica, antineoplásico, antimigrativo, atrombogênico e/ou antitrombogênico está contida no revestimento polimérico.
30 Este agente ativo é então liberado em uma medida

correspondendo à biodegradação do revestimento polimérico.

Assim o stent biorreabsorvível de acordo com a invenção permite adicionalmente a opção de uma liberação de um agente ativo, e especialmente a combinação de uma liberação rápida e lenta de agente ativo. Adicionalmente, os agentes ativos que agem contra a adesão plaquetária respectivamente a formação de trombo podem ser usados em uma maneira direcionada envolvendo o corpo de stent no lado luminal. Tais opções permitem uma liberação direcionada de um agente ativo ou uma combinação de agentes ativos que é especificamente adaptada ao ambiente vizinho. Os agentes ativos podem ser usados no mesmo stent em uma maneira direcionada e independentemente uma da outra.

Assim o stent de acordo com a invenção oferece um número de vantagens decisivas em relação às modalidades conhecidas. Primeiramente, o envoltório polimérico impede a desintegração e estouro do suporte de metal que pode conduzir as consequências sérias. Nas modalidades particularmente preferidas a biodegradação mais rápida do suporte de metal ou contendo metal interno em comparação com o revestimento polimérico assegura que o suporte interno se dissolva primeiro e seus produtos de dissolução sejam liberados em uma maneira controlada e reabsorvidos pelo tecido. Quando o vaso pode reestabelecer seu suporte apropriada o suporte interno já está no estado de dissolução. Após a dissolução da estrutura interna o envoltório externo polimérico é também biodegradado.

Por causa da estrutura do envoltório externo polimérico com orifícios, aberturas, canais e/ou poros um sistema é adicionalmente obtido que combine uma liberação

rápida e lenta de agente ativo ou de uma combinação de agentes ativos em uma maneira direcionada.

Os orifícios, aberturas, canais e/ou poros podem ser preenchidos com um agente ativo ou uma composição contendo um agente ativo em uma maneira direcionada e o agente ativo pode ser liberado rapidamente destas cavidades, ou a superfície inteira ou uma parte da superfície do envoltório polimérico externo é revestida com um agente ativo ou uma composição contendo um agente ativo. Aqui, qualquer modalidade pode ser concebida e realizada.

Além disso, há a opção de embeber um ou também mais agentes ativos na camada biodegradável polimérica que será então liberada lentamente no mesmo grau que o envoltório externo polimérico é dissolvido, isto é biodegradado.

O sistema é muito flexível, oferece as vantagens de um stent de eluição de fármaco convencional e adicionalmente combina um tratamento rápido com um agente ativo com uma terapia em longo prazo local e além disso é completamente biodegradável de modo que após um determinado tempo nenhum corpo estranho está presente no corpo do paciente. Por exemplo, o problema de reestenose de stent tardia que preocupa atualmente especialistas pode assim ser evitado a 100%.

Por exemplo, o stent reabsorvível de acordo com a invenção pode consistir pelo menos 30% por peso, preferivelmente pelo menos 40% por peso, mais preferivelmente pelo menos 50% por peso, mais preferivelmente pelo menos 60% por peso, mais preferivelmente pelo menos 70% por peso, mais preferivelmente pelo menos 80% por peso e particularmente

preferivelmente pelo menos 90% por peso do zinco, cálcio, manganês ou ferro de metal.

Prefere-se ainda que o implante de acordo com a invenção adicionalmente exiba 0 a 60% por peso, preferivelmente 0,01 a 59% por peso, mais preferivelmente 0,1 a 59%, ainda mais preferivelmente 0,1 a e 58% por peso de cálcio. Particularmente preferido, a massa de cálcio está na faixa de 1,5 a 50% por peso, 2,0 a 40% por peso, 2,5 a 30% por peso, 3,0 a 20 por peso e particularmente 3,5 a 10% preferivelmente por peso.

Em vez de cálcio ou uma combinação com cálcio o implante de acordo com a invenção pode conter 0 a 80% por peso, preferivelmente 0,01 a 70% por peso, mais preferivelmente 0,1 a 60% por peso, mais preferivelmente 1 a 50% por peso de magnésio. Preferivelmente, a massa de magnésio está na faixa de 0,1 a 80% por peso, 5,0 a 70% por peso, 7,5 a 60% por peso, 10,0 a 50% por peso e particularmente preferivelmente na faixa de 20 a 40% por peso.

Além do zinco e/ou ferro e opcionalmente cálcio e/ou magnésio, um stent inventivo pode ainda conter pelo menos um metal selecionado do grupo compreendendo lítio, sódio, magnésio, alumínio, potássio, cálcio, escândio, titânio, vanádio, cromo, manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre, zinco, gálio, silício, ítrio, zircônio, nióbio, molibdênio, tecnécio, rutênio, ródio, paládio, prata, índio, estanho, lantânio, cério, praseodímio, neodímio, promécio, samário, európio, gadolínio, térbio, disprósio, hólmio, érbio, túlio, itérbio, lutécio, tântalo, tungstênio, rênio, platina, ouro, chumbo e/ou pelo menos um sal de metal com um cátion

selecionado do grupo compreendendo Li^+ , Na^+ , Mg^{2+} , K^+ , Ca^{2+} , Sc^{3+} , Ti^{2+} , Ti^{4+} , V^{2+} , V^{3+} , V^{4+} , V^{5+} , Cr^{2+} , Cr^{3+} , Cr^{4+} , Cr^{6+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mn^{4+} , Mn^{5+} , Mn^{6+} , Mn^{7+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Ni^{2+} , Cu^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ga^+ , Ga^{3+} , Al^{3+} , Si^{4+} , Y^{3+} , Zr^{2+} , Zr^{4+} , Nb^{2+} , Nb^{4+} , Nb^{5+} , Mo^{4+} , Mo^{6+} , Tc^{2+} , Tc^{3+} , Tc^{4+} , Tc^{5+} , Tc^{6+} , Tc^{7+} , Ru^{3+} , Ru^{4+} , Ru^{5+} , Ru^{6+} , Ru^{7+} , Ru^{8+} , Rh^{3+} , Rh^{4+} , Pd^{2+} , Pd^{3+} , Ag^+ , In^+ , In^{3+} , Ta^{4+} , Ta^{5+} , W^{4+} , W^{6+} , Pt^{2+} , Pt^{3+} , Pt^{4+} , Pt^{5+} , Pt^{6+} , Au^+ , Au^{3+} , Au^{5+} , Sn^{2+} , Sn^{4+} , Pb^{2+} , Pb^{4+} , La^{3+} , Ce^{3+} , Ce^{4+} , Gd^{3+} , Nd^{3+} , Pr^{3+} , Tb^{3+} , Pr^{3+} , Pm^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{2+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} . Além

10 dos metais e sais de metal acima mencionados que juntos estão presentes na quantidade de menos do que 5% por peso de quantidades pequenas de não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio e/ou hidrogênio podem estar presentes.

Particularmente a presença de ítrio em quantidades de

15 0,01 a 10% por peso, preferivelmente de 0,1 a 9% por peso, mais preferivelmente 0,5 a 8% por peso, mais preferivelmente 1,0 a 7,0% por peso, mais preferivelmente 2,0 a 6,0% por peso e particularmente preferivelmente 3,0 a 5,0% por peso podem ser vantajosas.

20 Uma composição preferida de um implante inventivo compreende por exemplo:

50% (peso/peso) - 90% (peso/peso) de zinco

0,0% (peso/peso) - 50% (peso/peso) de magnésio

0,0% (peso/peso) - 50% (peso/peso) de cálcio

25 0,0% (peso/peso) - 10% (peso/peso) de ítrio

0,0% (peso/peso) - 10% (peso/peso) de terrosos raros

0,0% (peso/peso) - 5% (peso/peso) de outros metais, sais de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.

30

O carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio ou outros não metais ou semimetais podem estar presentes na forma de ânions e/ou polímeros.

Composições preferidas adicionais são:

<p>55% (peso/peso) - 100% (peso/peso) de zinco 0,1% (peso/peso) - 40% (peso/peso) de magnésio 0,1% (peso/peso) - 40% (peso/peso) de cálcio 0,01% (peso/peso) - 9% (peso/peso) de ítrio 0,01% (peso/peso) - 7% (peso/peso) de terrosos raros 0,01% (peso/peso) - 4% (peso/peso) de outros metais, sais de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.</p>
<p>75% (peso/peso) - 95% (peso/peso) de zinco 0,01% (peso/peso) - 15% (peso/peso) de magnésio 0,01% (peso/peso) - 15% (peso/peso) de cálcio 0,01% (peso/peso) - 6% (peso/peso) de ítrio 0,01% (peso/peso) - 3% (peso/peso) de terrosos raros 0,01% (peso/peso) - 2% (peso/peso) de outros metais, sais de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.</p>
<p>41% (peso/peso) - 91% (peso/peso) de zinco 7,0 % (peso/peso) - 55% (peso/peso) de magnésio 0,00% (peso/peso) - 10% (peso/peso) de cálcio 0,00% (peso/peso) - 6% (peso/peso) de ítrio 0,01% (peso/peso) - 2% (peso/peso) de terrosos raros, outros metais, sais de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.</p>
<p>30% (peso/peso) - 93% (peso/peso) de zinco 0,00% (peso/peso) - 10% (peso/peso) de magnésio 2,0 % (peso/peso) - 69% (peso/peso) de cálcio</p>

0,00% (peso/peso) - 6% (peso/peso) de ítrio
 0,01% (peso/peso) - 2% (peso/peso) de terrosos raros,
 outros metais, sais de metal, não metais, carbono,
 enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.

55% (peso/peso) - 100% (peso/peso) de ferro
 0,1% (peso/peso) - 40% (peso/peso) de magnésio
 0,1% (peso/peso) - 40% (peso/peso) de cálcio
 0,01% (peso/peso) - 9% (peso/peso) de ítrio
 0,01% (peso/peso) - 7% (peso/peso) de terrosos raros
 0,01% (peso/peso) - 4% (peso/peso) de outros metais, sais
 de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio,
 oxigênio, hidrogênio.

55% (peso/peso) - 100% (peso/peso) de ferro
 0,1% (peso/peso) - 40% (peso/peso) de zinco
 0,1% (peso/peso) - 40% (peso/peso) de cálcio
 0,01% (peso/peso) - 9% (peso/peso) de ítrio
 0,01% (peso/peso) - 7% (peso/peso) de terrosos raros
 0,01% (peso/peso) - 4% (peso/peso) de outros metais, sais
 de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio,
 oxigênio, hidrogênio.

55% (peso/peso) - 100% (peso/peso) de ferro
 0,1% (peso/peso) - 40% (peso/peso) de zinco
 0,1% (peso/peso) - 40% (peso/peso) de magnésio
 0,01% (peso/peso) - 9% (peso/peso) de ítrio
 0,01% (peso/peso) - 7% (peso/peso) de terrosos raros
 0,01% (peso/peso) - 4% (peso/peso) de outros metais, sais
 de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio,
 oxigênio, hidrogênio.

0,1% (peso/peso) - 30% (peso/peso) de ferro
 0,1% (peso/peso) - 30% (peso/peso) de zinco

<p>0,1% (peso/peso) - 30% (peso/peso) de cálcio</p> <p>0,1% (peso/peso) - 30% (peso/peso) de magnésio</p> <p>0,01% (peso/peso) - 10% (peso/peso) de ítrio</p> <p>0,01% (peso/peso) - 4% (peso/peso) de terrosos raros</p> <p>0,01% (peso/peso) - 4% (peso/peso) de outros metais, sais de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.</p>
<p>55,0% (peso/peso) - 75,0% (peso/peso) de magnésio</p> <p>10,0% (peso/peso) - 20,0% (peso/peso) de cálcio</p> <p>5,0% (peso/peso) - 15,0% (peso/peso) de ítrio</p> <p>5,0% (peso/peso) - 10,0% (peso/peso) de outros metais, sais de metal ou terrosos raros</p> <p>0,5% (peso/peso) - 10,0% (peso/peso) de não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.</p>
<p>20,0% (peso/peso) - 40,0% (peso/peso) de magnésio</p> <p>20,0% (peso/peso) - 40,0% (peso/peso) de cálcio</p> <p>20,0% (peso/peso) - 40,0% (peso/peso) de zinco</p> <p>0,0% (peso/peso) - 5,0% (peso/peso) de ítrio</p> <p>0,1% (peso/peso) - 5,0% (peso/peso) de outros metais, sais de metal ou terrosos raros</p> <p>0,1% (peso/peso) - 5,0% (peso/peso) de não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.</p>
<p>80% (peso/peso) - 95% (peso/peso) de magnésio</p> <p>0,0% (peso/peso) - 4% (peso/peso) de cálcio</p> <p>0,1% (peso/peso) - 4% (peso/peso) de ítrio</p> <p>0,0% (peso/peso) - 4% (peso/peso) de outros metais, sais de metal ou terrosos raros</p> <p>0,1% (peso/peso) - 4% (peso/peso) de não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.</p>

Para as composições listadas é evidente que a soma de

todos os componentes deve adicionar a 100,00% por peso.

O termo "outros metais" refere-se preferivelmente ao titânio, zircônio, nióbio, tântalo, silício, lítio, sódio, potássio e manganês, e "não metais" preferivelmente ao
5 carbono, nitrogênio e oxigênio.

O termo "reabsorvível" na presente invenção significa que o implante é lentamente dissolvido no organismo por um determinado tempo e em algum ponto somente seus produtos de degradação estão presentes no corpo em uma forma dissolvida.
10 Neste ponto os componentes ou fragmentos sólidos do implante não existem mais. Os produtos de degradação devem ser substancialmente inofensivos em termos fisiológicos e conduzem aos íons ou moléculas que ocorrem no organismo de qualquer maneira, ou podem ser degradados pelo organismo às
15 substâncias inofensivas, ou podem ser excretados.

Os metais que podem ser usados em combinação com zinco são preferivelmente os seguintes: lítio, sódio, magnésio, alumínio, potássio, cálcio, escândio, titânio, vanádio, cromo, manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre, zinco,
20 gálio, silício, ítrio, zircônio, nióbio, molibdênio, tecnécio, rutênio, ródio, paládio, prata, índio, chumbo, lantânio, cério, praseodímio, neodímio, promécio, samário, európio, gadolínio, térbio, disprósio, hólmio, érbio, túlio, itérbio, lutécio, tântalo, tungstênio, rênio, platina, ouro,
25 chumbo. Particularmente preferidos são magnésio, cálcio, ferro, ítrio. Adicionalmente preferidos são combinações de zinco com ou sem um dos metais acima mencionados junto com sais de metal. Tais combinações podem ser descritas como banhos de zinco fundido contendo sal de metal ou como ligas
30 de zinco contendo sal de metal. O teor de sais de metal

pode somente ser tão grande que uma flexibilidade suficiente do material é assegurada. A expansibilidade não deve ser significativamente comprometida. Os sais de metal apropriados são aqueles mencionados mais abaixo e particularmente sais de magnésio, cálcio, ferro e ítrio.

Melhor do que o uso de metais é, entretanto, o uso de ligas reabsorvíveis que, por exemplo, podem conter, por exemplo, os seguintes metais junto com zinco: lítio, sódio, magnésio, alumínio, potássio, cálcio, escândio, titânio, vanádio, cromo, manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre, zinco, gálio, silício, ítrio, zircônio, nióbio, molibdênio, tecnécio, rutênio, ródio, paládio, prata, índio, estanho, lantânio, cério, praseodímio, neodímio, promécio, samário, európio, gadolínio, térbio, disprósio, hólmio, érbio, túlio, itérbio, lutécio, tântalo, tungstênio, rênio, platina, ouro, chumbo. Tais metais são parcialmente incluídos somente em pequenas quantidades.

São preferidas as ligas de magnésio/zinco contendo zinco na faixa de 10 a 78% por peso, preferivelmente 25 a 68% por peso e particularmente preferivelmente 36 a 53% por peso. Prefere-se ainda que esta liga de magnésio/zinco contenha adicionalmente escândio, titânio, vanádio, ítrio, zircônio, nióbio, molibdênio, tecnécio, rutênio, ródio, paládio, prata ou índio, e particularmente ítrio em uma quantidade de 0,3 a 11, preferivelmente 0,7 a 10, mais preferivelmente 1,1 a 8,5 e particularmente preferivelmente 2 a 7% por peso.

Mais preferido são ligas contendo além de zinco principalmente cálcio, magnésio, ferro, chumbo, zinco ou lítio, junto com até 10% de peso de escândio, ítrio,

lantânio, cério, praseodímio, neodímio, promécio, samário, európio, gadolínio, térbio, disprósio, hólmio, érbio, túlio e/ou itérbio.

Além disso, os sais de metal dos metais acima mencionados são particularmente preferidos. Tais sais de metal contêm preferivelmente pelo menos um dos seguintes íons de metal: Li^+ , Be^{2+} , Na^+ , Mg^{2+} , K^+ , Ca^{2+} , Sc^{3+} , Ti^{2+} , Ti^{4+} , V^{2+} , V^{3+} , V^{4+} , V^{5+} , Cr^{2+} , Cr^{3+} , Cr^{4+} , Cr^{6+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mn^{4+} , Mn^{5+} , Mn^{6+} , Mn^{7+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Ni^{2+} , Cu^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ga^+ , Ga^{3+} , Al^{3+} , Si^{4+} , Y^{3+} , Zr^{2+} , Zr^{4+} , Nb^{2+} , Nb^{4+} , Nb^{5+} , Mo^{4+} , Mo^{6+} , Tc^{2+} , Tc^{3+} , Tc^{4+} , Tc^{5+} , Tc^{6+} , Tc^{7+} , Ru^{3+} , Ru^{4+} , Ru^{5+} , Ru^{6+} , Ru^{7+} , Ru^{8+} , Rh^{3+} , Rh^{4+} , Pd^{2+} , Pd^{3+} , Ag^+ , In^+ , In^{3+} , Ta^{4+} , Ta^{5+} , W^{4+} , W^{6+} , Pt^{2+} , Pt^{3+} , Pt^{4+} , Pt^{5+} , Pt^{6+} , Au^+ , Au^{3+} , Au^{5+} , Sn^{2+} , Sn^{4+} , Pb^{2+} , Pb^{4+} , La^{3+} , Ce^{3+} , Ce^{4+} , Gd^{3+} , Nd^{3+} , Pr^{3+} , Tb^{3+} , Pr^{3+} , Pm^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{2+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} .

Os ânions usados incluem halogênios, tais como F^- , Cl^- , Br^- , óxidos e hidróxidos tais como OH^- , O^{2-} , sulfatos, carbonatos, oxalatos, fosfatos, tais como HSO_4^- , SO_4^{2-} , HCO_3^- , CO_3^{2-} , HC_2O_4^- , $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$, H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , e especialmente carboxilatos, tais como HCOO^- , CH_3COO^- , $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}^-$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{COO}^-$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{COO}^-$, $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{COO}^-$, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{COO}^-$, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COO}^-$, $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{COO}^-$, $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{COO}^-$, PhCOO^- , $\text{PhCH}_2\text{COO}^-$.

Além disso, sais dos seguintes ácidos são preferidos: ácido sulfúrico, ácido sulfônico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido nitroso, ácido perclórico, ácido hidrobrômico, ácido clorídrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido glucônico, (ácido glicônico, ácido dextrônico), ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido tartrônico (ácido hidróximalônico, ácido hidróxipropanodióico), ácido

fumárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maléico, ácido malônico, ácido hidróximaleico, ácido pirúvico, ácido fenilacético, (o-, m-, p-) ácido toluico, ácido benzóico, ácido p-aminobenzóico, ácido p-hidróxibenzóico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido hidróxietanosulfônico, ácido etilenosulfônico, ácido p-toluenosulfônico, ácido naftilsulfônico, ácido naftilaminasulfônico, ácido sulfanílico, ácido canforsulfônico, ácido da china, ácido quínico, ácido o-metil-mandélico, ácido de hidrogênio-benzenosulfônico, metionina, triptofano, lisina, arginina, ácido pícrico (2,4,6-trinitrofenol), ácido adípico, ácido d-o-toliltartárico, ácido glutárico.

Além disso, os sais de aminoácidos contendo, por exemplo, um ou mais dos seguintes aminoácidos são preferivelmente: glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, fenilalanina, tirosina, triptofano, lisina, arginina, histidina, aspartato, glutamato, asparagina, glutamina, cisteína, metionina, prolina, 4-hidróxiprolina, N,N,N-trimetillisina, 3-metilhistidina, 5-hidróxilisina, O-fosfoserina, γ -carboxiglutamato, ϵ -N-acetillisina, ω -N-metilarginina, citrolina, ornitina. Normalmente, os aminoácidos tendo a L-configuração são usados. Em outra modalidade preferivelmente pelo menos alguns dos aminoácidos usados têm a D-configuração.

Outras substâncias reabsorvíveis preferidas para a preparação do implante são sais de metal, tais como cloreto de cálcio, sulfato de cálcio, fosfato de cálcio, citrato de cálcio, cloreto de zinco, sulfato de zinco, óxido de zinco,

citrato de zinco, sulfato de ferro, fosfato de ferro, cloreto de ferro, óxido de ferro, zinco, cloreto de magnésio, sulfato de magnésio, fosfato de magnésio ou citrato de magnésio. Tais sais de metal são preferivelmente
5 usados em quantidades de 0,01 a 12% por peso.

Outra modalidade preferida é a combinação de metal reabsorvível ou sal reabsorvível ou uma liga metálica reabsorvível junto com um polímero reabsorvível. Tal combinação pode significar que o implante foi produzido de
10 uma mistura contendo metal, liga metálica e/ou sal de metal junto com um polímero reabsorvível. Tal combinação pode significar que o implante foi produzido de uma mistura contendo metal, liga metálica e/ou sal de metal e um polímero biodegradável, ou que o implante é construído das
15 camadas diferentes, em que uma camada contém predominantemente ou exclusivamente o metal, sal de metal e/ou liga de metal, e outra ou diversas outras camadas consistem de um ou mais polímeros biorreabsorvíveis.

Os seguintes polímeros biodegradáveis são
20 particularmente apropriados para a produção do envoltório externo biorreabsorvível. Estes polímeros reabsorvíveis, entretanto, podem ser adicionados ao metal, sal de metal ou liga metálica contruindo a estrutura interna, em que a porcentagem de peso de polímeros orgânicos não deve exceder
25 50% de peso da estrutura interna total, preferivelmente ser menos de 40% por peso, mais preferivelmente menos de 30% por peso e particularmente preferivelmente menos de 20% por peso.

De acordo com a invenção, os seguintes polímeros podem
30 ser usados como polímeros reabsorvíveis ou biodegradáveis:

polidioxanona, policaprolactona, poligluconato, copolímero de óxido polietileno de ácido poli(láctico), celulose modificada, polihidróxibutirato, ácidos de poliamino, éster de polifosfato, polivalerolactona, poli- ϵ -decalactona, 5 ácido polilactônico, ácido poliglicólico, polilactidas, poliglicolidas, copolímeros das polilactidas e poliglicolidas, poli- ϵ -caprolactona, ácido polihidróxibutírico, polihidróxibutiratos, polihidróxivaleratos, polihidróxibutirato-co-valerato, 10 poli(1,4-dioxano-2,3-ona), poli(1,3-dioxano-2-ona), poli-para-dioxanona, polianidridos, anidridos de ácido polimaléico, metacrilatos de polihidróxi, fibrina, policianoacrilato, dimetilacrilatos de policaprolactona, ácido poli- β -maléico, acrilatos de butil policaprolactona, 15 polímeros multibloco de oligocaprolactonadióis e oligodioxanonadióis, polímeros multibloco de éster poliéter de PEG e poli(butileno tereftalatos), polipivotolactonas, carbonatos de trimetil ácido poliglicólico, glicolidas de policaprolactona, poli(γ -etil glutamato), poli(DTH- 20 iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol A-iminocarbonato), poliortoésteres, carbonato de trimetil de ácido poliglicólico, carbonatos de politrimetil, poliiminocarbonatos, poli(N-vinil)-pirrolidona, álcoois de polivinila, amidas de poliéster, poliésteres glicolizados, 25 polifosfoésteres, polifosfazenos, poli[p-carboxifenóxi]propano], ácido polihidróxi pentanóico, polianidridos, óxido de propileno de óxido de polietileno, poliuretanos macios, poliuretanos tendo resíduos de aminoácidos na cadeia principal, poliéterésteres tais como óxido de 30 polietileno, oxalatos de polialceno, poliortoésteres bem

como copolímeros dos mesmos, lipídios, carragenanos, fibrinogênio, amido, colágeno, polímeros a base de proteína, ácidos de poliamino, ácidos de poliamino sintéticos, zeína, polihidroxialcanoatos, ácido péctico, ácido actínico, sulfato de carboximetila, albumina, ácido hialurônico, quitosana e derivados dos mesmos, sulfatos de heparano e derivados do mesmo, heparinas, sulfato de condroitina, dextrano, β -ciclodextrinas, copolímeros com PEG e polipropileno glicol, goma arábica, guar, gelatina, colágeno N-hidróxisuccinimida, lipídios, fosfolipídios, ácido poliacrílico, poliacrilatos, metacrilato de polimetila, metacrilato de polibutila, poliacrilamida, poliacrilonitrilas, poliamidas, poliéteramidas, amina de polietileno, poliimidaz, policarbonatos, policarbouretanos, cetonas de polivinila, halogenidas de polivinila, halogenidas de polivinilideno, éteres de polivinila, poliisobutilenos, aromáticos de polivinila, ésteres de polivinila, pirrolidonas de polivinila, polioximetilenos, óxido de politetrametileno, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, uretanos de poliéter, uretanos de poliéter de silicone, poliuretanos de silicone, uretanos de policarbonato de silicone, elastômeros de poliolefina, gomas de EPDM, fluorossilicones, poliariléterétercetonas de quitosano carboximetil, poliéterétercetonas, tereftalato de polietileno, polivaleratos, carboximetilcelulose, celulose, raíon, triacetatos de raíon, nitratos de celulose, acetatos de celulose, celulose hidróxietila, butiratos de celulose, butiratos de acetato de celulose, copolímeros de acetato de etil vinila, polisulfonas, resinas epóxi, resinas ABS,

gomas EPDM, silicones, tais como polisiloxanos, polidimetilsiloxanos, halogênios e copolímeros de polivinila, éteres de celulose, triacetatos de celulose, quitosanos e copolímeros e/ou misturas dos polímeros acima
5 mencionados.

Particularmente os polímeros biodegradáveis preferidos são polidioxanona, policaprolactona, poligluconato, poliamidas, copolímero de óxido de polietileno de ácido poli(láctico), polissacarídeos, tais como ácido hialurônico,
10 quitosano, celulose regenerada, celulose modificada, metilcelulose hidróxipropila, colágeno, gelatina, polihidróxibutirato (PHBT) e copolímeros de polihidróxibutirato, polianidridos (PAN), polifosfoésteres, poliéster, ácidos de poliamino, ácido poliglicólico, poli-
15 ϵ -caprolactona, éster de polifosfato, poliortoésteres, poli-(L-lactida) (PLLA), poli(D,L-lactida) (PLA), poliglicolida (PGA), poli(L-lactida-co-D,L-lactida) (PLLA/PLA), poli(L-lactida-co-glicolida) (PLLA/PGA), poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLA/PGA), carbonato de
20 poli(glicolida-co-trimetileno) (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), fumarato de polipropileno, ácido de poli(etilglutamato-co-glutamínico), poli(terc-butilóxi-carbonilmetilglutamato), policaprolactona (PCL), policaprolactona-co-butilacrilato,
25 polifosfazeno, poli(D,L-lactida-co-caprolactona) (PLA/PCL), poli(glicolida-co-caprolactona) (PGA/PCL), anidrido de ácido maleínico e copolímeros do mesmo, ácidos poliamino, polidepsipeptídeos, anidrido-copolímeros de ácido maleínico, polifosfazenos, poliiminocarbonatos, poli[(97,5% carbonato de dimetiltrimetileno)-co-(2,5% carbonato de trimetileno)],
30

cianoacrilato, óxido de polietileno bem como copolímeros e misturas dos polímeros acima mencionados.

Ainda preferidos são ácidos graxos poli-insaturados reticulando através de autopolimerização, tal como ácido
5 eicosapentaenóico, ácido timnodônico, ácido docosahexaenóico, ácido arachidônico, ácido linoléico, ácido α -linolênico, ácido γ -linolênico bem como misturas dos ácidos graxos acima mencionados, e especialmente misturas de compostos insaturados puros. Os óleos, tais
10 como óleo de linhaça, óleo de semente 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, óleo de germe de trigo, óleo de falso cártamo, óleo de semente de uva, óleo de onagra, óleo de borragem, óleo de cominho
15 preto, óleo de algas, óleo de peixes, óleo de fígado de bacalhau também contêm uma quantidade elevada de ácidos graxos insaturados e assim pode ser usados também.

As substâncias preferidas adicionais para o revestimento polimérico são ácidos graxos omega-3- e omega-
20 6 bem como todas as substâncias que carregam pelo menos um resíduo de ácido graxo omega-3- e/ou omega-6. Tais substâncias são bem permitidas para autopolimerização.

A capacidade de cura, isto é a capacidade de autopolimerização, encontra-se na composição dos óleos,
25 também nomeada óleos de secagem, e é baseada no teor elevado de ácidos graxos essenciais, precisamente nas ligações duplas dos ácidos graxos insaturados. No ar os radicais são construídos através de oxigênio nos locais de ligação dupla das moléculas de ácido graxo que iniciam a
30 polimerização radical e propagam de modo que a reticulação

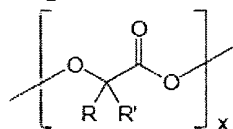
de ácidos graxos entre os mesmos, desse modo perde suas ligações duplas.

A autopolimerização também é nomeada autopolimerização e pode, por exemplo, ser iniciada através de 5 oxigênio, especialmente oxigênio do ar, ou outros formadores de radical. Outra opção consiste na iniciação da autopolimerização através da radiação eletromagnética, especialmente luz.

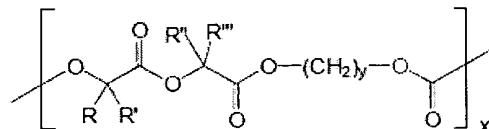
Polímeros reabsorvíveis preferidos adicionais são 10 metacrilatos de polimetila (PMMA), politetrafluoroetileno (PTFE), poliuretanos, cloretos de polivinila (PVC), polidimetilsiloxanos (PDMS), poliésteres, náilons e polilactidas e poliglicolidas.

Particularmente preferidos para a produção do 15 envoltório polimérico externo são poliésteres, polilactidas bem como copolímeros de dióis e ésteres ou dióis e lactidas. Por exemplo, etano-1,2-diol, propano-1,2-diol ou butano-1,2-diol podem ser usados como dióis.

Especialmente os poliésteres são usados para a camada 20 polimérica de acordo com a invenção. Do grupo de poliésteres tais polímeros são preferidos tendo a seguinte unidade repetitiva:



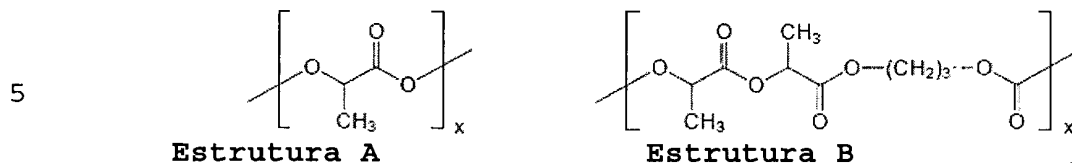
Estrutura A



Estrutura B

Nas unidades repetitivas descritas R, R', R'', e R''' 25 representam um resíduo de alquila de 1 a 5 átomos de carbono, especialmente metil, etil, propil, isopropil, n-butil, s-butil, t-butil, iso-butil, n-pentil ou ciclopentil e preferivelmente metil ou etil. Y representa um inteiro de 30

1 a 9 e X representa o grau de polimerização. Particularmente preferivelmente são os seguintes polímeros com as unidades repetitivas mostradas:



Estes polímeros reabsorvíveis são preparados com base de ácido láctico e glicólico. Basicamente o uso de polímeros reabsorvíveis é particularmente preferido na presente invenção. Os homopolímeros de ácido láctico (polilactidas) são usados na maior parte na produção de implantes médicos reabsorvíveis. Os copolímeros de ácido láctico e glicólico podem ser usados como matérias-primas na produção de cápsulas com um agente ativo para a liberação controlada de agentes ativos farmacêuticos.

Assim particularmente os polímeros com base de ácido láctico e glicólico e copolímeros (alternantes ou estáticos) e copolímeros bloco (por exemplo, copolímeros tribloco) de ambos ácidos são preferidos para uso de acordo com a invenção.

Representantes adicionais de polímeros reabsorvíveis serão aqueles polímeros biorreabsorvíveis nomeados resômeros® de Boehringer Ingelheim GmbH, especificamente poli(L-lactida)s com a fórmula geral $-(C_6H_8O_4)_n$ tal como L 210, L 210 S, L 207 S, L 209 S, as poli(L-lactida-co-D,L-lactida)s com a fórmula geral $-(C_6H_8O_4)_n$, tais como LR 706, LR 708, L 214 S, LR 704, os poli(L-lactida-co-trimetil carbonato)s com a fórmula geral $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_6O_3)_y]_n$, tais como LT 706, as poli(L-lactida-co-glicolida)s com a fórmula geral $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_4O_4)_y]_n$, tais como LG 824, LG

857, as poli(L-lactida-co-ε-caprolactona)s com a fórmula geral $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_6H_{10}O_2)_y]_n$ tal como LC 703, as poli(D,L-lactida-co-glicolida)s com 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, as poli(D,L-lactida)s com a fórmula geral $-(C_6H_8O_4)_n$, tais como R 202 S, R 202 H, R 203 S e R 203 H. O resômero[®] 203 S é aqui o sucessor do polímero particularmente preferido Resômero[®] R 203. Particularmente preferido é o uso de R203 e LT 706 em uma razão de peso de 70% a 30% de peso.

Será mencionado novamente que o objeto da presente invenção não é fornecer um stent biorreabsorvível ou fornecer uma liga metálica biorreabsorvível para um stent, mas a combinação de um suporte de stent biorreabsorvível com um revestimento biorreabsorvível polimérico que permite a entrada de água e o escape de íons, e nas modalidades particularmente preferidas o suporte de stent interno é significativamente mais rápido degradado que o revestimento externo.

Os metais e ligas de metal apropriadas para a produção de estruturas de stent biodegradáveis são conhecidos suficientemente da literatura. Basicamente qualquer liga metálica contendo como magnésio, zinco, cálcio ou ferro como componente principal pode ser usada.

A invenção consiste em somente aplicar um revestimento polimérico em suportes de metal biodegradáveis em que o revestimento polimérico libera os produtos de degradação do suporte de stent interno para a vizinhança, isto é podem passar através do revestimento polimérico, e em uma modalidade preferida o revestimento polimérico começa a se

dissolver não antes que o suporte de stent interno já esteja substancialmente biodegradado. Isto significa que o revestimento polimérico recobre com segurança o suporte de stent interno ou os fragmentos de suporte de stent interno durante tanto tempo até que o stent cresça no tecido circunvizinho ou nenhum fragmento do suporte de stent interno que possa causar infarto de coração possa não mais passar o revestimento polimérico. Este problema pode ser resolvido de acordo com a invenção por uma pluralidade de modalidades em que a pessoa hábil conheça os materiais de stent biodegradáveis, respectivamente ligas de metal, bem como o revestimento polimérico biodegradável e em que têm que ser combinados somente de acordo com o ensino da presente invenção. Quando a pessoa hábil na técnica sabe o ensino de acordo com a presente invenção tais combinações não são mais inventivas, mas exigem somente alguns testes padrões para determinar a permeabilidade de íon e a velocidade de degradação do suporte de stent e do revestimento polimérico.

Por exemplo, a permeabilidade de íon pode ser determinada colocando um stent revestido de acordo com a invenção em uma solução aquosa e medindo a condutibilidade elétrica da solução após determinados intervalos de tempo, ou determinando a pressão osmótica, ou determinando o teor de íon da solução por meio de métodos espectroscópicos.

Uma modalidade particularmente preferida da presente invenção é direcionada aos implantes com uma estrutura de metal interna que é revestida com um polímero biodegradável selecionado de metacrilato de polimetila (PMMA), politetrafluoroetileno (PTFE), poliuretano, cloreto de

polivinila (PVC), polidimetilsiloxano (PDMS), poliéster, náilon ou polilactida, e particularmente com um poliéster e/ou polilactida. O revestimento polimérico ainda exibe orifícios, aberturas ou canais que funcionam perpendicular ao eixo longitudinal da respectiva estrutura de stent.

Os poros, orifícios, aberturas ou canais são preferivelmente uniformemente distribuídos sobre a superfície de stent e substancialmente estão perpendiculares através do polímero para o suporte interno de metal. Preferivelmente, há 1 a 20 poros, orifícios, aberturas ou canais por mm^2 de superfície da estrutura de stent.

A superfície de stent completa, isto é a superfície do envoltório polimérico, bem como os poros, orifícios, aberturas ou canais, ou uma parte da superfície de stent e uma parte dos poros, orifícios, aberturas ou canais, ou somente uma parte dos poros, orifícios, aberturas ou canais pode ser preenchida com um agente ativo ou uma composição contendo pelo menos um agente ativo.

O revestimento polimérico é aplicado por procedimentos conhecidos, tais como método de pulverizador, método de imersão, método de plasma, método de escova, método de esguicho, método eletrorotação ou método de pipetagem na estrutura do suporte básico e preferivelmente adere à mesma. Geralmente, os poros, orifícios, aberturas ou canais são aplicados no revestimento somente após o procedimento de revestimento por meio de um laser, temperatura, contato mecânico ou influência química em que a geração dos poros, orifícios, aberturas ou canais é relativamente simples com um laser, mas não é o método mais apropriado para todos os tipos de polímeros.

Modalidades vantajosas adicionais da presente invenção compreendem os implantes reabsorvíveis contendo pelo menos uma substância farmacologicamente ativa na camada biodegradável e opcionalmente na camada biodegradável. As substâncias farmacologicamente ativas preferidas são agentes ativos antiproliferativo, antimigrativo, antiangiogênico, anti-inflamatório, antiflogístico, citostático, citotóxico e/ou antitrombogênico, agentes ativos antirestenótico, corticóides, hormônios sexuais, estatinas, eptilonas, prostaciclinas, indutores de angiogênese. Entre estas substâncias os agentes antiproliferativo, anti-inflamatório, antineoplásico, antimigrativo, antiflogístico, citostático, citotóxico e/ou antitrombogênico e agentes antirestenóticos são preferidos.

Os exemplos para agentes anti-inflamatório, citostático, citotóxico, antiproliferativo, antimicrotúbulo, antiangiogênico, antirestenótico (anti-reestenose), antifúngica, antineoplásico, antimigrativo, atrombogênico e/ou antitrombótico são: abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarubicina, ademetionina, adriamicina, aescina, afromosona, akagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anakinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicóticos, antitrombóticos, apocimarina, argatrobano, aristolactam-AII, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginase, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, bombrestatina, ácidos Boswellic e derivados do mesmo, bruceanol A, B e C,

briofilina A, busulfan, antitrombina, bivalirudina, caderinas, camptotecina, capecitabina, ácido o-carbamoil-fenóxiacético, carboplatina, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inibidores de CETP, clorambucil, 5 fosfato de cloroquina, cicutoxina, ciprofloxacina, cisplatina, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamicina, coumadina, peptídeo natriurético tipo-C (CNP), cudraiso flavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, 10 dactinomomicina, dapsona, daunorubicina, diclofenaco, 1,11-dimetoxicantina-6-ona, docetaxel, doxorubicina, daunamicina, epirubicina, epotilona A e B, eritromicina, estramustina, etoposido, everolimo, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fosfato de fludarabina-5'- 15 dihidrogênio, fluorouracil, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, galaquinosídeo, ginkgol, ácido ginkgólico, glicosídeo 1a, 4-hidroxiociclofosfamida, idarubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalano, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, 20 pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatina, irinotecano, topotecano, hidróxicarbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargaso, exemestano, letrozol, formestane, inibidor 2ω de proliferação de smc, 25 mitoxantrona, micofenolato c-mic antisense, b-mic antisense, β -lapachona, podofilotoxina, hidrazida 2-etil de ácido podofílico, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferon α -2b, lenograstim (r-HuG-CSF), macrogol, selectina (antagonista de citocina), inibidores de citoquinina, inibidor de COX-2, 30 NF κ B, angiopeptina, anticorpos monoclonais inibindo a

proliferação celular de músculo, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas, 1-hidróxi-11-metoxicantín-6-ona, escopoletina, doador de NO, tais como tetranitrato de pentaeritritol e sidnoniminas, derivados de S-nitroso, tamoxifeno, estaurosporina, β -estradiol, α -estradiol, estriol, estrona, estradiol etinil, medroxiprogesterona, cipionates de estradiol, benzoato de estradiol, tranilast, kamebakaurin e outros terpenóides usados na terapia de câncer, verapamil, inibidores de quinase de tirosina (tirfostinas), paclitaxel e derivados do mesmo, tais como 6- α -hidróxi-paclitaxel, taxoteres, subóxidos de carbono (MCS) e oligômeros macrocíclicos do mesmo, mofebutazona, lonazolac, lidocaína, cetoprofeno, ácido mefenâmico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidróxicloroquina, aurotiomalato de sódio, oxaceprol, β -sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemid, citocalasina AE, indanocina, nocodazol, proteína S 100, bacitracina, antagonistas de receptor de vitronectina, azelastina, inibidor de tecido estimulador de ciclase guanidil de metal proteinase-1 e -2, ácidos nucléicos livres, ácidos nucléicos incorporados em transmissores de vírus, fragmentos de DNA e RNA, inibidor de ativador plasminogênio 1, inibidor de ativador de plasminogênio 2, oligonucleotídeos antisense, inibidores de VEGF, IGF 1, agentes ativos do grupo de antibióticos, tais como cefadroxil, cefazolina, cefaclor, cefoxitina, tobramicina, gentamicina, penicilina, tais como dicloxacilina, oxaciclina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina desulfatada e N-reacetilada, ativador de plasminogênio de tecido, receptor de membrana de

plaqueta GpIIb/IIIa, anticorpos para inibidor de fator Xa, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, prouroquinase, estreptoquinase, varfarina, uroquinase, vasodilatadores, tais como dipiramidol, trapidil, 5 nitroprussidas, antagonistas de PDGF, tais como triazolopirimidina e seramina, inibidores de ACE, tais como captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inibidores de tioprotease, prostaciclina, vapiprote, interferon α , β e γ , antagonistas de histamina, 10 bloqueadores de serotonina, inibidores de apoptose, reguladores de apoptose, tais como p65, NF-kB ou Bcl-xL oligonucleotídeos antisense, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, polifenóis de chá, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina, 15 leflunomida, etanercept, sulfasalazina, etoposídeo, dicloxaciclina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinóico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotalol, esteróides de obtidos naturalmente e sinteticamente, tais como inotodiol, 20 maquirosídeo A, galaquinosídeo, mansonina, estreblosídeo, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, substâncias não esteroidais (NSAIDS) tais como fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona e outros agentes antivirais, tais como aciclovir, ganciclovir e zidovudina, 25 clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, cetoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoários, tais como cloroquina, mefloquina, quinino, além disso terpenóides naturais tais como hipocaesculina, barringtogenol-C21-angelato, 14-dehidroagrostistaquina, 30 agroscerina, agrostistaquina, 17-hidróxiagrostistaquina,

ovatodiolídeos, ácido 4,7-oxicicloanisomérico, bacarinóides
B1, B2, B3 e B7, tubeimosídeo, bruceantinosídeo C,
iadanziosídeos N e P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina
A e B, coronarina A, B C e D, ácido ursólico, ácido
5 hiptático A, iso-iridogermanal, podemtenfoliol, efusantina
A, excisanina A e B, longicaurina B, esculponeatina C,
camebaunina, leucamenina A e B, 13,18-dehidro-6-alfa-
senecioiloxichaparrina, taxamairina A e B, regenilol,
triptolídeo, cimarina, hidróxianopterina, protoanemonina,
10 cloreto de cheliburina, sinococulina A e B, dihidronitidina,
cloreto de nitidina, 12- β -hidróxipregnadien-3,20-diona,
helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina,
inotodiol, podofilotoxina, justicidina A e B, larreatina,
malloterina, mallotocromanol, isobutirilmalotocromanol,
15 maquirosídeo A, marcantina A, podemtansina, licoridicina,
margetina, pancratistatina, liriodenina, bispartenolidina,
oxoushinsunina, periplocosídeo A, ácido ursólico,
deoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina,
ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, cromonas de
20 espatelia, estizofilina, mansonina, estreblosídeo,
dihidrousambaraensina, hidróxiusambarina, estricnopentamina,
estricnofilina, usambarina, usambarensina, liriodenina,
oxoushinsunina, dafnoretina, laricoiresinol,
metoxilaricoiresinol, siringaresinol, sirolimo (rapamicina),
25 somatostatina, tacrolimo, roxitromicina, troleandomicina,
simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina,
vindesina, teniposídeo, vinorelbina, trofosfamida,
treosulfano, temozolomida, tiotepa, tretinoína,
espiramicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A
30 e B, zeorina.

Os agentes ativos preferidos são paclitaxel e seus derivados, tais como 6- α -hidróxi-paclitaxel ou bacatina e outros taxoteros, sirolimo, everolimo, biolimo A9, pimecrolimo, zotarolimo, tacrolimo, eritromicina, 5 midecamicina, josamicina e triazolopirimidina.

Particularmente preferidos são paclitaxel (Taxol®) e todos os derivados de paclitaxel, tais como 6- α -hidróxi-paclitaxel e sirolimo e seus derivados.

Os implantes reabsorvíveis de acordo com a invenção 10 são preferivelmente próteses de suporte para estruturas tipo canais, e em particular stents para vasos sanguíneos, o trato urinário, as vias aéreas, esôfago, canais biliares ou trato intestinal.

Entre estes stents, os stents para vasos sanguíneos, 15 ou geralmente para o sistema cardiovascular, são preferidos.

Geralmente, estes stents são auto-expansíveis ou balão-expansíveis contendo preferivelmente pelo menos um agente anti-inflamatório, citostático, citotóxico, antiproliferativo, antimicrotúbulo, antiangiogênico, 20 antirestenótico (anti-reestenose), antifúngica, antineoplásico, antimigrativo, atrombogênico e/ou antitrombogênico preferivelmente no revestimento polimérico e/ou orifícios, aberturas, poros e/ou canais.

Geralmente, a camada biodegradável serve como um 25 carreador para pelo menos um agente anti-inflamatório, citostático, citotóxico, antiproliferativo, antimicrotúbulo, antiangiogênico, antirestenótico (anti-reestenose), antifúngica, antineoplásico, antimigrativo, atrombogênico e/ou antitrombogênico. Este agente previne a inflamação que 30 pode ser causada pelo stent e regula o crescimento

principalmente células de músculo liso (respectivamente células endoteliais coronárias) no stent. O stent permite uma regeneração do tecido de apoio ou a seção de vaso de apoio. Quando o tecido regenerou é capaz de suportar o vaso por si próprio e não exige mais um suporte adicional com o stent. Nesta fase o stent crescido na parede vascular já é consideravelmente degradado e geralmente a estrutura interna não existe mais. O processo de degradação continua até que o stent ser completamente dissolvido sem se desintegrar em fragmentos sólidos que poderiam se mover livremente na circulação sanguínea.

Os termos "reabsorvível" ou "degradável" ou "biodegradável" referem-se ao fato que o corpo humano ou animal pode dissolver lentamente o implante aos componentes que estão presentes no sangue ou dissolvidos em outros fluidos corporais.

Os stents preferivelmente são projetados em um formato tipo grelha em que as estruturas individuais da estrutura de grelha têm áreas de seção transversal similares. Uma razão de menos de 2 é preferida para a área de seção transversal maior e menor. As áreas de seção transversal similares dos suportes conduzem a uma degradação igual do stent.

Além disso prefere-se que as barras em formato de anel sejam ligadas através das barras de conexão em que as barras de conexão exibem preferencialmente uma área de seção transversal menor ou um diâmetro mínimo menor do que as barras formando as barras em formato de anel. Isto conduz a uma degradação mais rápida das barras de conexão no corpo humano ou animal em comparação com as barras em

formato de anel. Assim a flexibilidade axial do stent é aumentada mais rapidamente do que a capacidade de suporte do stent diminui como consequência da degradação das barras em formato de anel.

5 O implante médico, especialmente o stent, pode ser revestido por um pulverizador, pipeta, escova, esguincho, eliminação de plasma, imersão, eletrorotação ou método de "bolha de sabão" em que um polímero é dissolvido em um solvente e o solvente é aplicado no implante.

10 O polímero pode também ser pré-formado em uma forma tipo tubo e aplicado na superfície externa ou interna do stent.

Os solventes apropriados incluem água e preferivelmente solventes orgânicos, tais como clorofórmio, cloreto de metileno (diclorometano), acetona, tetrahidrofurano (TF), dietil éter, metanol, etanol, propanol, isopropanol, dietil cetona, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, éster metil de ácido acético, éster etil de ácido acético, dimetil sulfóxido (DMSO),
15 benzeno, tolueno, xileno, éter metil t-butyl (MTBE), éter de petróleo (PE), ciclohexano, pentano, hexano, heptano, em que o clorofórmio e éster etil de ácido acético são particularmente preferidos.

Pelo menos um agente ativo a ser aplicado pode ser
25 dissolvido, emulado, suspenso ou dispersado em um solvente apropriado ou mesmo junto com o polímero. As substâncias potenciais a serem aplicadas incluem os agentes farmacologicamente ativos mencionados acima e os polímeros descritos acima.

30 O revestimento polimérico deve ser relativamente igual

e deve ter uma espessura de 0,01 a 10 µm. A espessura desejada de camada depende também do respectivo polímero e pode ser realizada em diversas etapas de revestimento.

Exemplos

5 Exemplo 1:

Um stent de acordo com a invenção consiste de:

90% (peso/peso) de zinco

6% (peso/peso) de magnésio

1% (peso/peso) de cálcio

10 2% (peso/peso) de ítrio

1% (peso/peso) de outros metais, sais de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.

O stent de acordo com o exemplo 1 é revestido em um processo de imersão com uma solução de um poliglicol e doxorubicina. Sob secagem, o processo de imersão é repetido
15 outras duas vezes.

Exemplo 2:

Um stent de acordo com a invenção consiste de:

46% (peso/peso) de zinco

20 46% (peso/peso) de magnésio

6% (peso/peso) de ítrio

2% (peso/peso) de outros metais, sais de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.

O stent de acordo com o exemplo 2 é revestido em um processo de pulverização em intervalos com uma solução de
25 uma polilátida e o agente ativo paclitaxel em clorofórmio. Sob secagem, o revestimento polimérico é fundido em pontos discretos por meio de um transmissor de temperatura a fim de formar orifícios. Então os orifícios são preenchidos com
30 uma solução de paclitaxel em DMSO e secos.

Exemplo 3:

Um stent de acordo com a invenção consiste de:

	75% (peso/peso)	de zinco
	15% (peso/peso)	de cálcio
5	4% (peso/peso)	de ítrio
	0,7% (peso/peso)	de manganês
	0,8% (peso/peso)	de ferro
	4,5% (peso/peso)	de outros metais, sais de metal,
	não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio,	
10	hidrogênio.	

O stent de acordo com o exemplo 2 é revestido em um processo de pulverização em intervalos com uma solução de um poligluconato em cloreto de metileno. Sob secagem, o revestimento polimérico é fundido em pontos discretos por meio de tratamento ácido a fim de formar orifícios. Sob remoção completa possivelmente permanecendo ácidos através de diversas lavagens e secagens do stent os orifícios são preenchidos por meio de uma pipeta com uma solução etanólica contendo 30% por peso de paclitaxel e o meio de contraste iopromida. Subsequentemente, a secagem ocorre sob fluxo de ar macio em temperatura ambiente.

Exemplo 4:

Um stent de acordo com a invenção consiste de:

	29% (peso/peso)	de ferro
25	13% (peso/peso)	de cálcio
	53% (peso/peso)	de magnésio
	3% (peso/peso)	de ítrio
	0,2% (peso/peso)	de manganês
	0,8% (peso/peso)	de ferro
30	1,0% (peso/peso)	de outros metais, sais de metal,

não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.

O stent de acordo com o exemplo 4 é revestido em um processo de pulverização em intervalos com uma solução de um polianidrido e rapamicina em clorofórmio. Sob secagem, um laser corta os canais ao longo das estruturas no revestimento polimérico. Rapamicina e um éster de ácido graxo, tal como palmitato de isopropila são pulverizados na superfície do stent até uma concentração do agente ativo de 3 µg de rapamicina por mm² de superfície de stent.

Exemplo 5:

Um stent de acordo com a invenção consiste de:

	7% (peso/peso)	de ferro
	72% (peso/peso)	de cálcio
15	16% (peso/peso)	de zinco
	1,1% (peso/peso)	de ítrio
	3,9% (peso/peso)	de outros metais, sais de metal,

não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.

O stent de acordo com o exemplo 5 é revestido em um processo de pulverização em intervalos com uma solução de poli-ε-caprolactona em cloreto de metileno. Sob secagem, o revestimento polimérico é tornado áspero por meio de um jato de areia de modo que orifícios, canais e abertura até o suporte interno de metal sejam formados. Os orifícios são então preenchidos com uma solução de simvastatina em acetona por meio do método de pipetagem.

Exemplo 6:

Um stent de acordo com a invenção consiste de:

30	5% (peso/peso)	de ferro
----	----------------	----------

40% (peso/peso) de cálcio
40% (peso/peso) de magnésio
5% (peso/peso) de zinco
0,3% (peso/peso) de ítrio

5 9,7% (peso/peso) de outros metais, sais de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.

O stent de acordo com o exemplo 6 é revestido em um processo de pulverização em intervalos com uma solução de um poliuretano e trapidil em cloreto de metileno. Sob
10 secagem, o revestimento polimérico é tornado áspero por meio de um jato de areia de modo que orifícios, canais e abertura até o suporte interno de metal sejam formados. A superfície inteira de stent é então pulverizada duas vezes com uma solução de paclitaxel em metanol e seca após cada
15 etapa de pulverização.

Exemplo 7:

Um stent de acordo com a invenção consiste de:

5% (peso/peso) de sódio
44% (peso/peso) de cálcio
20 44% (peso/peso) de magnésio
1% (peso/peso) de zinco
1% (peso/peso) de tântalo
0,5% (peso/peso) de ítrio

25 4,5% (peso/peso) de outros metais, sais de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.

O stent de acordo com o exemplo 6 é revestido em um processo de escovação com uma solução viscosa de hidróximetil celulose e ácido 2-metiltiazolidina-2,4-dicarbóxico em metanol. Sob secagem, por meio de microporos
30 de bombardeio de íon são gerados que alcançam até o suporte

interno de metal. A superfície de stent inteira é então pulverizada duas vezes com paclitaxel dissolvido em clorofórmio e seca após cada etapa de pulverização.

Exemplo 8:

5 Determinação do comportamento de eluição de paclitaxel em tampão de PBS. 2 ml de tampão de PBS são adicionados a um stent respectivamente em um recipiente suficientemente pequeno, selado com Parafilm e incubados em um secador de compartimento em 37°C. Após cada intervalo de tempo
10 escolhido o sobrenadante é introduzido pipetado para fora e sua absorção UV é medida em 306 nm.

Exemplo 9:

Revestimento biocompatível de um stent biodegradável com óleo de semente de linhaça e ácido α -linolênico.

15 Após a limpeza dos stents com acetona e etanol uma mistura de 0,2% óleos de linhaça e 0,5% de ácido α -linolênico dissolvido em etanol é produzida e pulverizada uniformemente no stent. O stent estará em uma temperatura de

Exemplo 10:

20 Revestimento biocompatível de um stent biodegradável com óleo de linhaça e o polímero de pirrolidona polivinila sintético (PVP) em um sistema de duas camadas sob adição de um agente de inibição de reestenose.

Após a limpeza dos stents um uma primeira camada de
25 0,35% por peso de rapamicina dissolvida em clorofórmio é pulverizada no stent. Sob secagem desta camada em temperatura ambiente, uma segunda camada de uma solução de clorofórmio de 0,25% de óleo de linhaça e 0,1% de PVO é pulverizada sobre.

30 **Exemplo 11:**

Revestimento hemocompatível covalente de stents biodegradáveis

Exemplo 11a:

Preparação de heparina reacetilada desulfatada:

5 100 ml de resina de troca de cátion Amberlita IR-122 foram preenchidos em uma coluna de 2 cm de diâmetro, convertidos com 400 ml de HCl 3M na forma de H⁺ e lavados com água destilada até que eluído esteja livre de cloreto e o pH esteja neutro. 1 g de heparina de sódio foi dissolvido
10 em 10 ml de água, dado na coluna de troca de cátion e eluído com 400 ml de água. O eluato foi deixado cair em um receptor com 0,7 g de piridina e titulado subsequentemente com piridina até o pH 6 e liofilizado.

90 ml de uma mistura de 6/3/1 de DMSO/1,4-
15 dioxano/metanol (vol/vol/vol) foram adicionados a 0,9 g de sal de piridínio de heparina em um frasco de fundo redondo com um condensador de refluxo e aquecido a 90°C por 24 horas. Então 823 mg de cloreto de piridínio foram adicionados e aquecido a 90°C por outras 70 horas.
20 Subsequentemente foi diluído com 100 ml de água e titulado até o pH 9 em hidróxido de sódio diluído. A heparina desulfatada foi dializada contra água e liofilizada.

100 mg de heparina desulfatada foram dissolvidas em 10 ml de água, resfriado a 0°C e 1,5 ml de metanol foi
25 adicionado sob a agitação. A esta solução 4 ml de resina de troca de ânion Dowex 1x4 na forma OH⁻ e subsequentemente 150 µl de anidrido de ácido acético foram adicionados e agitados por 2 horas em 4°C. Depois disso a resina é filtrada e a solução é dializada contra água e liofilizada.

30 **Exemplo 11b:**

Revestimento covalente dos stents

Os stents são desengordurados em um banho ultra-sônico com acetona e etanol por 15 minutos e secos em um secador de compartimento em 100°C. Foram então imersos em uma
5 solução de 2% de 3-aminopropiltriétoxisilano em uma mistura de etanol/água (50/50: (vol/vol)) por 5 minutos e seco subsequentemente em 100°C por 5 minutos. Em seguida os stents foram lavados durante a noite com água desmineralizada.

10 3 mg de heparina desulfatada e reacetilada foram dissolvidas em 30 ml de tampão de 0,1 M MES (ácido(N-morfolino) 2-etansulfônico) em 4°C e pH 4,75 e 30 mg de sulfonato de N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida-
15 metil-p-tolueno foram adicionados. 10 stents foram agitados dentro desta solução por 15 horas em 4°C. Subsequentemente foram lavados com água, solução de NaCl 4 M e água, por 2 horas cada. Os stents foram extensivamente secos em fluxo de ar e em um dessecador a vácuo e armazenados.

Exemplo 12:

20 Revestimento de um stent biodegradável com um agente ativo nas cavidades da matriz inteiramente coberta feita de um polímero biodegradável.

a) revestimento dos stents com uma matriz pura em um processo de pulverização

25 Preparação da solução de pulverização:

176 mg de PLGA foram pesados e preenchidos com clorofórmio a 20 g. Os stents foram pulverizados cada um com 3 ml da solução esterelizante e então secos durante a noite.

30 ou revestir com uma matriz carregada com um agente

ativo.

Solução de pulverização: uma solução de PLGA/taxol 145,2 mg de PLGA e 48,4 de taxol são preenchidos com clorofórmio a 22 g. Os stents foram pulverizados cada um com 3 ml de solução esterelizante e então secos durante a noite.

b) Preparação das cavidades no modo de pipetagem

Após completar a secagem as cavidades de stents polímero-revestidas são geradas na superfície abluminal do stent por gravação ácida seletiva de ponto da camada polimérica com uma quantidade definida de clorofórmio ou outro solvente apropriado de tal maneira que as cavidades são distribuídas uniformemente sobre as estruturas de stent do corpo de stent inteiro. Possivelmente o solvente remanescente é removido na corrente de ar imediatamente após a geração de cada cavidade.

c) Revestimento das cavidades com polímeros hidrofílicos carregados com um agente ativo no modo pipetagem

Por meio do modo pipetagem as cavidades geradas são preenchidas com uma solução viscosa carregada com um agente ativo. A solução deve ser tão viscosa que não pode fluir fora da cavidade, respectivamente o solvente evapora tão rapidamente que a solução endurece e a matriz circunvizinha não está dissolvida.

Por exemplo, uma solução de rapamicin/PVP pode ser usada em que o teor de rapamicina na solução atinge 35%. Em combinação com um ou mais agentes ativos o teor de rapamicina não deve ser menos de 20%. O stent revestido assim preenchido é seco mais tarde.

Exemplo 13:

Revestimento das cavidades com o agente ativo puro no modo pipetagem

Conseqüentemente 8,8 mg de taxol são preenchidos com 5 clorofórmio a 2 g e pipetados nas cavidades.

Exemplo 14:

Revestimento das cavidades com um agente ativo e uma substância que acelera a permeabilidade de membrana no modo pipetagem.

10 Conseqüentemente 450 µl de etanol são misturados com 100 µl de miristato de isopropila. Esta solução é adicionada a uma solução de 4,5 ml de acetona e 150 mg de epotilona A.

15 Subseqüentemente as cavidades são preenchidas por meio do método de pipetagem e secas.

Exemplo 15:

Revestimento completo de um corpo de stent cilíndrico

a. Pré-revestimento de stents em um processo de pulverização

20 Um stent de acordo com o exemplo 1 a 7 é fixado à haste de um rotator e é pulverizado com uma solução de poliuretano 1% em uma baixa velocidade rotatória com movimentos de cima para baixo muito lentos do injetor de pulverizador.

25 b. Revestimento inteiro de um stent pulverizado por revestimento de imersão

O poliuretano é dissolvido em THF de modo que resulte uma solução de 14%. Um stent pré-revestido de acordo com o exemplo 15a é movido cautelosamente em uma ferramenta de 30 moldagem apropriada. A ferramenta com o stent montado é

primeiramente pré-imersa em THF puro por um curto período de tempo. Então é lentamente imersa na solução de uretano 14%. Após 15 segundos a ferramenta com o stent é lentamente retirada novamente e girada de modo que o PU seja
5 distribuído uniformemente no stent e seco.

Quando não pingar mais o núcleo é seco sob a capa de exaustão e subsequentemente temperado no secador de compartimento em 95°C. Após resfriamento o stent incluindo o envoltório de PU é removido muito cautelosamente da
10 ferramenta. Deve-se tomar cuidado para que o envoltório de PU não tenha nenhuma rachadura ou orifício. A limpeza dos stents inteiramente revestidos em tal maneira é feita muito sob fluxo de água morna.

Exemplo 16:

15 . Revestimento da superfície inteira de um stent pulverizado com PU/tergurida no modo de imersão. A solução de imersão consiste de 30% por peso de terguride em polímero que é então diluído a 10% em THF. A manipulação adicional é feita como no exemplo 15b.

20 **Exemplo 17:**

Revestimento parcial de um stent biodegradável (d=3 mm)

Solução: 3,2 mg de PU dissolvido em 20 ml de N-metil-2-pirrolidona.

Um stent pulverizado-revestido é movido em uma
25 ferramenta de moldagem rotativa de encaixe livre de modo que repouse completamente na base lisa.

A aplicação do revestimento é realizada em pelo menos duas etapas em que a solução é pega em um cabelo de escova e é aplicada na área a ser revestida até que a área esteja
30 completamente coberta com a solução.

Quando cada área selecionada a ser revestida é preenchida na espessura de revestimento desejada o stent é seco em 90°C. Após resfriamento o stent é removido da ferramenta de moldagem.

5 **Exemplo 18:**

Um stent biorreabsorvível da seguinte composição é preparado de acordo com a EP 1419793 B1:

	magnésio	91% (peso/peso)
	ítrio	4% (peso/peso)
10	neodímio	4% (peso/peso)
	outros	1% (peso/peso)

"Outros" são: outros metais, sais de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.

15 Este stent de magnésio foi fornecido com um revestimento biorreabsorvível de PLLA/PGA e a velocidade de degradação do stent sem revestimento, do revestimento polimérico de PLLA/PGA em um stent de aço inoxidável bem como stent revestido foi determinada de acordo com o exemplo 18.

20 O stent de magnésio sem revestimento foi dissolvido completamente em tampão de PBS (tampão de fosfato com 14,24 g de NaH₂PO₄, 2,72 g de K₂HPO₄ e 9 g de NaCl; pH 7,4; T=37°C) durante 10 dias, enquanto o stent revestido de acordo com o exemplo 18 se dissolveu completamente dentro do
25 revestimento durante aproximadamente 12 dias.

30 O revestimento de PLLA/PGA no stent de aço inoxidável bem como no stent de acordo com o exemplo 18 foi dissolvido no tampão de PBS (tampão de fosfato com 14,24 g de NaH₂PO₄, 2,72 g de K₂HPO₄ e 9 g de NaCl; pH 7,4; T=37°C) após aproximadamente 6 a 8 semanas.

Uma análise ótica de um stent de acordo com o exemplo 18 após 10, 20, 30 e 40 dias no tampão de PBS mostra que após 20 dias o suporte de stent interno está completamente dissolvido e lavado do revestimento polimérico visto que PLLA/PGA não exibiu ainda dissolução significativa e pelo menos nenhum orifício visível.

Exemplo 19:

Revestimento de stents biodegradáveis no lado luminal e abluminal com duas polilactidas (PLGA 75/25 e PLGA 50/50) que degradam em uma velocidade diferente.

O stent biodegradável de acordo com o exemplo 1 a 7 é pendurado horizontalmente em uma haste de metal fina ($d = 0,2$ mm) que é montada no eixo rotatória de um dispositivo de rotação e avanço de modo que o lado interno do stent não entre em contato com a haste. Ao girar lentamente sobre seu eixo longitudinal o polímero degradável mais rápido (PLGA 50/50) dissolvido no clorofórmio é aplicado nas estruturas de stent na superfície abluminal do stent usando o modo de pipetagem contínuo (opcionalmente, modo de escovação, modo de jato de tinta, modo de ponta boleada). A secagem ocorre sob fluxo de ar macio em temperatura ambiente.

O stent abluminalmente revestido é agora revestido do lado luminal com um polilactida degradável mais lenta (PLGA 75/25). Conseqüentemente os stents são escovados ao longo das estruturas com a solução polimérica por meio de um cabelo de escova. Mais tarde a secagem ocorre outra vez sob fluxo de ar macio em temperatura ambiente.

Solução polimérica: 176 mg de polilactida são pesados e preenchidos a 20 g com clorofórmio.

Opcionalmente, os agentes ativos ou combinações de

agentes ativos podem ser misturados na solução polimérica. Por exemplo, um agente anti-inflamatório, antiproliferativo, tal como rapamicina é muito apropriado para o lado abluminal que dá face para a parede vascular, enquanto um
5 agente antitrombogênico na superfície luminal que está exposta à circulação sanguínea assegura a profilaxia de trombose necessária, por exemplo:

a) lado abluminal: polilátida PLGA 50/50 e rapamicina (solução de 145,2 mg de rapamicina e 48,4 mg de polilátida
10 é preenchida até 22 g com clorofórmio).

b) lado luminal: polilátida PLGA 75/25 e clopidogrel (solução de 145,2 de clopidogrel e 48,4 de polilátida é preenchida até 22 g com clorofórmio).

Exemplo 20:

15 Revestimento biocompatível de stents biodegradáveis com óleo de linhaça e paclitaxel.

Óleo de linhaça e paclitaxel (80: 20) são dissolvidos em uma razão de 1:1 em clorofórmio e pulverizados então em um stent girando uniformemente. Após a evaporação de
20 clorofórmio no fluxo de ar macio o stent é armazenado em um secador de compartimento em 80°C.

Exemplo 21:

Revestimento Biocompatível de stents com óleo de linhaça e polivinil pirrolidona (PVP) em um sistema de
25 duas-camadas sob adição de paclitaxel.

Após limpeza dos stents uma primeira camada de 0,25% por peso de paclitaxel dissolvida em clorofórmio é pulverizada no stent. Sob secagem desta camada em temperatura ambiente a segunda camada de uma solução de
30 clorofórmio com 0,25% óleo de linhaça e 0,1% PVP é

pulverizada e seca durante a noite em 70°C.

Exemplo 22: Medida da degradação do material de stent biorreabsorvível

a) Preparação da liga por meio de metalurgia de pó.

5 Os únicos componentes são moídos, bem misturados e pressionados sob alta pressão na forma desejado e finalmente aglomerados. Por esta preparação compacta e corpos quase selados podem ser gerado evitando o processo de fusão (banho fundido).

10 b) Medida de degradação

Esta peça produzida como um tubo e pesada à quarta casa decimal é colocada em um tubo de silicone apropriado, similar como um stent. As extremidades do tubo estão em um recipiente preenchido com tampão de PBS (tampão de fosfato
15 com 14,24 g de NaH_2PO_4 , 2,72 g de KH_2PO_4 e 9 g de NaCl ; pH 7,4; $T=37^\circ\text{C}$). Por meio de uma bomba peristáltica conectada o tampão é bombeado do recipiente através do tubo e liberado outra vez no recipiente onde um filtro na extremidade do tubo assegura que possivelmente as
20 partículas presentes não sejam bombeadas através do sistema. Ao mesmo tempo o filtro serve como um primeiro controle para a formação e destacamento indesejados de partículas grandes durante a degradação do material. Após o fim do tempo experimental predeterminado o segmento de tubo
25 incluindo o material restante é cuidadosamente cortado, removido sem perda, seco, pesado e descrito.

O curso de tempo da degradação de uma liga é documentado realizando diversos dos projetos experimentais descritos que são terminados após intervalos de tempo
30 diferencialmente ajustados. Em tal maneira que o curso de

degradação pode ser obtido baseado na perda de peso dependente de tempo (em 37°C fisiológico e pH 7,4 em um sistema não estático).

Exemplo 23:

5 Medida de degradação de polímero em um sistema de fluxo

A degradação de polímeros biodegradáveis é investigada sob condições fisiológicas (pH 7,4; T=37°C) no tampão de PBS (tampão de fosfato). Conseqüentemente o polímero
10 biodegradável é dissolvido primeiramente em um solvente volátil, tal como o clorofórmio. Subseqüentemente uma lamina fina é moldada e seca até a constância de peso sob vácuo.

A lamina exatamente pesada é trazida em uma chamada
15 câmara de Baumgartner modificada de acordo com Sakarassien [Sakarassien e col., J Lab-Clin. MED 102 (4): 522 (1983)] (veja o sistema de perfusão de leito chato) e o tampão de PBS é conduzido sobre a superfície laminar em uma
20 velocidade de fluxo escolhida por meio de uma bomba peristáltica. A experiência é realizada em horas experimentais diferentes e o comportamento de degradação é notado na base de peso laminar (após a secagem sob vácuo até a constância de peso e do estado respectivamente) as mudanças das características de polímero são notadas.

25 **Exemplo 24:**

Um stent biorreabsorvível com a seguinte composição é produzido de acordo com a EP 1419793 B1:

30	magnésio	90% por peso
	ítrio	5% por peso
	zircônio	4% por peso

outros 1% por peso

"Outros" são: outros metais, sais de metal, não metais, carbono, enxofre, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio.

Este stent de magnésio foi fornecido com um revestimento biorreabsorvível de PGA/PTMC e a velocidade de degradação do stent sem revestimento e do revestimento polimérico de PGA/PTMC em um stent de aço inoxidável bem como o stent revestido foi determinada de acordo com o exemplo 24.

10 O stent sem revestimento de dissolvido completamente no tampão de PBS (tampão de fosfato com 14,24 g de NaH_2PO_4 , 2,72 g de KH_2PO_4 e 9 g de NaCl ; pH 7,4; $T=37^\circ\text{C}$) durante 13 dias, enquanto o stent revestido de acordo com o exemplo 24 se dissolveu completamente dentro do revestimento durante 15 aproximadamente 15 dias.

O revestimento de PGA/PTMC no stent de aço inoxidável bem como no stent de acordo com o exemplo 24 foi dissolvido no tampão de PBS (tampão de fosfato com 14,24 g de NaH_2PO_4 , 2,72 g de KH_2PO_4 e 9 g de NaCl ; pH 7,4; $T=37^\circ\text{C}$) após 20 aproximadamente 15 a 18 semanas.

Uma análise ótica de um stent de acordo com o exemplo 24 após 20 dias e após 40 dias no tampão de PBS mostrou que após 20 dias o suporte de stent interno foi dissolvido completamente e lavado do revestimento polimérico em que 25 PLLA/PGA não exibiu traços de dissolução significantes, pelo menos nenhum orifício visível. O revestimento polimérico estava assim ainda inteiramente intacto enquanto o suporte de stent interno se dissolveu completamente e os íons de metal foram liberados através do polímero para a 30 solução tampão.

REIVINDICAÇÕES

1. Stent biodegradável, **caracterizado** pelo fato de consistir em um suporte interno biorreabsorvível contendo pelo menos um metal e cercado por um revestimento biodegradável polimérico, em que microporos, furos, aberturas, canais ou outras estruturas permeáveis a íons são incluídos no revestimento polimérico externo, e em que o revestimento luminal se dissolve mais lentamente do que o revestimento de stent abluminal.

2. Stent biodegradável, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o suporte interno biorreabsorvível contendo pelo menos um metal é um metal, liga metálica, óxido de metal, sal de metal, carboneto de metal, nitreto de metal ou uma mistura das substâncias acima mencionadas.

3. Stent biodegradável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o suporte interno biorreabsorvível contendo pelo menos um metal tem um potencial de -0,53 eV medido em comparação ao eletrodo de calomelano.

4. Stent biodegradável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que o suporte interno biorreabsorvível contendo pelo menos um metal é mais rapidamente biodegradável do que o envoltório externo polimérico.

5. Stent biodegradável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o suporte interno biorreabsorvível contendo pelo menos um metal contém pelo menos um metal selecionado do grupo consistindo de lítio, sódio, magnésio, alumínio, potássio,

cálcio, escândio, titânio, vanádio, cromo, manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre, zinco, gálio, silício, ítrio, zircônio, nióbio, molibdênio, tecnécio, rutênio, ródio, paládio, prata, índio, estanho, lantânio, cério, praseodímio, neodímio, promécio, samário, európio, gadolínio, térbio, disprosio, hólmio, érbio, túlio, itérbio, lutécio, tântalo, tungstênio, rênio, platina, ouro, chumbo.

6. Stent biodegradável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que o suporte interno biorreabsorvível contendo pelo menos um metal contém pelo menos um íon de metal do seguinte estágio da oxidação: Li^+ , Na^+ , Mg^{2+} , K^+ , Ca^{2+} , Sc^{3+} , Ti^{2+} , Ti^{4+} , V^{2+} , V^{3+} , V^{4+} , V^{5+} , Cr^{2+} , Cr^{3+} , Cr^{4+} , Cr^{6+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mn^{4+} , Mn^{5+} , Mn^{6+} , Mn^{7+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Ni^{2+} , Cu^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ga^+ , Ga^{3+} , Al^{3+} , Si^{4+} , Y^{3+} , Zr^{2+} , Zr^{4+} , Nb^{2+} , Nb^{4+} , Nb^{5+} , Mo^{4+} , Mo^{6+} , Tc^{2+} , Tc^{3+} , Tc^{4+} , Tc^{5+} , Tc^{6+} , Tc^{7+} , Ru^{3+} , Ru^{4+} , Ru^{5+} , Ru^{6+} , Ru^{7+} , Ru^{8+} , Rh^{3+} , Rh^{4+} , Pd^{2+} , Pd^{3+} , Ag^+ , In^+ , In^{3+} , Ta^{4+} , Ta^{5+} , W^{4+} , W^{6+} , Pt^{2+} , Pt^{3+} , Pt^{4+} , Pt^{5+} , Pt^{6+} , Au^+ , Au^{3+} , Au^{5+} , Sn^{2+} , Sn^{4+} , Pb^{2+} , Pb^{4+} , La^{3+} , Ce^{3+} , Ce^{4+} , Gd^{3+} , Nd^{3+} , Pr^{3+} , Tb^{3+} , Pr^{3+} , Pm^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{2+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} .

7. Stent biodegradável, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o metal é selecionado do grupo consistindo de magnésio, cálcio, manganês, ferro, zinco, silício, ítrio, zircônio e gadolínio.

8. Stent biodegradável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que o revestimento biodegradável consiste de pelo menos uma das seguintes substâncias biodegradáveis ou de misturas das

seguintes substâncias biodegradáveis: polidioxanona, policaprolactona, poligluconato, copolímero de óxido de ácido poli(lático) de polietileno, celulose modificada, polihidroxitirato, ácidos de poliamino, éster de 5 polifosfato, polivalerolactona, poli- ϵ -decalactona, ácido polilactônico, ácido poliglicólico, polilactidas, poliglicolidas, copolímeros de polilactidas e poliglicolidas, poli- ϵ -caprolactona, ácido polihidroxitirato, polihidroxitiratos, 10 polihidroxitiratos, polihidroxitirato-co-valerato, poli(1,4-dioxano-2,3-ona), poli(1,3-dioxano-2-ona), poli-para-dioxanona, polianidridos, anidridos de ácido polimaleico, polihidroxi metacrilatos, fibrina, policianoacrilato, dimetilacrilatos de policaprolactona, 15 ácido poli- β -maleico, acrilatos de butil policaprolactona, polímeros multibloco de oligocaprolactonadióis e oligodioxanonadióis, polímeros multibloco de éster de poliéter de PEG e poli(tereftalatos de butileno), polipivotolactonas, carbonatos de trimetila de ácido 20 poliglicólico, glicolidas de policaprolactona, poli(γ -etil glutamato), poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol A-iminocarbonato), poliortoésteres, carbonato de trimetila de ácido poliglicólico, carbonatos de politrimetil, 25 poliiminocarbonatos, poli(N-vinil)-pirrolidona, álcoois de polivinila, amidas de poliéster, poliésteres glicolizados, polifosfoésteres, polifosfazenos, poli[p-carboxifenoxi]propano], ácido pentanoico polihidróxi, polianidridos, óxido de propileno de óxido de polietileno, 30 poliuretanos macios, poliuretanos tendo resíduos de

aminoácido na estrutura principal, polieterésteres, tais como óxido de polietileno, oxalatos de polialceno, poliortoésteres, bem como copolímeros dos mesmos, lipídios, carragenanas, fibrinogênio, amido, colágeno, polímeros à base de proteína, ácidos de poliamino, ácidos de poliamino sintéticos, zeína, polihidroxialcanoatos, ácido pécico, ácido actínico, carboximetil sulfato, albumina, ácido hialurônico, quitosana e derivados dos mesmos, sulfatos de heparana e derivados dos mesmos, heparinas, sulfato de condroitina, dextrano, β -ciclodextrinas, copolímeros com PEG e polipropileno glicol, goma arábica, guar, gelatina, N-hidroxisuccinimida colágeno, lipídios, fosfolipídios, ácido poliacrílico, poliacrilatos, metacrilato de polimetila, metacrilato de polibutila, poliacrilamida, poliacrilonitrilas, poliamidas, polieteramidas, polietileno amina, poliimidas, policarbonatos, policarboureтанos, cetonas de polivinila, halogenetos de polivinila, halogenetos de polivinilideno, éteres de polivinila, poliisobutilenos, aromáticos de polivinila, ésteres de polivinila, pirrolidonas de polivinila, polioximetilenos, óxido de politetrametileno, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, uretanos de poliéter, uretanos de poliéter de silicone, poliuretanos de silicone, uretanos de policarbonato de silicone, elastômeros de poliolefina, gomas de EPDM, fluorossilicones, poliarileteretercetonas carboximetil quitosanas, polieteretercetonas, tereftalato de polietileno, polivaleratos, carboximetilcelulose, celulose, rayon, triacetatos de rayon, nitratos de celulose, acetatos de celulose, hidroxietil celulose, butiratos celulose,

butiratos de acetato celulose, copolímeros de acetato etil
vinila, polisulfonas, resinas epóxi, resinas de ABS, gomas
de EPDM, silicones, tais como polisiloxanos,
polidimetilsiloxanos, copolímeros e halogênios de
5 polivinila, éteres de celulose, triacetatos de celulose,
quitosanas e copolímeros e/ou misturas dos polímeros acima
mencionados.

9. Stent biodegradável, de acordo com a
reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o
10 revestimento biodegradável consiste de uma polidioxanona,
policaprolactona, poligluconato, copolímero óxido de
polietileno de ácido poli(lático), celulose modificada,
colágeno, polihidroxitirato, polianidrido,
polifosfoéster, poliéster, ácidos de poliamino,
15 polilactidas, poliglicolidas, poli- ϵ -caprolactona e/ou
éster de polifosfato.

10. Stent biodegradável, de acordo com qualquer uma
das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de que os
microporos, furos, aberturas ou canais são preenchidos com
20 um agente anti-inflamatório, citostático, citotóxico,
antiproliferativo, antimicrotúbulo, antiangiogênico,
antirestenótico (anti-reestenose), antifungicida,
antineoplásico, antimigrativo, atrombogênico e/ou
antitrombogênico ou com uma composição contendo um agente
25 anti-inflamatório, citostático, citotóxico,
antiproliferativo, antimicrotúbulo, antiangiogênico,
antirestenótico (anti-reestenose), antifungicida,
antineoplásico, antimigrativo, atrombogênico e/ou
antitrombogênico.

11. Stent biodegradável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que o revestimento polimérico externo contém pelo menos um agente anti-inflamatório, citostático, citotóxico, antiproliferativo, antimicrotúbulo, antiangiogênico, antirestenótico (anti-reestenose), antifúngica, antineoplásico, antimigrativo, atrombogênico e/ou antitrombogênico.

12. Stent biodegradável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 ou 12, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um agente anti-inflamatório, citostático, citotóxico, antiproliferativo, antimicrotúbulo, antiangiogênico, antirestenótico (anti-reestenose), antifúngica, antineoplásico, antimigrativo, atrombogênico e/ou antitrombogênico é selecionado do grupo compreendendo:

abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarubicina, ademetonina, adriamicina, aescina, afromosona, acagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anacina, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicóticos, antitrombóticos, apocimarina, argatrobana, aristolactam-AII, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginase, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, bombrestatina, ácidos de Boswellic e derivados dos mesmos, bruceanol A, B e C, briofilina A, busulfan, antitrombina, bivalirudina, caderinas, camptotecina, capecitabina, ácido o-carbamoil-fenoxiacético, carboplatina, carmustina, celecoxib,

cefarantina, cerivastatina, inibidores de CETP, clorambucil, fosfato de cloroquina, cicutoxina, ciprofloxacina, cisplatina, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamicina, coumadina, peptídeo natriurético
5 do tipo C (CNP), cudraiso flavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dapsona, daunorubicina, diclofenaco, 1,11-dimetóxicantin-6-ona, docetaxel, doxorubicina, daunamicina, epirubicina, epotilona A e B,
10 eritromicina, estramustina, etoposídeo, everolimo, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fosfato de fludarabina-5'-dihidrogênio, fluorouracil, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, galaquinosídeo, gincgol, ácido gincgólico, glicosídeo 1a, 4-
15 hidroxioxíciclofosfamida, idarubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalano, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatina, irinotecano,
20 topotecano, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargasa, exemestano, letrozol, formestano, inibidor de 2ω de proliferação de smc, mitoxantrona, micofenolato c-mic
antisense, b-mic antisense, β -lapachona, podofilotoxina, hidrazida 2-etil de ácido podofílico, molgramostim (rhuGM-
25 CSF), peginterferon α -2b, lenograstim (r-Hug-CSF), macrogol, selectina (antagonista de citocina), inibidores de citoquinina, inibidor de COX-2, NFkB, angiopeptina, anticorpos monoclonais inibindo a proliferação de célula
muscular, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas,
30 1-hidroxi-11-metoxicantin-6-ona, escopoletina, doadores de

NO, tais como tetranitrato de pentaeritritol e sidnoniminas, derivados de S-nitroso, tamoxifeno, estaurosporina, β -estradiol, α -estradiol, estriol, estrona, estradiol etinil, medroxiprogesterona, cipionatos de 5 estradiol, benzoato de estradiol, tranilast, camebacaurina e outros terpenóides usados na terapia de câncer, verapamil, inibidores de tirosina quinase (tirfostinas), paclitaxel e derivados do mesmo, tais como 6- α -hidróxi-paclitaxel, taxoteres, subóxidos de carbono (MCS) e 10 oligômeros macrocíclicos do mesmo, mofebutazona, lonazolac, lidocaína, cetoprofeno, ácido mefenâmico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxicloroquina, aurotiomalato de sódio, oxaceprol, β -sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D-24851 (Calbiochem), 15 colcemid, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, proteína S 100, bacitracina, antagonistas de receptor de vitronectina, azelastina, inibidor de tecido estimulador de guanidil ciclase de ácidos nucléicos livres de proteinase-1 e -2 de metal, ácidos nucléicos incorporados em 20 transmissores de vírus, fragmentos de DNA e RNA, inibidor de ativador de plasminogênio 1, inibidor de ativador de plasminogênio 2, oligonucleotídeos antisense, inibidores de VEGF, IGF 1, agentes ativos do grupo de antibióticos, tais como cefadroxil, cefazolina, cefaclor, cefoxitina, 25 tobramicina, gentamicina, penicilinas, tais como dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina desulfatada e N-reacetilada, ativador de plasminogênio de tecido, receptor de membrana de plaqueta GpIIb/IIIa, anticorpos para inibidor de fator Xa, 30 heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina,

prouroquinase, estreptoquinase, varfarina, uroquinase, vasodiladores, tais como dipiramidol, trapidil, nitroprussidas, antagonistas de PDGF, tais como triazolopirimidina e seramina, inibidores de ACE, tais como
5 captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartano, inibidores de tioprotease, prostaciclina, vapiprost, interferon α , β e γ , antagonistas da histamina, bloqueadores de serotonina, inibidores de apoptose, reguladores de apoptose, tais como p65, NF-kB ou Bcl-xL
10 oligonucleotídeos antisense, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, polifenóis de chá, epicatequina galato, epigalocatequina galato, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, etoposídeo, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida,
15 ácido retinóico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotalol, esteróides obtidos naturalmente e sinteticamente, tais como inotodiol, maquirosídeo A, galaquinosídeo, mansonina, estreblosídeo, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, substâncias não esteroidais
20 (NSAIDS), tais como fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona e outros agentes antivirais, tais como aciclovir, ganciclovir e zidovudina, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, cetoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoários, tais como
25 cloroquina, mefloquina, quinina, além dos terpenóides naturais, tais como hipocaesulina, barringtogenol-C21-angelato, 14-dehidroagrostistaquina, agroscerina, agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatodiolídes, ácido 4,7-oxicicloanisomérico, bacarinóides B1, B2, B3 e
30 B7, tubeimosídeo, bruceantinosídeo C, yadanziosídeos N e P,

isodeoxielefantopina, tomenfantopina A e B, coronarina A, B
C e D, ácido ursólico, ácido hiptático A, iso-
iridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A e
B, longicaurina B, esculponeatina C, camebaunina,
5 leucamenina A e B, 13,18-dehidro-6-alfa-
senecioiloxichaparrina, taxamairina A e B, regenilol,
triptolídeo, cimarina, hidroxianopterinina, protoanemonina,
cloreto de celiburina, sinococulina A e B, dihidronitidina,
cloreto de nitidina, 12- β -hidroxipregnadien-3,20-diona,
10 helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina,
inotodiol, podofilotoxina, justicidina A e B, larreatina,
maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol,
maquirosídeo A, marcantina A, maitansina, licoridicina,
margetina, pancratistatina, liriodenina, bispartenolidina,
15 oxoushinsunina, periplocosídeo A, ácido ursólico,
deoxipsorospermina, psichorubina, ricina A, sanguinarina,
ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, cromonas de
espatelia, estizofilina, mansonina, estreblosídeo,
dihidrousambaraensina, hidroxiusambarina,
20 estriquinopentamina, estriquinofilina, usambarina,
usambarensina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina,
lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol,
sirolimo (rapamicina), somatostatina, tacrolimo,
roxitromicina, troleandomicina, sinvastatina,
25 rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina,
teniposídeo, vinorelbina, trofosfamida, treosulfano,
temozolomida, tiotepa, tretinoína, espiramicina,
umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A e B, zeorina.