



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

**(11) PI 0610479-7 B1**



**(22) Data do Depósito: 03/05/2006**

**(45) Data de Concessão: 13/11/2018**

**(54) Título:** MÉTODO PARA O REVESTIMENTO DA SUPERFÍCIE COMPLETA DE ENDOPRÓTESES DO TIPO MALHA OU DO TIPO TRELIÇA

**(51) Int.Cl.:** A61L 27/34; A61L 28/00; A61L 29/08; A61L 31/10.

**(30) Prioridade Unionista:** 05/05/2005 DE 102005021622.6; 06/06/2005 US 60/687.340.

**(73) Titular(es):** HEMOTEQ AG.

**(72) Inventor(es):** ROLAND HORRES; MARITA LINSSEN; ROGER CASPERS; MICHAELA STYRNIK; MICHAEL HOFFMANN; ERIKA HOFFMANN.

**(86) Pedido PCT:** PCT DE2006000766 de 03/05/2006

**(87) Publicação PCT:** WO 2006/116989 de 09/11/2006

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 05/11/2007

**(57) Resumo:** MÉTODO PARA REVESTIMENTO DA SUPERFÍCIE INTEIRA DE ENDOPRÓTESES DO TIPO MALHA OU DO TIPO TRELIÇA, ENDOPRÓTESE. A presente invenção refere-se a métodos para revestimento da superfície total de endopróteses do tipo malha ou do tipo treliça, no qual as endopróteses inicialmente são providas com uma camada fina revestimento a superfície do material da endoprótese e subseqüentemente, a superfície da endoprótese inteira é revestida, na qual o dito revestimento da superfície inteira cobre as hastes assim como os interstícios entre as hastes individuais.

**MÉTODO PARA O REVESTIMENTO DA SUPERFÍCIE COMPLETA DE  
ENDOPRÓTESES DO TIPO MALHA OU DO TIPO TRELIÇA**  
DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a métodos para o  
5 revestimento de superfícies totais de endopróteses do tipo  
malha ou do tipo treliça, nas quais a endoprótese é  
inicialmente suprida com uma camada fina cobrindo a  
superfície do material da endoprótese, isto é, as hastes  
formando a treliça ou malha, e a total ou respectivamente uma  
10 área de superfície contínua da endoprótese está  
subseqüentemente sendo coberta, na qual o dito revestimento  
de toda ou respectivamente uma área de superfície contínua  
cobre as hastes assim como os interstícios entre as hastes  
individuais.

15 Alterações patológicas em relação a qualquer passagem do  
corpo podem levar à constrição ou até a total oclusão do  
mesmo. A arteriosclerose, assim como a trombose aguda, é uma  
causa freqüente para condições tais como infarto do miocárdio  
ou ataque apoplético.

20 Um outro risco ocorrente freqüentemente em relação a  
passagens do corpo é o crescimento de tumor benigno e  
maligno. Devido à divisão celular incontrolável e rápida o  
tumor se espalha em áreas adjacentes e dentro de órgãos ocos  
e assim obstrui ou impede respectivamente as passagens do  
25 corpo afetadas. O câncer esofágico, câncer de colo, câncer de  
pulmão, câncer de rim, oclusão do trato biliar, o pâncreas e  
a uretra podem ser citados como exemplos de tais condições.

Durante as duas últimas décadas, stents provaram ser  
métodos de terapia locais adequados para o tratamento de  
30 vasos sanguíneos constritos. Após ter dilatado o sítio  
afetado por meio de um cateter balão, ou mesmo após ter  
removido a porção constrita, o stent é colocado no sítio  
afetado, onde ele é expandido e assim dilata a parede  
vascular a tal grau que o diâmetro original do vaso afetado é  
35 restaurado e o vaso é mantido aberto.

Em particular no caso dos stents entrarem em contato com

sangue os ditos stents, como um material exógeno, causa a formação de restenoses. Esforços feitos no desenvolvimento de stents objetivando fornecer uma biocompatibilidade aperfeiçoada do material do stent, uma flexibilidade maior combinada com a fadiga do material reduzida e uma redução da superfície externa são planejados para minimizar mais a taxa de restenose induzida por stent.

5 O revestimento da superfície do stent com materiais bioestáveis, biodegradáveis ou biocompatíveis servindo como carreiras para um agente ativo anti-restenótico provou ser um desenvolvimento aperfeiçoado promissor quando adicionado às exigências básicas acima citadas a serem satisfeitas pelo corpo do stent. Supõe-se que dito agente ativo pare o processo de promoção da restenose por meio de uma liberação adaptada às exigências em termos de tempo e concentração. As exigências a serem satisfeitas pelo stent como tal assim como pelo material de revestimento, a qualidade do revestimento e os agentes ativos são similarmente altas.

10 O mesmo corpo básico é usado para prevenir ou interferir em, por exemplo, constrições causadas pelo crescimento de tumor no esôfago ou na traquéia bronquial. Contrário ao stent vascular para tratar arteriosclerose, estes stents são providos com um o revestimento de polímero cobrindo o corpo do stent que, devido a sua função como barreira mecânica, que se espera que previna ou pelo menos reduza a recorrência do crescimento para dentro de tumor dentro do lúmen através de interstícios.

20 Um aspecto característico comum a todos os materiais externos inseridos dentro dos lumens do corpo consiste no fato de que se espera que os ditos materiais assegurem, se possível, uma flexibilidade ilimitada, que é a motilidade livre necessária fisiologicamente do órgão alvo enquanto elimina ou retarda condições locais que prejudiquem a função normal do lúmen. A dita flexibilidade depende do material e projeto do corpo oco e levou a um corpo oco cobrindo uma área relativamente pequena da parede vascular e tendo uma

estrutura similar a uma malha ou malha ampla respectivamente.

Exigências diferentes em relação aos aspectos característicos do implante devem ser consideradas dependendo das características clínicas da doença e do sítio de aplicação. Assim, por exemplo, as exigências em relação a uma endoprótese inserida em uma artéria diferem daquelas a serem satisfeitas por uma endoprótese inserida dentro do esôfago. Um stent somente pode ser usado como uma barreira no tratamento de um tumor se ele é capaz de cobrir totalmente a área afetada, enquanto a superfície externa de ambos os stents vasculares revestidos e descobertos deveria ser tão limitada quanto possível para prevenir restenose induzida por stent. O primeiro somente é possível se os interstícios grandes, que são típicos para stents, não continuam permeáveis e são capazes de inibir o crescimento de tumor. Isto é alcançado por meio de uma cobertura polímero envolvendo a endoprótese.

Entretanto, enquanto para um stent vascular, a exigência mais importante é uma superfície hemocompatível, no caso de um stent de esôfago em contraste é uma exigência obrigatória que o stent seja seguramente fixado de uma maneira que evite que ele escorregue para dentro do estomago devido a peristaltase da deglutição. O material da endoprótese assim como o da cobertura de polímero deveria, além do mais, ter uma certa resistência ao ácido gástrico (refluxo, vômito).

Obviamente, o stent a ser colocado na traquéia não deve prejudicar a respiração, e a cobertura de polímero pode não obstruir a drenagem de muco e secreção. Além do mais, ele tem que dispor de uma certa resistência a pressões altas e velocidades do ar que ocorrem durante o espirro e a tosse. Em relação ao trato renal, a uretra ou, por exemplo, o trato biliar, outras exigências dependendo do ambiente respectivo devem ser satisfeitas.

Dependendo do sítio de aplicação, é possivelmente necessário diferenciar a estrutura da superfície de tal dispositivo médico entre a superfície externa e a superfície

interna defrontando-se com o lúmen.

Já que o stent que é revestido com polímero é esperado executar sua função de uma maneira que é adaptada ao sítio respectivo e o qual, no caso ideal, é esperado suprir ou apoiar a função do órgão alvo sem perturbar ou prejudicar sua função, conceitos diferentes objetivando fornecer um stent com uma cobertura polímero foram preparados.

Entretanto, a aplicação de stents para a aplicação não-vascular não foi ainda estabelecida.

Assim, a US 5876448 (WO 93/22986) descreve um stent esofageal auto-expandível provido com um tubo de silicone ao longo da região medial do dito stent, tubo que comprime o stent de tal modo que ele tem um diâmetro menor do que nas extremidades distal e proximal que não são cobertas pelo tubo. As extremidades distal e proximal não são cobertas para suprir uma fixação aperfeiçoada nas paredes da cavidade por meio destas hastes de stent livres. Entretanto, este stent não foi bem sucedido, já que a compressão do corpo do stent leva a problemas, tais como o fato de que as forças aplicadas sobre o stent durante o vômito são aumentadas de uma maneira que faz com que o stent se mova e possivelmente cause danos a parede esofageal com sua extremidade livre.

Além do mais, o tubo de silicone poderia ser rasgado ou respectivamente ser desligado sob estas circunstâncias, muco ou partículas de comida poderiam ser depositados entre a parede vascular e a camada de revestimento de silicone, que além do risco de inflamação possível poderia levar à vários efeitos extremamente negativos para o paciente.

A WO 2005/030086 também descreve um método de cobrir completamente as superfícies dos corpos dos stent auto-expandíveis tendo uma cobertura de poliuretano, na qual o polímero é aplicado na forma de um filme na superfície interna das hastes por meio de um balão ou outro modelo oco apropriado subseqüente a um primeiro revestimento pulverizado do stent com o polímero. O dito método inclui o fato de que o revestimento que cobre completamente a superfície do stent é

aplicado no lado luminal para que as hastes do stent possam  
fixar o stent seguramente à parede vascular na superfície  
externa. O aquecimento subsequente do sistema a uma  
temperatura mais alta do que o ponto de amaciamento serve  
5 para recozer o poliuretano ao stent. Na presente invenção o  
problema reside no fato de que a cobertura do polímero não é  
ligada quantitativamente ao stent revestido e, portanto, não  
continuará permanentemente fixada ao stent sob as dadas  
circunstâncias. Adicionalmente, o aquecimento pode causar  
10 pequenos buracos, que possivelmente poderiam aumentar durante  
a implantação e finalmente levar a uma separação do material  
de revestimento e até mesmo a deslocalização do stent todo.

Outrossim, o aquecimento a uma temperatura acima do  
ponto de amaciamento do polímero poderia levar, por um lado,  
15 o revestimento pulverizado também estar presente na  
superfície externa das hastes do stent e por outro lado, a  
camada do polímero não aderir somente ao stent mas também ao  
balão, que também consiste em polímero. Assim, a remoção do  
balão causará problemas de adesão já que a camada de  
20 revestimento interna está pelo menos parcialmente separada na  
remoção do balão do stent. Assim, as partículas de comida ou  
muco respectivamente poderiam depositar entre o revestimento  
separado e a parede interna, a qual separa a camada de  
revestimento do stent e, antes de mais nada, atrapalha a  
25 desobstrução da passagem. O material separado projeta-se  
dentro do vaso e adicionalmente causa irritações, náusea e  
tosse e deste modo adicionalmente promove a desfixação do  
stent totalmente.

Quanto ao revestimento, as extremidades dos stents são  
30 áreas particularmente problemáticas, já que os primeiros  
furos no revestimento serão formados na maioria dos casos  
naquelas áreas devido ao fato de que as extremidades das  
hastes do stent penetram na camada de revestimento. Em  
acréscimo aos possíveis danos causados à parede vascular,  
isto também facilita uma separação adicional do  
35 revestimento.

A US 5951599 descreve um exemplo de um stent que é completamente revestido em uma superfície parcial dele. Supõe-se que o stent descrito nela seja empregado no tratamento de aneurismas dentro de vasos sanguíneos.

5 Aneurismas são dilatações anormais da parede vascular, na qual o sangue se acumula e coagula, assim aumentando a dilatação do vaso. Deste modo, o risco de trombose é aumentado e finalmente leva a ruptura do vaso. A US 5951599 tenta lidar com este problema preenchendo os interstícios

10 livres de um stent vascular com uma malha de polímeros com pequenos furos, que é disposta acima do sítio da dilatação do vaso sanguíneo e cobre o aneurisma de tal modo que o fluxo de sangue dentro do sítio de dilatação estagna-se. Como conseqüência da interrupção do fluxo, um trombo sólido é

15 formado, que por sua vez para o crescimento do aneurisma. Além do mais, supõe-se que a camada de revestimento do polímero evite o inchaço do sangue ou que partes do coágulo sanguíneo sejam descarregadas dentro da circulação do sangue e deste modo, cause um enfaro em outros sítios. Problemas

20 inerentes a uma adesão pobre também estão ocorrendo e deterioram a função do stent e assim levam a um aumento de risco para o paciente. No momento, aneurismas ainda são tratados pelo preenchimento com fios de metal ("espirais"), que se espera que parem o fluxo sanguíneo dentro do sítio de

25 dilatação.

A presente invenção tem por objetivo prover um implante evitando as desvantagens descritas assim como prover um método otimizado para a fabricação de tais implantes.

O dito objetivo é alcançado pelo ensino técnico das

30 reivindicações independentes da presente invenção. Modalidades vantajosas adicionais da invenção são descritas nas reivindicações dependentes, na descrição e nos exemplos.

Foi descoberto que os problemas da técnica anterior podem ser resolvidos pela aplicação de uma primeira camada

35 subjacente nas hastes da endoprótese, a dita camada não cobrindo os interstícios entre as hastes ou respectivamente

na superfície da endoprótese, e pela subsequente aplicação da camada que se espera que cubra os interstícios dentro da superfície ou respectivamente entre as hastes individuais da endoprótese deste modo gerando uma estrutura tubular com uma

5 área de superfície contínua pelo menos parcialmente da estrutura da endoprótese em forma de treliça ou em forma de malha respectivamente, na qual as duas camadas formam uma unidade inseparável nos pontos de contato de ambas camadas de polímero que envolvem as hastes individuais da endoprótese.

10 Deste modo, endopróteses para passagens de corpo são utilizadas para o revestimento, as quais são geralmente referidas como "vasos" no presente pedido, por exemplo, vasos sanguíneos, veias, o esôfago, trato biliar, trato renal, a traquéia, tubos bronquiais, segmentos do intestino delgado,

15 intestino grosso, ou outras passagens do corpo aproximadamente tubulares, a dita endoprótese tendo uma estrutura em forma de treliça ou em forma de malha, tal como um stent. O termo "passagens do corpo" não compreende somente passagens do corpo naturais ou lumens do corpo, mas também

20 aberturas no corpo artificiais e lumens do corpo tais como bypasses ou ileostomias. Aplicações adicionais para endopróteses cobertas de acordo com a invenção, portanto, são, por exemplo, implantes de laringe, bypasses, cateteres ou ileostomias e em geral qualquer região dentro ou do

25 organismo vivo onde um lúmen do corpo desobstruído com motilidade suficiente que ao mesmo tempo mantém um suprimento de parede vascular ótimo, ainda, entretanto minimiza o impacto do corpo estranho implantado no meio, é importante.

Uma endoprótese tal como um stent não forma um tubo

30 sólido, mas é composta de uma rede de malha. Se um stent é examinado em detalhes, o dito stent é cortado, por exemplo, por meio de um laser de um tubo sólido, tal que hastes individuais interconectadas são formadas. O termo "hastes" como é usado no presente pedido refere-se aos segmentos

35 sólidos individuais (hastes do stent) da estrutura do stent, que são interconectadas em certos pontos de interseção e



formam a estrutura flexível e expansível da endoprótese.

Para cortar o stent, segmentos entre as hastes individuais, neste trabalho referido como "interstícios", são cortados. Portanto, uma endoprótese tem uma pluralidade de elementos de estrutura sólida (por exemplo, hastes, anéis, hélices, fios e pontos de interseção), que juntos formam a endoprótese, assim como uma pluralidade de interstícios entre os ditos elementos sólidos tais como pontos de interseção e hastes. Na modalidade corrente de endopróteses, as hastes se encontram em pontos de interseção, tais quais os interstícios são definidos pelas hastes circundantes e pontos de interseção. Entretanto, existem também modalidades de endopróteses sem ou virtualmente sem quaisquer pontos de interseção e as hastes, por exemplo, têm a forma de anéis ou espirais. No caso de algumas das tais endopróteses somente poucos ou somente um interstício, que é, por exemplo, definido por duas hélices fundidas, está ainda presente no lugar da pluralidade de interstícios. Tais interstícios em alguns casos não estão claramente definidos, mas podem em vez disso ter uma, duas ou mesmo mais extremidades abertas ou laterais abertas. De qualquer modo, o termo "interstícios" como é usado na presente invenção refere-se à área aberta ou limitada entre os elementos sólidos da endoprótese.

A presente invenção mostra métodos de revestimento que por um lado permitem o aumento da superfície da endoprótese, que pode ser usado para a liberação do agente farmacológico para que uma quantidade maior do dito agente possa ser incorporada e uniformemente aplicada sobre a superfície aumentada da área do vaso sem a necessidade de aplicar uma camada de revestimento espessa nas hastes individuais. Além do mais, os métodos de revestimento de acordo com a invenção permitem a provisão de superfícies de endopróteses completamente cobertas para certas aplicações tais como a manutenção da desobstrução das passagens do corpo com risco de serem obstruídas por tumores, as ditas endopróteses sendo capazes de manter o vaso permanentemente aberto enquanto são

ao mesmo tempo suficientemente flexíveis para expansão.

Este objetivo é alcançado cobrindo completamente a superfície da estrutura em forma de treliça ou do tipo malha respectivamente da endoprótese. O termo "cobrindo as superfícies todas" como é usado na presente invenção refere-se a um o revestimento que cobre todas as superfícies dos interstícios. O dito revestimento pode também ser descrita como uma camada de revestimento contínua, isto é, um filme é formado em um interstício, no qual o dito filme somente limita as hastes definindo o dito interstício. O dito revestimento se estende sobre o interstício como uma ponte suspensa, que é fixada somente nas suas extremidades e não limita um campo sólido no interstício. Para assegurar que esta camada de revestimento, que cobre a superfície toda, adira suficientemente às hastes ou respectivamente à endoprótese, as hastes estão sendo pelo menos parcialmente cobertas com um polímero na primeira etapa do revestimento, os interstícios, entretanto, não são revestidos, e após umedecer ou respectivamente parcialmente dissolver esta primeira camada de revestimento de polímero, a etapa de cobrir completamente a superfície com um polímero B segue uma segunda etapa de revestimento, na qual a primeira camada de revestimento de polímero transmite propriedades de adesão aperfeiçoadas para a segunda camada de polímero, que espera-se que seja aplicada na superfície total ou respectivamente espera-se que seja uma camada contínua.

O polímero A e o polímero B podem também ser idênticos e vantajosamente eles são diferentes somente até onde suas concentrações na solução de revestimento interessam.

A presente invenção, portanto, refere-se a métodos para cobrir completamente as superfícies das endopróteses do tipo treliça ou do tipo malha, em particular stents, nos quais em uma primeira etapa de revestimento as hastes formando a estrutura da endoprótese do tipo malha ou do tipo treliça são cobertas completamente ou parcialmente com um o revestimento de polímero e em uma segunda etapa de revestimento as

superfícies completas ou pelo menos parte dos interstícios entre as hastes formando a estrutura das hastes do tipo malha ou do tipo treliça são cobertas com um o revestimento de polímero.

5 Isto significa que a princípio a estrutura sólida da endoprótese é provida com um o revestimento de polímero, na qual o revestimento inclui as hastes individuais. Preferivelmente pelo menos 50%, prefere-se ainda mais pelo menos 70%, prefere-se ainda mais pelo menos 80%, prefere-se  
10 ainda mais pelo menos 90% e prefere-se em particular pelo menos 96% dos segmentos das hastes entre dois pontos de interseção são supridos com o primeiro revestimento de polímero. Além do mais, prefere-se que pelo menos 50%, prefere-se ainda mais pelo menos 70%, prefere-se ainda mais  
15 pelo menos 80%, prefere-se ainda mais pelo menos 90% e prefere-se em particular que pelo menos 96% dos pontos de interseção sejam revestidos com a primeira camada de polímero. Pontos onde pelo menos duas hastes se cruzam são referidos como pontos de interseção.

20 As hastes ou respectivamente os pontos de interseção são fechados pela primeira camada como um tubo ou uma isolação ao redor de um fio; todavia este revestimento somente envolve as hastes individuais e ainda não interconecta duas hastes adjacentes. O primeiro revestimento serve como uma camada de  
25 apoio para diminuir as propriedades adesivas aperfeiçoadas para o revestimento superjacente que se espera que se estenda sobre os interstícios entre as hastes e os pontos de interseção.

De acordo com a invenção prefere-se que o primeiro  
30 revestimento seja seco ou respectivamente deixado secar ou respectivamente curado e subseqüentemente molhado ou embebido ou parcialmente dissolvido ou exposto à dissolução parcial antes que o segundo revestimento seja aplicado. O segundo revestimento se estende sobre ou cobre respectivamente ou  
35 cobre novamente respectivamente os interstícios entre as hastes e os pontos de interseção da estrutura de treliça da

endoprótese pelo menos parcialmente.

Parcialmente significa que pelo menos 50%, prefere-se ainda mais pelo menos 70%, prefere-se ainda mais pelo menos 80%, ainda prefere-se mais pelo menos 90% e em particular  
5 prefere-se que pelo menos 96% de uma superfície contínua ou da superfície total dos interstícios sejam revestidos. Evidentemente, a segunda camada de polímero cobrindo os interstícios também cobre as hastes e os pontos de interseção, mas não é obrigatório que a mesma também cubra as  
10 superfícies interna e externa dela. Devido à camada de revestimento de polímero subjacente que fornece as propriedades adesivas, é suficiente se, por exemplo, a segunda camada de polímero cobrir somente a superfície interna e externa das hastes e pontos de interseção, isto é a  
15 superfície da endoprótese. Além do mais, prefere-se, mas não é obrigatório que a superfície da endoprótese seja coberta completamente de acordo com a invenção e não somente parte de sua superfície. Um revestimento parcial, por exemplo, é vantajoso se um agente ativo tem que ser suprido para o vaso  
20 unicamente em um lado ou se o tumor exerce pressão no vaso de um lado somente. O termo "revestimento parcial", portanto, refere-se ao revestimento de uma porção inferior, superior, traseira, dianteira, direita ou esquerda de uma endoprótese. O revestimento parcial, entretanto, pode também se referir ao  
25 fato de que, por exemplo, somente 50% da área de superfície de interstício relativa à área de superfície total da endoprótese é coberta.

Além do mais, as hastes individuais ou pontos de interseção da endoprótese podem ter recessos ou cavidades  
30 que, por exemplo, poderiam ser preenchidas com um agente farmacológico e serem cobertas com o primeiro revestimento de polímero e o segundo revestimento. Tal revestimento de tais recessos e cavidades é técnica anterior e vai ser considerada como uma modalidade preferida, mas não como o aspecto  
35 principal da presente invenção.

A endoprótese descoberta ou respectivamente o stent nu

pode ser feito de materiais convencionais tais como aço inoxidável médico, titânio, cromo, vanádio, tungstênio, molibdênio, ouro, nitinol, magnésio, zinco, ligas dos metais mencionados anteriormente, ou pode ser composto de materiais de cerâmica ou polímeros. Estes materiais ou são auto-expansíveis ou são balão expansíveis e bioestáveis ou biodegradáveis.

O método para cobrir completamente a superfície da endoprótese do tipo treliça ou tipo malha de acordo com a invenção compreende as seguintes etapas:

a) fornecer uma endoprótese do tipo malha ou do tipo treliça descontínua com interstícios entre as hastes que formam a treliça ou malha.

b) pelo menos parcialmente cobrir as hastes, que formam a treliça ou malha, com um polímero A.

c) umedecer a superfície da endoprótese coberta com o polímero A com um solvente orgânico.

d) cobrir todas as superfícies de pelo menos uma parte dos interstícios entre as hastes formando a estrutura do tipo malha ou do tipo treliça com um o revestimento de polímero de um polímero B.

Os termos "endoprótese do tipo malha ou do tipo treliça com uma superfície descontínua" referem-se ao fato de que a endoprótese não é um tubo sólido ou um cilindro. "Pelo menos parcialmente" ou "pelo menos uma parte" já foram definidos acima por meio de percentagens, e o termo "umedecimento" não compreende somente umedecer a primeira camada de polímero, mas também a expansão, dissolvendo parcialmente ou expondo a uma dissolução parcial da primeira camada. A etapa de umedecimento é preferivelmente executada pela pulverização da endoprótese com um solvente orgânico ou mistura de solvente orgânico ou pela imersão da endoprótese em um solvente orgânico ou mistura de solvente orgânico ou pelo armazenamento da endoprótese em uma atmosfera saturada com um solvente orgânico ou mistura de solvente orgânico.

Uma outra modalidade da presente invenção é um método

para o revestimento de superfícies inteiras de endopróteses do tipo malha ou do tipo treliça, o dito método compreendendo as seguintes etapas:

- 5 a) fornecer uma endoprótese do tipo malha ou do tipo treliça descontínua compreendendo hastes tendo uma superfície interna e uma superfície externa com interstícios entre as hastes individuais,
- b) cobrir pelo menos parcialmente a superfície interna e externa das hastes com um polímero A,
- 10 c) umedecer a superfície da endoprótese coberta com o polímero A com um solvente orgânico,
- d) cobrir as superfícies inteiras de pelo menos uma parte da superfície interna e/ou externa assim como os interstícios entre as hastes com um o revestimento de  
15 polímero de um polímero B.

Assumindo que as hastes são aproximadamente redondas, o termo "superfície interna" refere-se à porção da superfície das hastes que está faceando o eixo longitudinal da endoprótese e o termo "superfície externa" descreve a porção  
20 que não se defronta com a superfície interna. Portanto, somente os termos superfície exterior e interior são claramente diferenciados.

Preferivelmente, a etapa de revestimento b) é realizada por meio de pulverização do revestimento ou eletrospinning,  
25 enquanto as etapas c) e d) são preferivelmente executadas por meio de revestimento por imersão, micropipetação, eletrospinning ou/e o "método da bolha de sabão".

A superfície do polímero pode ser coberta completamente ou parcialmente com um polímero C na superfície interna e/ou  
30 na superfície externa.

Deste modo, é importante, por exemplo, para o lado luminal de um stent traqueobronquial que ele continue suficientemente escorregadio para não interferir com a evacuação de secreção, muco, e similares. A hidrofili-  
35 cidade pode ser aumentada pelo revestimento com um polímero apropriado tal como polivinil pirrolidona (PVP).

As endopróteses descobertas preferivelmente usadas têm uma estrutura que dispõe de recessos e interstícios localizados entre a superfície interna e externa em vez uma estrutura contínua.

5 A referência feita aos termos "superfícies externas e internas" mostra que as endopróteses usadas para o método de acordo com a invenção dispõem preferivelmente de uma estrutura tubular. As endopróteses a serem cobertas são preferivelmente corpos ocios e alongados de modo que  
10 estruturas do tipo treliça, trançadas, do tipo malha, cilíndricas, espirais e/ou tubulares são preferidas.

Este método de revestimento supera as deficiências descritas da técnica anterior em relação ao revestimento da superfície completa e deste modo, elimina os riscos aos quais  
15 o paciente é exposto.

Tais dispositivos médicos que podem ser usados de acordo com a invenção podem ser revestidos, por um lado, pela aplicação de um o revestimento no material sólido, por exemplo, as hastes individuais de um stent, e pelo  
20 preenchimento da área aberta que é definida pelas hastes com uma camada de polímero B. Esta camada de polímero é capaz de cobrir os interstícios das hastes do stent cobertas com o polímero A graças às propriedades do polímero. A estabilidade da cobertura é uma função das duas camadas combinadas do  
25 polímero B e polímero A, que incluem os elementos do dispositivo médico.

Deste modo qualquer dispositivo médico tendo tais interstícios na estrutura da superfície pode ser revestido de acordo com a invenção, como é o caso, por exemplo, com stents  
30 mostrando tais interstícios entre as hastes individuais.

O revestimento das partes sólidas, por exemplo, das hastes individuais da endoprótese, é executada preferivelmente por meio de pulverização d o revestimento ou eletrospinning e a camada assim obtida é consideravelmente  
35 mais fina do que a camada de revestimento que é depositada em toda a superfície. A primeira etapa de revestimento também

pode ser realizada por meio de um método de imersão, método de deposição de plasma ou revestimento da fase de gás.

Preferivelmente, um polímero A é usado na primeira etapa de revestimento enquanto na segunda etapa de revestimento um polímero B é usado, mas também é possível usar o mesmo polímero em ambas as etapas de revestimento.

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

Os seguintes polímeros podem ser citados como polímeros estáveis biologicamente ou polímeros com baixa biodegradabilidade: ácido poliacrílico e poliacrilatos tais como polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poliacrilamida, poliacrilonitrilas, poliamidas, polieteramidas, polietileno amino, poliimidaz, policarbonatos, policarburetanos, polivinil quetanos, polivinil haletos, polivinilideno haletos, éteres de polivinil, polivinilarenos, ésteres de polivinil, polivinil pirrolidonas, polioximetilenos, polietileno, polipropileno, politetrafluor-etileno, poliuretanos, poliolefino elastômeros, polisobutilenos, gomas EPDM, fluorssilicones, carboximetil quitosanas, polietileno tereftalato, polivarelatos, carboximetil celulose, celulose, raion, triacetatos de raion, nitratos de celulose, acetatos de celulose, hidroxietil celulose, celulose de butiratos, celulose de acetato butiratos, etil vinil acetato de copolímeros, polissulfonas, polietersulfonas, resinas epóxi, resinas ABS, prepolímeros de silicone, silicones tais como polisiloxanos, polivinil halogênio e copolímeros, éteres de celulose, triacetatos de celulose, quitosana, derivados de quitosana, óleos polimerizáveis tais como óleo de linhaça e copolímeros e/ou misturas deles.

Além do mais, em uma etapa anterior a etapa de revestimento com o polímero A, uma camada hemocompatível



preferivelmente pode ser ligada covalentemente à superfície descoberta do dispositivo médico ou pode ser imobilizada na mesma por meio de reticulação, por exemplo, com glutardialdeído. Tal camada que não ativa a coagulação do sangue é útil quando o material do stent descoberto entra em contato com o sangue. Deste modo, é preferível primeiramente prover um stent parcialmente revestido tal como, por exemplo, descrito na US 595159 para o tratamento de aneurismas, com tal camada hemocompatível.

10 A camada hemocompatível preferivelmente é feita dos seguintes agentes preferidos: heparina obtida naturalmente assim como derivados dela preparados regiosseletivamente com diferentes graus de sulfação e acetilação na variação de peso molecular do pentassacarídeo, que é responsável pelo efeito antitrombótico dela, para o peso molecular padrão da heparina disponível comercialmente de cerca e 13 kD; sulfatos de heparano e derivados dele, oligossacarídeos e polissacarídeos do eritrócito de glicocalix, oligossacarídeos, polissacarídeos, heparina N-reacetilada e completamente desulfatada, heparina N-reacetilada e desulfatada, quitosana N-carboximetilado e/ou parcialmente N-acetilado, ácido poliacrílico, éter poliéter cetonas, polivinil pirrolidona, e/ou polietileno glicol assim como as misturas destas substâncias.

25 Como polímeros absorvíveis ou biodegradáveis, por exemplo, os seguintes polímeros podem ser usados:

polivalerolactonas, poli- $\epsilon$ -decalactonas, polilactídeos, poliglicólides, copolímeros dos polilactídeos e poliglicólides, poli- $\epsilon$ -caprolactona, ácido poli hidroxibutírico, poli hidroxibutiratos, poli hidroxivaleratos, poli hidroxibutirato-co-valeratos, poli(1,4-dioxano-2,3-dionas), poli(1,3-dioxano-2-onas), poli-para-dioxanonos, polianidridos tais como polimaleico anidridos, poli hidroximetacrilatos, fibrina, policianoacrilatos, policaprolactona dimetilacrilatos, ácido poli- $\beta$ -maleico, policaprolactonebutil-acrilatos, polímeros de

multiblocos tais como de oligocaprolactonedióis e oligodioxanonedióis, poliéter éster, polímeros de multiblocos tais como PEG e poli(butilenotereftalato), polipivotolactonas, ácido poliglicólico, trimetil-carbonatos, 5 policaprolactona-glicólidos, poli( $\gamma$ -etilglutamato), poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol-A-aminocarbonato), poliortoésteres, ácido poliglicólico, trimetil-carbonatos, politrimetil carbonatos, poliiminocarbonatos, poli(N-vinil)-pirrolidona, álcoois de 10 polivinil, poliesteramidas, glicolatado poliésteres, polifosfoésteres, polifosfazenes, poli[p-carboxifenoxi]propano], ácido poli hidroxipentanóico, polianidridos, óxido de polietileno-óxido de propileno, poliuretanos macios, poliuretanos com resíduos de amino 15 ácidos na espinha, polieterésteres tais como polietileno óxido, polialceno oxalatos, poliortoésteres assim como seus copolímeros, carragenanas, fibrinogênio, amido, colágeno, polímeros baseados em proteínas, poliamino ácidos, ácidos poliamino sintéticos, zeína, zeína modificada, poli 20 hidroxialcanoatos, ácido péptico, ácido acetínico, fibrina e caseína modificada e não-modificada, sulfato de carboximetil, albumina, além de ácido hialurônico, sulfato de heparano, heparina, sulfato de condroitina, dextrano,  $\beta$ -ciclodextrinas, e copolímeros com PEG e polipropileno glicol, goma arábica, 25 guar, gelatina, colágeno, colágeno-N-Hidroxisuccinimida, modificações e copolímeros e/ou misturas das substâncias mencionadas acima.

Outrossim, prefere-se que a superfície externa resultante da segunda etapa de revestimento completa da 30 superfície não seja regular ou plana mas que tenha a estrutura de um stent, isto é, a estrutura das hastes, seja ainda visível. A vantagem disso consiste no fato de que a superfície coberta exterior da endoprótese faceando a parede do vaso tem uma estrutura áspera e corrugada, que assegura 35 uma fixação aperfeiçoada dentro do vaso.

Além disso, prefere-se que a segunda etapa de

revestimento consista em dois estágios. Os dispositivos médicos a serem revestidos são preferivelmente tubulares com pelo menos uma extremidade aberta de um lado, a maioria das vezes regular em ambos os lados. Para a realização da segunda etapa de revestimento [etapas c) e d)], o dito dispositivo médico é preferivelmente colocado em um bastão ou um pino tendo o diâmetro desejado e é imerso em um solvente apropriado. O bastão ou pino tem um diâmetro correspondente ao diâmetro interno futuro desejado do dispositivo médico após o revestimento.

Prefere-se ainda mais que o dispositivo médico seja revestido por meio de revestimento de imersão de modo que a camada forme um o revestimento uniforme e macio na superfície interna do dispositivo médico embora depositado na superfície externa de uma maneira que faça que a estrutura da superfície do dispositivo médico seja suspensa do revestimento ou respectivamente seja mantida como uma estrutura visível embaixo do revestimento. Para este propósito, a primeira etapa do revestimento é necessária, já que uma distância, que corresponda à camada de polímero entre as hastes do stent e o bastão e que é requisitado para o revestimento de imersão de toda a superfície pode ser gerado somente devido ao revestimento com o polímero A. A solução de polímero B pode agora fluir dentro destas áreas intermediárias abertas no lado luminal do dispositivo médico e encher o mesmo.

Preferivelmente solventes orgânicos com características de umedecimento para a dissolução adequada do polímero B são usados como solventes. O solvente usado pode conter o polímero B já em uma concentração baixa, tal que a viscosidade da solução é baixa o suficiente para ainda fornecer umedecimento completo e próprio das superfícies internas do dispositivo médico em particular. A concentração do polímero B no solvente usado para o umedecimento de acordo com a etapa c) é mais baixa do que a concentração do polímero B na solução usada para o revestimento de acordo com a etapa d). Solventes tendo uma baixa pressão de vapor, tais como

acetona, THF, cloro metileno, clorofórmio, tetracloreto de carbono, metanol, etanol, éter, éter de petróleo, hexano, heptano, cicloexano, benzeno, tolueno, acetato de etila ou ácido acético são usados como solventes.

5 A etapa de umedecimento c) tem a vantagem de prevenir a inclusão de bolhas de ar na camada de polímero do polímero B cobrindo a superfície toda e uma aderência forte ou fusão respectiva entre a camada de polímero do polímero A e a camada do polímero do polímero B, já que ambos os polímeros  
10 são solúveis ou completamente (A e B) ou parcialmente (A) no solvente usado.

Em lugar da etapa de umedecimento ou em acréscimo a mesma, as duas camadas de polímero podem ser fundidas na exposição ao calor.

15 A superfície do dispositivo médico úmido com solvente ou já úmido com uma solução diluída do polímero B ou parcialmente coberta está subseqüentemente sendo completamente coberta com uma solução do polímero B mais concentrada. O dito revestimento pode ser executado pela  
20 colocação do dispositivo médico em uma solução de imersão mais concentrada ou pelo aumento da concentração da solução diluída do polímero B, no qual a primeira modalidade será preferida.

Além do mais, prefere-se que a solução de umedecimento e  
25 a solução de revestimento conttenham o mesmo solvente, entretanto, este fato não é obrigatório. Contudo, é importante que o solvente para a solução de umedecimento e o solvente para cobrir completamente a superfície de acordo com a etapa d) possam ser misturados e preferivelmente tenham a  
30 mesma habilidade para dissolver o polímero B e não levem a precipitação do polímero B ou a turvação da solução de revestimento.

Como um caso especial do método de imersão, a policondensação interfacial pode ser usada para cobrir todas  
35 as superfícies do dispositivo médico. Neste método, a solução de imersão consiste em duas soluções de monômeros que não

podem ser misturadas, nas quais o polímero que não é solúvel em ambas as soluções de monômeros formam um filme fino na interface da fase. O filme é formado uniformemente na borda do vaso de reação pela retirada lenta e cuidadosa do dito  
5 filme como uma fibra do centro do vaso de reação. O dito processo é executado até que as soluções de monômeros sejam diluídas a um ponto que faça o tubo ser rompido.

Sobre a introdução do stent em uma solução mais baixa, o mesmo pode levantar o filme do polímero, desde que a  
10 velocidade da elevação seja apropriada, de modo que o filme do polímero circunde o corpo a ser revestido como um tubo. Este método é perfeitamente adequado para formar o revestimento de polímero que se supõe que vá fornecer uma camada de revestimento que cubra a superfície completa e que  
15 é feita de, por exemplo, ácido clorídrico ou diaminas ou dióis. O vaso da reação é um tubo na forma de U. O ácido clorídrico é preferivelmente dissolvido em um solvente orgânico tendo uma densidade maior do que 1 g/ml. Como solventes orgânicos ou misturas de solventes orgânicos podem  
20 ser usados cloreto de metileno, clorofórmio ou carbono tetraclorídrico. Um agente farmacológico pode, por exemplo, ser adicionado à solução orgânica contendo o ácido clorídrico, desde que o dito agente farmacológico não reaja com o ácido clorídrico. A diamina (ou, por exemplo, diol)  
25 está sendo dissolvida na água. É possível adicionar um agente farmacológico hidrofílico à solução aquosa, desde que o dito agente não reaja com a diamina ou respectivamente com o diol. A solução orgânica do ácido clorídrico, que possivelmente contém um agente farmacológico lipofílico, é colocada em um  
30 vaso de reação no formato de U, e somente uma perna do vaso de reação é cheia com a solução aquosa de diamina que possivelmente contém um agente farmacológico hidrofílico, tal que a polimerização interfacial aconteça exclusivamente nesta perna e termine após a formação de um filme interfacial. As  
35 endopróteses supridas com o primeiro revestimento são colocadas em um mandril e são imersas dentro da perna do vaso

de reação contendo somente a solução orgânica do ácido clorídrico ao longo de um fio guia e passam através do fundo do vaso de reação. O atraso do movimento é suficiente para encharcar ou expor à dissolução parcial ou dissolver 5 parcialmente o revestimento de polímero já presente que envolve as hastes individuais. As endopróteses são removidas da segunda perna do vaso de reação onde o filme interfacial do polímero foi formado e a solução orgânica é coberta com a solução aquosa de diamina. Sobre a passivação da interface, o 10 filme adere a endoprótese e é retirado junto com a endoprótese, na qual o filme toma a forma de um tubo e envolve a endoprótese como um casaco.

Em uma modalidade preferida, a recarga da solução orgânica assim como a da solução aquosa superflutuante é 15 realizada de uma maneira controlada por computador e as endopróteses são transportadas através do aparelho de reação uma após a outra como em uma correia de transporte tal que o filme interfacial do polímero não é rasgado ou interrompido e é depositado como um tubo ao redor de uma pluralidade de 20 endopróteses dispostas consecutivamente. O corte do tubo do polímero, a dobra ou respectivamente a virada das bordas ao redor das extremidades da endoprótese para reforçar a mesma assim como possivelmente a secagem adicional da camada de revestimento do polímero que cobre completamente a superfície 25 é realizada de acordo com procedimentos padrões conhecidos dependendo das necessidades e do polímero.

O revestimento de todas as superfícies de um dispositivo médico ou de uma parte de um dispositivo médico de acordo com a etapa d) pode também ser realizado por meio de 30 micropipetagem dentro de interstícios individuais, aqui, as áreas selecionadas do dispositivo médico são preenchidas com a micropipeta de modo que o filme de polímero cubra uniformemente o espaço entre os elementos limitadores do dispositivo médico.

35 O revestimento na etapa d) também pode ser planejado por meio do chamado eletrospinning, no qual a variação dos

parâmetros de reação oferece a possibilidade de produzir fibras de polímero individuais variando de diâmetros na escala nano a camadas cobrindo completamente a superfície, assim como a possibilidade de aplicar a mesma em um objeto de uma maneira dirigida. Este método oferece a possibilidade de planejar espaços também como elementos estruturais se necessário, tal como, por exemplo, é necessário para as aplicações para engenharia de tecidos.

Uma variação adicional para o revestimento de superfícies completas de tais implantes consiste em "inflar" soluções de elastômeros apropriados como um balão via um anel por meio de nitrogênio ou oxigênio ou um outro gás apropriado, em analogia a formação de bolhas de sabão. A endoprótese pode ser facilmente introduzida neste balão por meio de um pino que é colocado exatamente no centro do diâmetro do anel durante a formação das bolhas.

Se o corpo oco é inserido em tal "balão" formado pela solução de polímero antes que a mesma diminua de tamanho devido ao perímetro encolhido, o filme do polímero envolverá o corpo oco, e as hastes são, deste modo, visíveis como protuberâncias. Em uma segunda etapa o corpo revestido na superfície externa é revestido na superfície interna para que, por um lado, uma superfície macia seja formada e, por outro lado, o polímero na superfície externa seja fundido com o polímero interno, com ambos os polímeros deste modo formando uma unidade. Isto pode ser conseguido, por exemplo, pela colocação do stent revestido em um molde, o diâmetro do qual é um pouco menor do que o da endoprótese coberta e pelo enchimento do interstício com uma solução do polímero. Subseqüentemente, o corpo oco assim revestido na superfície interna é removido cuidadosamente do instrumento e secado.

A tensão interfacial e as forças aderentes de uma solução de polímero podem ser usadas também para o revestimento parcial pela aplicação do filme do polímero a segmentos individuais.

A solução para o primeiro revestimento contém

preferivelmente uma concentração do polímero A de 0,01 a 80% em peso, preferivelmente de 0,1 a 50% em peso, prefere-se em particular de 0,5 a 25% em peso.

5 A espessura desta primeira camada subjacente, que é preferivelmente aplicada pela pulverização do revestimento ou eletrospinning, está preferivelmente entre 0,0001 e 1000  $\mu\text{m}$ , e é particularmente preferida entre 0,1 e 250  $\mu\text{m}$ .

10 A concentração do polímero B para o revestimento total da superfície está preferivelmente entre 0,1 e 80% em peso, mais preferida entre 1 e 50% em peso e preferida em particular entre 5 e 30% em peso.

15 A espessura da segunda camada de polímero feita do polímero B ou C, que opcionalmente contém um ou mais agentes farmacológicos está preferivelmente entre 0,1 e 1500  $\mu\text{m}$ , mais preferida entre 1 e 1000  $\mu\text{m}$  e preferida em particular entre 2 e 500  $\mu\text{m}$ .

20 Além do mais, prefere-se que a camada externa da superfície interna do dispositivo médico ou respectivamente a endoprótese seja feita de um polímero B' que é diferente daquele da superfície externa, que é, por exemplo, revestido com o polímero B''. Tais revestimentos podem ser obtidos, por exemplo, pela colocação do dispositivo médico ou respectivamente da endoprótese em um pino ou bastão, o diâmetro do qual é menor do que o dispositivo médico ou a  
25 endoprótese como tal, e subsequente pelo revestimento da superfície interna assim como da externa do dispositivo médico ou respectivamente da endoprótese com o polímero B', esta etapa sendo seguida por uma etapa de revestimento adicional, na qual somente a superfície externa pode ser  
30 coberta com o polímero B'', já que o interstício entre a superfície interna do dispositivo médico ou respectivamente da endoprótese e a superfície do pino ou bastão já está completamente preenchida com o polímero B'. Uma outra possibilidade consiste no uso de um pino ou bastão do mesmo  
35 diâmetro do dispositivo médico ou respectivamente da endoprótese, e n o revestimento da superfície externa assim



como dos interstícios com um polímero B', seguido pela subsequente aplicação de um o revestimento adicional na superfície interna do dispositivo médico ou respectivamente da endoprótese que serve para aplicar o polímero B''.

5 A aplicação da primeira camada de revestimento fina e subjacente é em particular vantajosa para a aplicação de dispositivos médicos ou respectivamente da endoprótese feita de metal, sais metálicos, ligas de metal ou mistura dos materiais acima mencionados para oferecer proteção contra a  
10 saída de íons, corrosão assim como a formação de pares galvânicos. A dita camada de revestimento subjacente pode ser omitida se os dispositivos médicos ou, respectivamente a endoprótese, feitos de materiais não-metálicos tais como, por exemplo, materiais plásticos (por exemplo, teflon) são  
15 usados. Em tal caso, a camada de revestimento cobrindo a superfície toda pode ser ligada ao material do dispositivo médico.

Em modalidades preferidas adicionais, soluções do polímero A e/ou do polímero B são usadas, que contém  
20 adicionalmente pelo menos um agente ativo antiproliferativo, antimigração, antiinflamatório, antiflogístico, citostático, citotóxico, e/ou antitrombótico. Este agente ativo pode ser ligado covalentemente, ligado adesivamente ou ligado ionicamente. Deste modo, dispositivos médicos revestidos ou  
25 respectivamente endopróteses que contém pelo menos um agente ativo na camada com polímero A e/ou preferivelmente pelo menos um agente ativo na camada com polímero B, preferivelmente na forma de uma camada liberando um agente ativo (sistema de liberação de droga) são obtidos.  
30 Evidentemente também é possível aplicar o(s) agente(s) ativo(s) na primeira e preferivelmente na segunda camada na etapa de revestimento adicional, para que uma camada de agente ativo adicional esteja presente.

As concentrações por agente ativo estão preferivelmente  
35 na variação de 0,0001-500 mg por cm<sup>2</sup> das superfícies cobertas totais da endoprótese, isto é, a superfície é calculada

levando em consideração a superfície total das hastes cobertas e a superfície dos interstícios revestidos entre as hastes.

O(s) agente(s) ativo(s) podem estar presentes embaixo, dentro e/ou sobre a primeira e/ou segunda camada de polímero dependendo do método de revestimento. Preferivelmente, os seguintes agentes ativos podem preferivelmente ser usados como agentes ativos antiproliferativos, antimigrações, antiangiogênicos, antiinflamatórios, antiflogísticos, citostáticos, citotóxicos, e/ou antitrombóticos:

sirolimus (rapamicina), everolimus, pimecrolimus, somatostatina, tacrolimus, roxitromicina, daunaimicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamycin, claritromicina, troleandomicina, folimicina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, etoposida, teniposida, nimustina, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, 4-hidroxioxiciclofosfamida, estramustina, melfalan, ifosfamida, trofosfamida, clorambucil, bendamustina, dacarbazina, busulfan, procarbazona, treosulfan, temozolomida, tiotepa, daunorubicina, Doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, mitoxantrona, idarubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, metotrexato, fludarabina, fludarabina-5'-diidrogenofosfato, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluorouracil, gemcitabina, capecitabina, docetaxel, carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, amsacrina, irinotecan, topotecan, hidroxicarbamida, miltefosina, pentostatina, aldesleucina, tretinoína, asparaginase, pegaspargase, anastrozol, exemestano, letrozol, formestano, aminoglutetimida, adriamicina, azitromicina, spiramicina, cefarantina, 8- $\alpha$ -ergolina, dimetil ergolina, agroclavin, 1-alil lisuride, 1-alil terguride, bromerguride, bromocriptine (2-bromo-12'-hidróxi-2'-(1-metiletil)-(2-metilpropil)-5'- $\alpha$ -ergotaman-3',6',18-trionas), elimoclavina, ergostristina

(12'-hidróxi-2'-(1-metiletil)-5'-(fenilmetil)-(5'- $\alpha$ )-  
 ergotaman-3',6',18-trionas), ergocristinina, ergocornina  
 (12'-hidróxi-2',5'-bis(1-metiletil)-(5'- $\alpha$ )-ergotaman-  
 3',6',18-trionas), ergocorninina, ergocripina (9Cl-12'-  
 5 hidróxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-(5'- $\alpha$ )-  
 ergotaman-3',6',18-trionas), ergometrina, ergonovina,  
 (ergobasina, INN: ergometrina, 8, $\beta$ (S)-9,10-dideidro-N-(2-  
 hidróxi-1-metiletil)-6-metil-ergolina-8-carboxamida),  
 ergosina, ergosinina, ergometrinina, ergotamina (9Cl-12'-  
 10 hidróxi-2'-metil-5'-(fenilmetil)-(5'- $\alpha$ )-ergotaman-3',6',18-  
 trionas), ergotaminina, ergovalina (12'-hidróxi-2'-metil-5'-  
 (1-metiletil)-(5'- $\alpha$ )-ergotaman-3',6',18-trionas), lergotrilá,  
 lisuride (CAS no: 18016-80-3, 3-(9,10-dideidro-6-  
 metilergolina-8- $\alpha$ -ila)-1,1-dietil uréia), lisergol, ácido  
 15 lisérgico (ácido D-lisérgico), amido de ácido lisérgico (LSA,  
 amido de ácido lisérgico -D), ácido lisérgico dietilamida  
 (LSD, amido dietil de ácido D-lisérgico), INN: amido  
 lisérgico, 8, $\beta$ -9,10-Dideidro-N,N-dietil-6-metil-ergolina-8-  
 carboxamida), ácido isolisérgico (ácido D-isolisérgico), amido  
 20 isolisérgico (amido D- isolisérgico), dietilamida ácido  
 isolisérgico (dietil amida de ácido D-isolisérgico),  
 mesulergina, metergolina, metergina (INN: metilergometrina,  
 8, $\beta$ (S)-9,10-Dideidro-N-(1-(hidroximetil)propil)-6-metil-  
 ergolina-8-carboxamida), metilergometrina, metisergida (INN:  
 25 metisergida, 8, $\beta$ -9,10-dideidro-N-(1-(hidroximetil)propil)-  
 1,6-dimetil-ergolina-8-carboxamida), pergolida (8, $\beta$ -8-  
 (metiltio)metil)-6-propil-ergoline), proterguride e  
 terguride, celecoxib, talidomida, Fasudil<sup>®</sup>, ciclosporina, -  
 inibidor-2 $\omega$  de proliferação SMC, epotilones A e B,  
 30 mitoxantrona, azatioprine, micofenolato mofetil, c-mic anti-  
 sentido, b-mic anti-sentido, ácido betulínico, camptotecina,  
 PI-88 (oligossacarídeo sulfatado), hormônio estimulante de  
 Melanocyte ( $\alpha$ -MSH), proteína C ativada, IL1- $\beta$ -inibidor,  
 timosina  $\alpha$ -1, ácido fumárico e seus ésteres, calcipotriol,  
 35 tacalcitol, lapacol,  $\beta$ -lapacona, podofilotoxina, betulina, 2-  
 etil hidrazida de ácido podofílico, molgramostim (rhuGM-CSF),

peginterferon a-2b, lanograstim (r-HuG-CSF), filgrastim, macrogol, dacarbazina, basiliximab, daclizumab, selectina (antagonista citocina), inibidor CETP, caderinas, inibidores de citocina, inibidor COX-2, NFkB, angiopeptina, ciprofloxacina, 5 fluroblastina, anticorpos monoclonais que inibem a proliferação da célula do músculo, antagonistas bFGF, probucol, prostaglandinas, 1,11-Dimetoxicantin-6-ona, 1-Hidróxi-11-Metoxicantin-6-ona, scopoletin, colchicine, doadores NO tais como pentaeritritol tetranitrato e 10 sidnoniminas, derivados de S-nitroso, tamoxifen, staurosporine,  $\beta$ -estradiol,  $\alpha$ -Estradiol, estriol, estrone, etinil estradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, estradiol cipationatos, estradiol benzoatos, tranilast, kamebaukarin e outros terpenoides que são aplicados na terapia do câncer, 15 verapamil, inibidores de tirosina cinase (tirfostinas), ciclosporina A, paclitaxel e derivados dele tais como 6-a-hidroxi-paclitaxel, baccatine, taxoteres, oligômeros macrocíclicos de subóxido de carbono (MCS) obtido sinteticamente e de fontes nativas e derivados dele, 20 mofebutazona, acemetacina, diclofenaco, lonazolac, dapsona, ácido o-carbamoil-fenóxi-acético, lidocaína, cetoprofen, ácido mefenâmico, piroxicam, meloxicam, fosfato de cloroquina, penicilamina, tumstatina, avastina, D-24851, SC-58125, hidroxicloroquina, auranofina, aurotiomalato de sódio, 25 oxaceprol,  $\beta$ -sitosterina, ademetionina, mirtecaína, polidocanol, nonivamide, levomentol, benzocaína, aescina, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemid, citocalasina A-E, indanocina, nocardazóis, S 100 proteína, bacitracina, receptor vitronectina antagonistas, azelastina, guanidil estimulador 30 ciclase, inibidor de tecido de metal proteinase-1 e -2, ácidos nucléicos livres, ácidos nucléicos incorporados em vírus transmissores, fragmentos de DNA e RNA, ativador de plasminogênio inibidor-1, ativador de plasminogênio inibidor-2, oligonucleotídeos anti-sentido, inibidores VEGF IGF-1, 35 ativos dos grupos de antibióticos tais como cefadroxil, cefazolin, cefaclor, cefoxitina, tobramicina, gentamicina,

penicilinas tais como dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, antitrombóticos tais como argatroban, aspirina, Abciximab, antitrombina sintético, bivalirudin, coumadin, enoxoparina, heparina resulfatada e N-reacetilada, ativador de plasminogênio de tecido, GpIIb/IIIa receptor de membrana de plaqueta, fator X<sub>a</sub> anticorpo inibidor, inibidores de interleucina, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, sal de sódio de 2-metilthiazolidina-2,4-ácido dicarboxílico, prouroquinase, estreptoquinase, warfarin, uroquinase, vasodilatadores tais como dipiramidol, trapidil, nitroprussides, antagonistas PDGF tais como triazolopirimidina e seramina, inibidores ACE tais como captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inibidores tioprotease, prostaciclina, vapiprost, interferon  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , antagonista de histamina, bloqueadores de serotonina, inibidores de apoptose, reguladores de apoptose tais como p65, NF-kB ou Bcl-xL, oligonucleotídeos anti-sentido, halofuginona, nifedipina, Tocoferol, vitamina B1, B2, B6 e B12, ácido fólico, molsidomina, chá polifenóis, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina, ácidos Boswellic e derivados dos mesmos, leflunomida, anakinra, etanercept, sulfasalazine, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, D24851, SC-58125, ácido retinóico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotalol, amidarona, esteróides naturais e sinteticamente obtidos tais como briofilin A, inotodiol, maquiroside A, galaquinosida, mansonine, strebloside, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, substâncias não-esteroidais (NSAIDS) tais como fenoprofeno, ibuprofeno, indometacin, naproxeno, fenilbutazona e outros agentes antivirais tais como aciclovir, ganciclovir e zidovudine, antimicóticos tais como clotrimazol, flucitosine, griseofulvin, cetoconazol, miconazol, nistatina, terbinafine, agentes antiprotozoários tais como cloroquina, mefloquina, quinino, além de terpenoides naturais tais como hipocaesculin, barringtogenol-C21-angelato, 14-desidroagrostistaquina, agroscerina,

agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatodiols,  
4, ácido 7-oxicicloanisomelico, bacarinoides B1, B2, B3 e B7,  
tubeimoside, bruceanóis A, B e C bruceantoside C,  
iadanziosides N e P, isodeoxielephantopin, tomenfantopin A e  
5 B, coronarin A,B,C e D, ácido ursólico, ácido hiptático A,  
zeorin, iso-iridogermanal, maitenfoliol, effusantin A,  
excisanin A e B, longicaurin B, sculponeatin C, camebaunin,  
leucamenin A e B, 13,18-diedro-6-alfa-senecioloicaparrina,  
taxamairina A e B, regenilol, triptolide, além de cimarina,  
10 apocimarina, ácido aristoloquico, anopterina,  
hidroxianopterina, anemonina, protoanemonina, berberina,  
cloreto de queliburina, cicutoxina, sinococulina,  
combrestatina A e B, cudraisoflavona A, curcumina,  
diidronitidina, cloreto de nitidina, 12-β-hidroxipregnadiene-  
15 3,20-diona, bilobol, ginkgol, ácido ginkgólico, helenalina,  
indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina, glicoside 1α,  
justicidin A e B, larreatin, malloterin, malotocromanol,  
isobutirilmalotocromanol, maquiroside A, marcantina A,  
maitansina, licoridicine, margetina, pancratistatina,  
20 liriodenina, oxoushinsunine, aristolactam-AII,  
bispartenolidina, periplocoside A, ácido ursólico,  
deoxipsorospermina, psicorubin, ricina A, sanguinarine, ácido  
manwu wheat, metilsorbifolin, cromonos de spatelia,  
estizofilina, akagerine, dihidrousambaraensine,  
25 hidroxiusambarina, estricnopentamine, estricnofilina,  
usambarina, usambarensina, berberina, dafnoretina,  
lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol,  
umbelliferona, afromoson, acetilvismione B, desacetilvismiona  
A, vismiona A e B e amino acidossulfurosos tais como cistina  
30 assim como hidratos, solvatos, enantiômeros, racematos,  
misturas de enantiômeros, misturas diastereoméricas e  
misturas dos agentes ativos mencionados acima.

Os métodos de acordo com a invenção são adaptados para  
cobrir, por exemplo, endopróteses e em particular stents tais  
35 como, por exemplo, stents coronários, stents vasculares,  
stents traqueais, stents bronquiais, stents uretrais, stents

esofageais, stents biliares, stents renais, stents para serem usados no intestino delgado, stents para serem usados no intestino grosso. Além disso, fios-guias, hélices, cateteres, cânulas, tubos assim como implantes tubulares em geral ou partes dos dispositivos médicos acima mencionados podem ser revestidos de acordo com a invenção desde que um elemento estrutural comparável a um stent esteja contido em tal dispositivo médico. Até onde dispositivos médicos expansíveis ou respectivamente endopróteses são usados, o revestimento preferivelmente é executado durante o estado expandido do respectivo dispositivo.

Os dispositivos médicos revestidos são preferivelmente usados para a manutenção da desobstrução de qualquer estrutura tubular, por exemplo, o trato urinário, esôfagos, traquéia, o trato biliar, o trato renal, os vasos sanguíneos em todo o corpo incluindo o cérebro, duodeno, piloro, intestino grosso e delgado, mas também para a manutenção da desobstrução de aberturas artificiais tais como as usadas para o colo ou a traquéia.

Assim, os dispositivos médicos revestidos são úteis para prevenção, redução ou tratamento de estenoses, restenoses, arterioscleroses, ateroscleroses e qualquer outro tipo de vaso oclusão e vaso obstrução de lumens ou aberturas.

Além do mais, prefere-se que o comprimento da camada de revestimento que contém o polímero B e que cobre a superfície toda exceda o da endoprótese para que as extremidades da endoprótese não correspondam ao final da camada de revestimento. A parte de sobreposição da cobertura é colocada ao redor das bordas da endoprótese na superfície externa e assim as bordas formadas são integradas dentro da camada do polímero subjacente B sob pressão e temperatura aumentada. Deste modo, um revestimento contínuo das bordas da endoprótese é assegurado, que elimina ao mesmo tempo o perigo de separação nestes pontos fracos. Além do mais, um elemento de manipulação pode ser montado embaixo da borda por meio do qual o stent pode ser removido seguramente a qualquer

momento. Assim, uma fibra de polímero pode ser disposta circunferencialmente na dobradura, na qual a fibra projeta-se através da camada de polímero da borda para a superfície externa na forma de um laço em um ou dois lados opostos.

5 Uma outra possibilidade consiste no uso desta região marginal como um reservatório para agentes ativos ou respectivamente para introduzir agentes ativos especialmente dentro desta região marginal, na qual estes agentes ativos podem ser diferentes daqueles possivelmente presentes  
10 dentro/sobre a superfície completamente revestida do corpo oco.

Resumindo, pode-se afirmar que um método para revestir endopróteses e em particular stents, mas também outro dispositivo médico como stent biodegradável assim como  
15 bioestável foi surpreendentemente descoberto, método que supera as desvantagens descritas da técnica anterior. O risco particularmente problemático de separação da cobertura, a dificuldade de prover uma fixação segura dentro do vaso, o perigo da penetração da camada nas bordas e o contato entre  
20 metal e a parede do vaso, que causa a irritação do tecido, podem ser evitados graças ao método de acordo com a invenção. Dessa maneira, a cobertura envolvendo o stent é provida com a flexibilidade do stent, mas também contribui na transmissão de rigidez mecânica para o dispositivo médico.  
25 Adicionalmente, existe a possibilidade de introduzir agentes ativos de uma maneira específica lateral, tal como um citostático que pode difundir-se dentro da parede do vaso, e, por exemplo, um antibiótico que previne infecções na superfície interna do dispositivo médico. Além do mais,  
30 otimizações adicionais em relação à adaptação, às condições fisiológicas no respectivo sítio de implantação podem ser conseguidas graças à possibilidade de aplicar revestimentos diferentes na superfície interna e externa.

Aditivos adicionais são possíveis, por exemplo,  
35 substâncias com sulfato de bário ou metais preciosos, que permitem a formação de imagens de um dispositivo médico



revestido implantado em radiogramas. Além do mais, a superfície externa e a superfície interna podem ser envolvidas com materiais diferentes, tais como os descritos acima. Assim, por exemplo, um dispositivo médico que possui  
5 uma cobertura de polímero hidrofóbico na superfície externa enquanto a superfície interna é feita de polímero hidrofílico pode ser produzida.

Este método oferece uma variedade de possibilidades para a aplicação de quaisquer materiais de revestimento  
10 biodegradáveis ou bioestáveis contendo ou não aditivos nos dispositivos médicos, se necessário na forma de cobertura.

O problema de possivelmente ocorrer uma separação do produto médico é eliminada pelo fato de que a superfície interna do stent não está sendo revestida completamente como  
15 descrita em WO 2005/030086, mas a pele do polímero está sendo aplicada na superfície externa. Embora o revestimento seja aplicado na superfície externa, a superfície interna do stent pode ser revestida por uma camada de polímero contínua e macia se necessário, enquanto a superfície externa revestida  
20 também tem uma camada de revestimento contínuo não mostrando nenhuma interrupção. As áreas ásperas da estrutura da superfície, no caso do stent formado por hastes do stent, continuam como áreas irregulares embaixo da camada de revestimento e são levantadas da mesma, mas não causa nenhuma  
25 falha na camada de revestimento. Assim, apesar do fato que o revestimento é aplicado em ambos os lados assim como na superfície toda, a fixação segura dentro do vaso é assegurada.

Por meio do método descrito, alcança-se que por um lado  
30 a separação do revestimento não seja mais possível, já que o revestimento forma uma unidade com o implante, e por outro lado, a fixação do stent revestido é assegurada mesmo sob as condições mais extremas. Irritações no tecido não podem ser causadas já que o metal não entra em contato com o tecido.

35 Qualquer implante sem consideração de sua forma e material pode deste modo ser provido completa ou

incompletamente com um revestimento contínuo.

É importante que o revestimento seja uma parte integrada do implante, para que, graças a este método, sob nenhuma circunstância a separação entre a camada de polímero e o stent ou respectivamente a separação da camada de polímero do stent aconteça. Ao mesmo tempo, o revestimento pode acrescentar rigidez mecânica de um implante sem afetar a flexibilidade dele.

O método de acordo com a invenção para revestimento de superfícies inteiras preferivelmente consiste em três etapas de processo separadas.

Na primeira etapa, somente os compostos do implante e não os interstícios são revestidos com uma camada fina e uniforme de uma solução contendo o polímero selecionado A. Esta etapa de revestimento é importante para a próxima etapa de revestimento, que se supõe que cubra a superfície toda.

O polímero pode ser obtido naturalmente ou sinteticamente ou ele pode também ser composto de misturas de polímeros bioestáveis e/ou biodegradáveis diferentes. Um ou mais agentes ativos apropriados para promover o processo de cura devido a uma liberação controlada de tempo pode ser misturados. Agentes ativos apropriados podem ser selecionados dependendo da doença, por exemplo, agentes ativos antiinflamatórios, citostáticos e citotóxicos, antibióticos, antitrombóticos, antimicóticos, fungicidas assim como os agentes ativos mencionados acima.

A segunda etapa, na qual a superfície do implante revestida com o polímero A ou o segmento do implante é completamente revestida, é realizada como um processo de imersão, por eletrospinning ou micropipetação.

Para este propósito, o implante ou respectivamente dispositivo médico é preparado em um molde que é adaptado em tamanho e forma, em analogia a uma dedeira em um dedo, mas de uma maneira que evite que ela seja deslocada. Também, ele não deve ser fixado tão apertado que se deforme. A escolha do material, do qual o instrumento de revestimento inoxidável

evidentemente é feito, é importante, já que as propriedades materiais do instrumento afetam, por exemplo, a evaporação do solvente da solução. Se o processo de micropipetação e métodos de eletrospinning são aplicados, a possibilidade de  
5 cobrir interstícios de segmentos não-adjacentes do dispositivo médico com o polímero B existe, diferente do método de imersão.

Em acréscimo a já descrita geração de superfícies macias, o eletrospinning também possibilita estruturar as  
10 superfícies interna e/ou externa de modo que elas formam redes de malhas grossas ou malhas pequenas nos interstícios do implante ou segmento respectivamente.

O processo de revestimento com o polímero B consiste preferivelmente em duas etapas. O implante montado no  
15 instrumento ou o segmento do implante a ser revestido é inicialmente umedecido com o solvente puro ou respectivamente com uma solução altamente diluída do polímero que é fornecida como um revestimento. Para o dito propósito, o revestimento de imersão é preferido.

20 O presente revestimento de polímero A serve como uma barreira de corrosão entre o implante metálico e o instrumento de revestimento metálico.

Por um lado, as bolhas de ar formadas com a imersão de um corpo em um líquido podem ser removidas; por outro lado, a  
25 adesão da solução de revestimento viscoso atual deste modo é aumentada pela dissolução parcial do polímero A.

A distância entre o implante e o instrumento obtido pelo revestimento com o polímero A é essencial para a segunda etapa do revestimento, já que somente devido à existência da  
30 dita distância a solução de revestimento contendo o polímero B alcança a superfície interna do implante por meio do efeito capilar e estende a superfície do instrumento de revestimento dentro de interespaços livres dos elementos de implante adjacentes completamente revestidos com o polímero A.

35 O implante deste modo obtém a maciez desejada, superfície regular em sua superfície interna. Na superfície

externa, os elementos do implante são levantados da camada do polímero, que fornece a fixação segura do implante também sob condições extremas que podem, por exemplo, estar presentes no esôfago ou na traquéia.

5 Além do mais, é graças a este método que é possível prover a superfície externa com um material de polímero que é diferente daquele da superfície interna. Assim, a superfície interna pode ser adicionalmente revestida com um polímero hidrofílico, por exemplo, no caso do stent de traquéia. Isto  
10 pode aperfeiçoar a drenagem do muco ainda mais.

Além disso, a possibilidade adicional de introduzir agentes ativos apropriados dentro dos revestimentos existe, no qual os agentes ativos na superfície externa podem ser diferentes daqueles incorporados na superfície interna.

15 Para evitar que danos sejam causados pelas extremidades do implante, uma etapa adicional é vantajosa para tais dispositivos médicos, as superfícies dos quais têm que ser completamente revestidas nas ditas extremidades. O revestimento obtido não é removido ao longo da borda do  
20 implante, mas uma parte saliente é deixada em ambas as extremidades, e a dita parte saliente é dobrada sobre a borda do implante durante esta última etapa de trabalho. A porção dobrada é integrada dentro da camada subjacente pela aplicação de pressão e calor. A borda cortada não é mais  
25 visível. A borda dobrada e o revestimento subjacente são combinados de tal modo que não é mais possível distinguir um do outro. Somente graças a isto é que o risco do revestimento ser separado na borda é eliminado. Uma outra vantagem consiste no fato de que o revestimento mais grosso não pode  
30 ser facilmente danificado. Isto pode acontecer a qualquer momento, por exemplo, se o stent de traquéia é deslocado durante o processo de tosse de modo que as extremidades das hastas possam penetrar através do revestimento mais fino. Como conseqüência, danos na traquéia são causados devido a  
35 então extremidade aberta descoberta, mas o mesmo também representa um ponto fraco dentro do revestimento, que poderia

vincular-se a problemas adicionais. Em acréscimo a segurança aumentada assim conseguida, a camada marginal mais grossa também permite a fixação de elementos tais como, por exemplo, necessários para a remoção do implante, no qual a dita camada  
5 pode ser circunferencialmente disposta ao lado da borda e deste modo ser selada ao dispositivo.

Agentes ativos podem também ser introduzidos dentro da borda deste revestimento dobrado e subseqüentemente serem liberados vagarosamente do dito reservatório.

10 Existe também a possibilidade de aperfeiçoar a visibilidade nos processos radiográficos, por exemplo, por meio de sais de metais pesados ou metais preciosos que podem ser incorporados dentro das bordas mais grossas assim como dentro do revestimento todo sem o risco de pares galvânicos  
15 serem formados, pares que podem ser facilmente gerados no caso de um contato direto entre os metais.

Deste modo, foi mostrado que os métodos descritos na presente invenção superam completamente os problemas de próteses endoluminais conhecidos descritos na presente  
20 invenção. Para este propósito, variações de possibilidades em relação à forma e material do implante, do material de revestimento biocompatível assim como os agentes ativos são ilimitados e antes de tudo resultam de combinações úteis para os pacientes.

25 Deste modo, até o momento, por exemplo, o uso de stents para a restrição de carcinomas do trato biliar não é um procedimento padrão. Entretanto, em somente 10% dos casos, uma remoção cirúrgica é bem sucedida. A expectativa de vida média de tais pacientes é de um ano. O uso de um implante  
30 completamente revestido de acordo com este método e adaptado a aplicação no trato biliar, que poderia opcionalmente conter um agente quimioterápico, poderia por um lado prevenir a constrição do lúmen do corpo pelo fato de que a endoprótese exerce uma certa contrapressão e ao mesmo tempo, poderia  
35 reduzir ou mesmo parar o crescimento do tumor e deste modo proveria pelo menos um tratamento de prolongamento da vida

enquanto mantivesse uma alta ou boa qualidade de vida.

Além do mais, o revestimento de acordo com a invenção pode também ser usado no sistema vascular. No caso da formação de aneurismas ele pode ser usado, por exemplo, de  
5 uma maneira que previna um aumento do aneurisma devido ao suprimento continuado com sangue.

Como um exemplo adicional tal dispositivo médico pode servir como uma base para a engenharia de tecidos, na qual eletrospinning parece ser o principal método de escolha.

10 **EXEMPLOS:**

**Exemplo 1: Pré-revestimento de stents por meio de um processo de pulverização**

Um stent é fixado no bastão de um rotor e é pulverizado com 1% de solução de poliuretano em uma velocidade rotacional  
15 muito lenta pela movimentação vagarosa da pistola para cima e para baixo. Após ser pulverizado, o stent fica com uma cor cinza opaca, de modo que um controle de pulverização ótico pode ser conduzido. É particularmente importante que a borda seja pulverizada precisamente o que pode ser garantido pela  
20 pulverização circunferencial adicional. Subseqüentemente, o stent é deixado para secar.

**Exemplo 2: Solução de pulverização de polissulfona**

176 mg de PS (poliéter de polissulfona, Odel®, disponível de Solvay são pesados e completados com até 20 g  
25 de clorofórmio (0,88% de solução OS)) e são pulverizados sobre o stent como no exemplo 1.

**Exemplo 3: Revestimento das superfícies totais de um stent pulverizado por revestimento de imersão**

Poliuretano é dissolvido em THF, para que uma solução a  
30 14% seja obtida. Um stent pré-revestido de acordo com o exemplo 1 é cuidadosamente montado no molde adequado.

O instrumento com o stent montado sobre ele é imerso primeiramente pela cabeça em THF puro até que bolhas de ar subindo possam ser vistas. Subseqüentemente, o stent é  
35 vagarosamente imerso na solução de poliuretano a 14%. Após 15 segundos, o núcleo é vagarosamente removido e imediatamente

orientado horizontalmente e o núcleo é virado para que o PU seja uniformemente distribuído sobre o stent e deixado secar.

Uma vez que o PU tenha parado de correr, o núcleo é deixado secar sob uma cobertura de vapores e subseqüentemente temperado a 95°C durante 45 minutos no forno de secagem. Após esfriar ele é mergulhado dentro de uma solução de SDS a 0,3% morna para separar o stent do instrumento. Após a purificação sob água corrente e enxágüe com 0,5 m NaOH, ele é completamente enxaguado sob água corrente e em água DI.

10 **Exemplo 4: Revestimento de superfícies completas de um stent pulverizado com PU/terguride por revestimento por imersão**

A solução de imersão consiste em 30% em peso de terguride em polímero, que subseqüentemente é diluído a 10% com THF. O procedimento subseqüente é como o descrito no exemplo 2.

**Exemplo 5: Revestimento completo das superfícies de um stent pulverizado com PU/ciclosporina por revestimento por imersão**

20 A solução de imersão consiste em 30% em peso de ciclosporina A em polímero, que subseqüentemente é diluído em uma concentração de 10% com THF. O procedimento subseqüente é como o descrito no exemplo 2.

25 **Exemplo 6: Revestimento completo das superfícies de um stent revestido com paclitaxel de acordo com um método de revestimento por pulverização**

Os stents de todas as superfícies que são revestidas com um polímero de acordo com o exemplo 1 e exemplo 2 são fixados horizontalmente a uma barra de metal fina, que é montada em um eixo rotacional do dispositivo de rotação e alimentação e que gira a 10 rpm. Os stents são montados de modo que as superfícies internas dos stents não entrem em contato com a barra. O stent é pulverizado com a respectiva solução pulverizadora em uma amplitude de alimentação de 2,2 cm, uma taxa de alimentação de 4 cm/s e uma distância entre o stent e o bocal de 8 cm. Após a secagem em temperatura ambiente (por

cerca de 15 minutos) e subseqüentemente na tampa de vapor durante a noite, o stent é pesado novamente.

Preparação da solução de pulverização: 44 mg de taxol são dissolvidos em 6 g de clorofórmio.

5       **Exemplo 7: Dobradura da borda do stent pulverizada com PU**

A borda saliente da cobertura do polímero é limpa com etanol para evitar que o PU se cole nela. Subseqüentemente, a borda de PU é dobrada circunferencialmente sobre a borda do stent. A borda é alisada até que nenhuma ruga seja visível. Durante este processo, é importante que a borda não seja dobrada muito apertada (sem estrutura de coroa), já que de outro modo a extremidade do stent poderia penetrar no revestimento e buracos poderiam ser gerados.

15       **Exemplo 8: Uso da borda como um reservatório para agentes ativos**

A borda sobreposta da cobertura do polímero em ambas as extremidades do stent completamente revestido é dobrada para trás como foi descrito no exemplo 6 e é preenchido antes de ser alisado com 200 µl de uma solução de 30% em peso de fasudil em etanol/água (50:50 v:v) e subseqüentemente ligeiramente secado até que o processo possa ser continuado como no exemplo 6.

25       **Exemplo 9: Montagem de um elemento de manuseio para a remoção do stent**

Para este propósito, uma fibra de poliuretano firme é circunferencialmente montada próxima à borda do polímero sobreposta do corpo oco revestido de acordo com o exemplo 3, de modo que o início e o fim da fibra se encontrem ao longo de uma linha estreita e terminem diretamente embaixo do final do stent após a dobradura, como descrito no exemplo 7 para formar o laço, a fibra é guiada através da camada de polímero proeminente com uma agulha em um ângulo de 90° do início da fibra e é trazido de volta para a superfície externa a uma distância suficiente do primeiro furo, de modo que seja formado um cabo tendo um ângulo de 90° relativo ao eixo



longitudinal do stent e sendo orientado na direção do centro do círculo. O mesmo procedimento é executado em um ângulo de 270° do início da fibra antes que o final da fibra alcance o início da fibra. A dobra subsequente da borda muda a posição dos dois laços da posição que é perpendicular ao eixo longitudinal para uma posição paralela ao mesmo, de modo que os laços do polímero em ambos os lugares possam ser considerados como uma extensão em forma de laço do corpo oco revestido. Por meio do selamento da borda dobrada como descrito no exemplo 10, a fibra de PU pode ser firmemente integrada dentro da borda.

#### **Exemplo 10: Selamento da dobradura**

A borda dobrada é selada pela aplicação de pressão e calor. Para este propósito, o stent é colocado no molde novamente. Respectivamente uma luva de acoplamento preenchida com tiras de silicone esponjosas é colocada em cada extremidade do stent e apertada por meio de uma chave de torque. Subseqüentemente, os stents são colocados no forno de secagem a 95°C por pelo menos 4 horas. Após esfriarem, as luvas de acoplamento são liberadas e o stent é separado, purificado e secado no ar pelo umedecimento com SDS como no exemplo 3.

#### **Exemplo 11: Revestimento hidrofílico do lado luminal de um revestimento total**

Os solventes isopropanol, metil etil cetona e diacetona álcool são misturados a uma razão de volume de 1:2:1 e misturados em PVP para obter uma solução a 35%.

O stent, tendo sua superfície total revestida com polímero, é montado em um cone de metal de modo que a solução de PVP possa ser despejada no espaço entre o cone e o stent. Fazendo isto, é importante que nenhuma gota da solução escorra para baixo da borda superior, já que somente o lado interno deve ser revestido. Após um pequeno prazo, o stent é levantado e a solução é deixada escorrer para fora do cone. Deste modo, a solução pinga fora do stent.

Secagem e articulação cruzada: Após a secagem no forno

de secagem, os stents são colocados em uma posição perpendicular na câmara UV de modo que a luz possa brilhar por cima dentro do stent e irradie a mesma em 500 Watts. Subseqüentemente, PVP excessivo sem articulação cruzada é removido enxaguando-se o stent completamente com água.

**Exemplo 12: Revestimento parcial dos stents (d = 3 mm)**

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

Um stent revestido por pulverização é montado em um molde giratório livre apropriado de modo que ele sustente a base macia completamente. O revestimento é aplicado em pelo menos duas camadas, nas quais a solução é absorvida por meio de uma escova de cabelo e aplicada sobre a região a ser revestida até que a mesma esteja completamente coberta com a solução.

Uma vez que cada área selecionada para ser revestida tenha sido preenchida até que a espessura desejada do revestimento tenha sido alcançada, o stent é secado a 90°C. Após esfriar, o stent é separado do molde.

**Exemplo 13: Revestimento do segmento de um stent com uma malha de furos pequenos de fibras de poliéster sulfona por meio de eletrospinning**

Solução: 20% em peso de poliéster sulfona em metileno clorídrico

A solução é colocada em um pipete de vidro do aparelho de eletrospinning. Uma voltagem de 12 kV é aplicada e a fibra de poliéster sulfona é aplicada sobre o segmento do stent a ser revestido a uma proporção de fluxo de 3 ml/h, na qual a distância do stent é 25cm e uma haste do stent após a outra é revestida.

**Exemplo 14: Revestimento das superfícies totais de um stent por policondensação interfacial**

O molde usado para policondensação interfacial é composto de um bastão ou pino adelgaçando conicamente em uma extremidade e sendo achatado na outra extremidade, de modo que o instrumento possa ser colocado de uma maneira de pé e

estável. Um fio fino é fixado à extremidade adelgada, que é orientado para cima durante todo o processo de revestimento, o fio é conectado a um dispositivo de levantamento de modo que o stent possa ser estirado perpendicularmente para cima.

5 O stent é montado cuidadosamente no molde adequado e colocado no centro do vaso de reação que contém uma solução de 15 ml de ácido adipínico diclorídrico em 500 ml de clorofórmio. O molde deve ser completamente coberto pela solução subjacente. Somente o fio fino fixado ao dispositivo  
10 de elevação sai do vaso. Depois, a solução é vagarosamente sobrecoberta com uma mistura de 22 g de  $\alpha$ , $\omega$ -1,6-hexametilenodiamina e 40 g de carbonato de sódio em 600 ml de água. O filme do polímero é formado na área interfacial. O stent agora é retirado da solução regularmente e  
15 vagarosamente de modo que o tubo assim formado possa circundar o stent. A reação de condensação é parada pela interrupção do movimento de elevação quando o revestimento se sobrepõe na extremidade do stent por 1 cm. O stent envolvido deste modo é subsequenteiramente enxaguado com 50% de etanol,  
20 lavado completamente com água e secado no forno de secagem a 30°C.

**Exemplo 15: Revestimento covalente de um stent com um derivado de heparina para conduzir características hemocompatíveis para a superfície do stent**

25 Stents não-expandidos feitos de aço inoxidável médico LVM 316 foram desengordurados em um banho ultra-sônico com acetona e etanol e secados a 100°C no forno de secagem. Subseqüentemente, eles foram mergulhados em uma solução a 2% de 3-aminopropiltriétoxisilano em uma mistura de etanol/água  
30 (50:50:(v/v)) por 5 minutos e secados a 100°C. Subseqüentemente, os stents foram lavados com água desmaterializada.

3 mg de heparina reacetilada e desulfatada foram dissolvidos a 4°C em 30 ml de 0,1 tampão M MES (2(N Morfolino) ácido etanosulfônico) pH 4,75 e misturados com 30  
35 mg de N Cicloexil-N'(2 morfolinoetil)carbodiimida-metil p-

toluenesulfonado. Os stents foram misturados a 4°C durante 15 horas nesta solução. Subseqüentemente, eles foram enxaguados com água, solução de 4M NaCl e água por duas horas respectivamente.

5        **Exemplo 16: Revestimento por imersão de um stent com uma camada de silicone para uso como uma ileostomia**

Um stent montado em um molde adequado é revestido de acordo com o exemplo 2 com uma solução de polímero de bloqueio de silicone disponível comercialmente (Gelest 10 Sibrid®) dissolvida em N-metilpirrolidona. Subseqüentemente, o solvente é completamente removido a 75°C no forno de secagem e o stent revestido é cuidadosamente separado do instrumento usando água morna. A borda sobreposta é dobrada como é descrito nos exemplos 2 e 3 pelo umedecimento com 15 etanol e THF e conectado ao stent.

**Exemplo 17: Revestimento de um stent com uma camada de silicone**

O stent revestido de acordo com o exemplo 1 é montado em um molde adequado e coberto por pulverização com uma 20 dispersão de silicone de prepolímero que policondensa de acordo com o sistema de reticulação de acetóxi (por exemplo, MED1-6604; MED-6605 ou MED6-6606 de NuSil). Antes disto, a dispersão é diluída em uma concentração apropriada para revestimento por pulverização (cerca de 1-2% em peso de pré- 25 polímero polidimetilsiloxano no solvente) por meio de um solvente apropriado (por exemplo, com n-hexano, THF, clorofórmio, diclorometano, acetona, etanol, éter). Após o processo de revestimento por pulverização, o stent é secado em temperatura ambiente e umidade relativa do ar de pelo 30 menos 30% enquanto a policondensação dos pré-polímeros acontece pela separação do respectivo ácido carbônico molecular baixo, deste modo formando a camada de silicone.

Uma vez que o processo de secagem tenha sido completado. O stent revestido com silicone é separado do molde com uma 35 pequena quantidade de água e subseqüentemente lavado com água até que o pH da água seja alcançado.

**Exemplo 18: Determinação do comportamento de eluição de um stent revestido com agente ativo em tampão PBS**

Dependendo do tamanho do stent, o tampão PBS é derramado em um vaso suficientemente pequeno que contém o stent até que  
5 o mesmo esteja completamente coberto com PBS. Depois, o vaso é fechado com parafilme e incubado no forno de secagem a 37°C. Após a expiração dos intervalos de tempo selecionados, o sobrenadante é removido por pipetagem e a absorção de UV dele é medida em 306 nm.

10 **Exemplo 19: Revestimento por imersão da superfície total de um stent com um polímero biodegradável**

O stent revestido por pulverização de acordo com o exemplo 1 é montado em um molde e trazido para uma solução de imersão de polilactídeo-clorofórmio a 15% em peso e revestido  
15 como é descrito no exemplo 3. Subseqüentemente, o stent é secado no ar em temperatura ambiente e separado do molde pelo umedecimento com acetona.

20 **Exemplo 20: Revestimento por pulverização das superfícies totais de um stent com um polímero biodegradável e um agente ativo**

O stent revestido por pulverização de acordo com o exemplo 1 é montado em um molde e pulverizado uniformemente com a solução de glicólido polilactídeo de rapamicina por todos os lados e secado no ar em temperatura ambiente. Este  
25 processo é repetido pelo menos duas vezes. Subseqüentemente, o stent completamente revestido é separado do molde.

Solução de pulverização:

22 mg de PLGA e 22 mg de rapamicina são pesados e cobertos com até 5 g de clorofórmio.

**REIVINDICAÇÕES**

1. Método para o revestimento da superfície completa de endopróteses do tipo malha ou do tipo treliça, **caracterizado** pelo fato de compreender as seguintes etapas:

- 5 a) prover uma endoprótese do tipo malha ou do tipo treliça tendo uma superfície descontínua com interstícios entre as hastes formando a treliça ou a malha,
- b) revestir pelo menos parcialmente as hastes com um polímero A,
- 10 c) umedecer a superfície da endoprótese revestida com o polímero A com um solvente orgânico,
- d) revestir a superfície completa dos interstícios entre as hastes que formam a estrutura do tipo malha ou do tipo treliça com um revestimento de polímero de um polímero B, em
- 15 que o revestimento de um polímero B que cobre a superfície completa excede o comprimento da endoprótese e, numa etapa adicional, é posicionado em torno das bordas da endoprótese na superfície externa e as bordas formadas são integradas na camada de polímero subjacente B sob pressão e temperatura
- 20 aumentada.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de compreender as seguintes etapas:

- a) prover uma endoprótese do tipo malha ou do tipo treliça tendo uma superfície descontínua e compreendendo
- 25 hastes com uma superfície interna e uma superfície externa com interstícios entre as hastes individuais,
- b) revestir pelo menos parcialmente a superfície interna assim como a externa das hastes com um polímero A,
- c) umedecer a superfície da endoprótese revestida com o
- 30 polímero A com um solvente orgânico,
- d) revestir a superfície completa da superfície interna e/ou externa assim como dos interstícios entre as hastes com um revestimento de polímero de um polímero B, em que o revestimento de um polímero B que cobre a superfície completa
- 35 excede o comprimento da endoprótese e, numa etapa adicional, é posicionado em torno das bordas da endoprótese na

superfície externa e as bordas formadas são integradas na camada de polímero subjacente B sob pressão e temperatura aumentada.

3. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações  
5 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o polímero A e o polímero B são idênticos.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações  
1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que a etapa de revestimento b) é realizada pelo revestimento por  
10 pulverização ou eletrospinning.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações  
1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que os interstícios entre as hastes não são revestidos com uma camada de polímero na etapa de revestimento b).

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações  
15 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o umedecimento de conforme a etapa c) é realizado por revestimento por imersão ou revestimento por pulverização.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações  
20 de 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico usado para o umedecimento conforme com a etapa c) contém o polímero B em uma concentração inferior à aquela do polímero B em uma solução usada para revestimento conforme a etapa d).

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações  
25 de 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que o polímero A e/ou o polímero B é selecionado do grupo compreendendo: ácido poliacrílico e poliacrilatos, tais como polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poliacrilamida, poliacronitrilas, poliamidas, polieteramidas, polietileno-amina, poli-imidas,  
30 policarbonatos, policarburetanos, polivinil cetonas, haletos de polivinila, haletos de polivinilideno, polivinil éteres, polivinilarenos, polivinil ésteres, polivinil pirrolidona, polioximetilenos, polietileno, polipropileno, politetrafluor-etileno, poliuretanos, poliolefina elastômeros, poli-  
35 isobutilenos, gomas EPDM, flúor-silicones, carboximetil quitosanas, tereftalato de polietileno, polivaleratos,

carboximetilcelulose, celulose, raíom, triacetatos de raíom, nitratos de celulose, acetatos de celulose, hidroxietil celulose, butiratos de celulose, acetatos butirato de celulose, copolímeros de acetato de etila vinila ,  
 5 polissulfonas, polietersulfonas, resinas de epóxi, resinas ABS, silicões, tais como polissiloxanos, polivinil halogênios e copolímeros, éteres de celulose, triacetatos de celulose, quitosana, derivados de quitosana, óleos polimerizáveis, tais como óleo de linhaça e copolímeros e/ou  
 10 misturas deles.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que o polímero A e/ou o polímero B é selecionado do grupo compreendendo:  
 15 polivalerolactonas, poli- $\epsilon$ -decalactonas, polilactídeos, poliglicolídeos, copolímeros dos polilactídeos e poliglicolídeos, poli- $\epsilon$ -caprolactona, ácido poli-hidroxitúterico, poli-hidroxitúteratos, poli-hidroxitúteratos, poli-hidroxitúterato-co-valeratos, poli(1,4-dioxano-2,3-dionas), poli(1,3-dioxano-2-ona), poli-  
 20 para-dioxanonas, polianidridos, tais como anidridos de ácido polimaleico, poli-hidroxitúteratos, fibrina, policianoacrilatos, policaprolactona-dimetilacrilatos, ácido poli- $\beta$ -maleico, policaprolactonabutíl-acrilatos, polímeros de multiblocos, tais como de oligocaprolactonadióis e  
 25 oligodioxanonadióis, polímeros de multiblocos de poliéter éster, tais como PEG e poli(butílenotereftalato), polipivotolactonas, trimetil-carbonatos de ácido poliglicólico, policaprolactona-glicolídeos, poli( $\gamma$ -etilglutamato), poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol-A-iminocarbonato), polioortoésteres, trimetil-carbonatos de ácido poliglicólico, politrimetilcarbonatos, poli-iminocarbonatos, poli(N-vinil)-pirrolidona, álcoois de polivinila, poliésteramidas, poliésteres glicolados, polifosfoésteres, polifosfazenos,  
 35 poli[p-carboxifenoxi]propano], ácido poli-hidroxitúteranoico, polianidridos, óxido de polietileno-óxido de propileno,



poliuretanos macios, poliuretanos com resíduos de aminoácidos na estrutura, poliésteres, tais como óxido de polietileno, polialceno-oxalatos, poliortoésteres, assim como copolímeros deles, carragenanas, fibrinogênio, amido, 5 colágeno, polímeros baseados em proteínas, poliaminoácidos, poliaminoácidos sintéticos, zeína, zeína modificada, poli hidroxialcanoatos, ácido pécico, ácido actínico, fibrina e caseína modificadas e não modificadas, sulfato de carboximetila, albumina, além de ácido hialurônico, sulfato 10 de heparano, heparina, sulfato de condroitina, dextrano,  $\beta$ -ciclodextrinas, e copolímeros com PEG e polipropileno glicol, goma arábica, guar, gelatina, colágeno, colágeno-N-Hidroxisucinimida, modificações e copolímeros e/ou misturas das substâncias acima mencionadas.

15 10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de que a endoprótese é completamente revestida com um revestimento de polímero por meio de revestimento por imersão, eletrospinning e/ou micropipetagem.

20 11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um agente ativo antiproliferativo, antimigração, antiangiogênico, anti-inflamatório, antiflogístico, citostático, citotóxico e/ou antitrombótico é aplicado e/ou 25 incorporado embaixo, dentro e/ou sobre a camada de polímero A e/ou embaixo, dentro e/ou sobre a camada de polímero B ou porções das ditas camadas.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que o agente ativo 30 antiproliferativo, antimigração, antiangiogênico, anti-inflamatório, antiflogístico, citostático, citotóxico e/ou antitrombótico é selecionado do grupo compreendendo: sirolimus (rapamicina), everolimus, pimecrolimus, somatostatina, tacrolimus, roxitromicina, daunamicina, 35 ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamicina, claritromicina, troleandomicina,

folimicina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina,  
 fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina,  
 pitavastatina, vinblastina, vincristina, vindesina,  
 vinorelbina, etoposida, teniposida, nimustina, carmustina,  
 5 lomustina, ciclofosfamida, 4-hidroxioxiciclofosfamida,  
 estramustina, melfalan, ifosfamida, trofosfamida,  
 clorambucil, bendamustina, dacarbazina, busulfan,  
 procarbazona, treosulfan, temozolomida, tiotepa,  
 Doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, mitoxantrona,  
 10 idaburicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina,  
 metotrexato, fludarabina, fludarabina-5-diidrogenfosfato,  
 cladribina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina,  
 fluorouracila, gemcitabina, capecitabina, Docetaxel,  
 carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, amsacrina,  
 15 irinotecan, topotecan, hidroxycarbamida, miltefosina,  
 pentostatina, aldesleucina, tretinoína, asparaginase,  
 pegaspargase, anastrozol, exemestano, letrozol, formestano,  
 aminoglutetimida, adriamicina, azitromicina, spiramicina,  
 cefarantina, 8-ergolinas, dimetil ergolina, agroclavina, 1-  
 20 alil lisurida, 1-alil tergurida, bromergurida, bromocriptina,  
 elimoclavina, ergocristina, ergocristinina, ergocornina,  
 ergocorninina, ergocriptina, ergocriptinina, ergometrina,  
 ergonovina, ergosina, ergosinina, ergometrinina, ergotamina,  
 ergotaminina, ergovalina, lergotril, lisuride, lisergol,  
 25 ácido lisérgico, amida de ácido lisérgico, dietilamida de  
 ácido lisérgico, ácido isolisérgico, amida de ácido  
 isolisérgico, dietilamida de ácido isolisérgico, mesulergina,  
 metergolina, etergina, metilergometrina, metisergida,  
 pergolida, protergurida e tergurida, celecoxibe, talidomida,  
 30 Fasudil®, ciclosporina, inibidor-2 $\omega$  de proliferação SMC,  
 epotilonas A e B, mitoxantrona, azatioprina, micofenolato de  
 mofetila, c-mic anti-sentido, b-mic anti-sentido, ácido  
 betulínico, camptotecina, PI-88 (oligossacarídeo sulfatado),  
 hormônio estimulante do melanócito ( $\alpha$ -MSH), proteína ativada  
 35 C, inibidor de IL1- $\beta$ , Timosin  $\alpha$ -1, ácido fumárico e ésteres  
 dele, calcipotriol, tacalcitol, lapacol,  $\beta$ -lapacona,

podofilotoxina, betulin, 2-etil hidrazida de ácido podofílico, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferon  $\alpha$ -2b, lanograstim (r-HuG-CSF), filgastrima, macrogol, dacarbazina, basiliximab, daclizumab, selectina (antagonista da

5 citoquina), inibidor de CETP, caderinas, inibidores de citoquina, inibidor da COX-2, NFkB, angioeptina, ciprofloxacina, fluroblastina, anticorpos monoclonais que inibem a proliferação de células musculares, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas, 1,11-dimetoxicantin-6-ona,

10 1-hidróxi-11-metoxicantin-6-ona, scopoletina, colchicina, doadores de NO, tais como tetranitrato de pentaeritritol, e sidnoniminas, derivados S-nitroso, tamoxifeno, estaurosporina, B-estradiol,  $\alpha$ -estradiol, estriol, estrona, etinil estradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, cipionatos

15 de estradiol, benzoato de estradiol, tranilast, kamebaukarina e outros terpenoides aplicados na terapia do câncer, verapamil, inibidores da tirosina quinase (tirfostinas), ciclosporina A, paclitaxel e derivados dele, tais como 6- $\alpha$ -hidroxi-paclitaxel, bacatina, taxotere, oligômeros

20 macrocíclicos de subóxido de carbono (MCS) obtidos sinteticamente e de fontes nativas e derivados dos mesmos, mofebutazona, acetamicina, diclofenaco, lonazolac, dapsona, o-carbamoil-ácido fenoxiacético, lidocaína, cetoprofeno, ácido mefenâmico, piroxicam, meloxicam fosfato de cloroquina,

25 penicilamina, tumstatina, avastina, D-24851, SC-58125, hidroxiclороquina, auranofina, aurotiomalato de sódio, oxaceprol, celecoxibe,  $\beta$ -sitosterina, ademetionina, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, benzocaína, aescina, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida,

30 citoqualasin A-E, indanocina, nocadozol, proteína S 100, bacitracina, receptores antagonistas de vitronectina, azelastina, estimulador de guanidilciclase, inibidor de tecidos de metal proteinase 1 e 2, ácidos nucleicos livres, ácidos nucleicos incorporados em transmissores virais,

35 fragmentos de DNA e RNA, ativador de plasminogênio inibidor 1, ativador de plasminogênio inibidor 2, oligonucleotídeos

anti-sentido, inibidores VEGF, IGF-1, agentes ativos do grupo de antibióticos, tais como cefadroxil, cefazolina, cefaclor, cefoxitina, tobramicina, gentamicina, penicilinas, tais como dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, antitrombóticos, tais como argatroban, aspirina, Abciximab, antitrombina sintética, bivalirudina, coumadina, enoxoparina, heparina desulfatada e N-reacetilada, ativador de plasminogênio de tecido, receptor de membrana de plaqueta GpIIb/IIIa, anticorpo inibidor do fator X<sub>a</sub>, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, sal de sódio de 2-metiltiazolidina-2, ácido dicarboxílico-4, prouroquinase, estreptoquinase, warfarina, uroquinase, vasodilatadores, tais como dipiramidol, trapidil®, nitroprussides, antagonistas de PDGF, tais como triazolopirimidina e seramina, inibidores de ACE, tais como captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inibidores da tioprotease, prostaciclina, vapiprost, interferon  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , antagonistas anti-histamínicos, bloqueadores de serotonina, inibidores de apoptose, reguladores de apoptose, tais como p65, oligonucleotídeos anti-sentido NF-kB ou Bcl-xl, halofuginona, nifedipina, tocoferol, vitamina B1, B2, B6 e B12, ácido fólico, molsidomina, polifenóis de chá, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina, ácidos Boswéllicos e derivados dos mesmos, leflunomida, anakinra, etanercept, sulfasalazina, etoposida, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinilona, mutamicina, procainimida, D24851, SC-58125, ácido retinoico, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, sotolol, amidorona, esteroides obtidos natural e sinteticamente, tais como briofilina A inotodiol, maquirosida A, galacinosida, mansonina, estreblosida, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, substâncias não esteroides (NSAIDS), tais como fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, e outros agentes antivirais, tais como aciclovir, ganciclovir e zidovudina, antimicóticos, tais como clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, cetoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoários,

tais como cloroquina, mefloquina, quinina, além de terpenoides naturais, tais como hipocaesculina, barringtogenol-C21-angelato, 14-Desidroagrostistaquina, agrosquerina, agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistaquina, 5 ovatodiolídeos, ácido 4,7-oxicicloanisomérico, bacarinoides B1, B2, B3 e B7, tubeimosida, bruceanóis A,B e C, bruceantinosida C, iadanziosídeos N e P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A e B, coronarina A, B, C e D, ácido ursólico, ácido hiptático A, zeorina, iso- 10 iridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A e B, longiquaurina B, esculponeatina C, camebaunina, leucamenina A e B, 13,18-desidro-6-alfa-senecioloxicaparrina, taxamairina A e B, regenilol, triptolida, além de cimarina, apocimarina, ácido aristolóquico, aminopterina, hidroxianopterina, 15 aneminina, protoanemonina, berberina, cloreto de queliburina, cicutoxina, sinococulina combrestatina A e B, cudraisoflavona A, curcumina, dihidronitidina, cloreto de nitidina, 12- $\beta$ -hidroxipregnadien-3,20-diona, bilobol, ginkgol, ácido ginkgólico, helenalina, indicina, indicina-N-óxido, 20 lasiocarpina, 1 $\alpha$  glicosídeo, justicidina A e B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, maquirosida A, marchantina A, maitansina, licoridicina, margetina, pancratistatina, liriodenina, oxoushinsunina, aristolactama-AII, bispartenolidina, periplocosida a, ácido 25 ursólico, desoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, cromonas de espatélia, estizofilina, mansonina, acagerina, diiodrousambaraensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, dafnoretina, 30 lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, umbeliferona, afromoson, acetilvismiona b, desacetilvismiona A, vismiona A e B e ácidos amino sulfurosos, tais como cistina assim como sais, hidratos, solvatos, enantiômeros, racematos, misturas de enantiômeros, misturas 35 diastereoméricas e misturas dos agentes ativos mencionados acima.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, **caracterizado** pelo fato de que a endoprótese a ser revestida tem uma estrutura tubular, helicoidal e/ou trançada.

5 14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, **caracterizado** pelo fato de que a endoprótese a ser revestida é um stent, stent coronário, stent vascular, stent traqueal, stent bronquial, stent uretral, stent esofageal, stent biliar, stent renal, stent  
10 para uso no intestino delgado, stent para uso no intestino grosso, implante laringeal, bypass, cateter ou ileostomia.