(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 441 600**

(51) Int. Cl.:

A61L 31/08 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2002** **E 09155994 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013** **EP 2077127**

(54) Título: **Revestimientos de endoprótesis que contienen inhibidores de la HMG-CoA reductasa**

(30) Prioridad:

22.10.2001 US 991235

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2014

(73) Titular/es:

COVIDIEN LP (100.0%)
15 Hampshire Street
Mansfield, MA 02048, US

(72) Inventor/es:

PATHAK, CHANDRASHEKHAR;
AKELLA, RAMA y
RANIERI, JOHN

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 441 600 T3

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

DESCRIPCIÓN

Revestimientos de endoprótesis que contienen inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Antecedentes

Campo de la invención

La presente invención se refiere de forma general a los revestimientos de endoprótesis que incluyen compuestos bioactivos que inhiben la reestenosis.

Descripción de la técnica relacionada

Las endoprótesis se utilizan con frecuencia para el tratamiento de la aterosclerosis, una enfermedad del sistema vascular en el que las arterias se obstruyen parcialmente, y a veces ocluyen completamente, con sustancias que pueden incluir lípidos, colesterol, calcio y diversos tipos de células, tales como células de músculo liso y plaquetas. La aterosclerosis es una enfermedad muy frecuente que puede llevar a la muerte, y se están investigando métodos que prevengan la acumulación de compuestos ocluyentes en las arterias.

La angioplastia transluminal percutánea (ATP) es un procedimiento que se utiliza con frecuencia para disgregar y/o eliminar los depósitos ya formados a lo largo de la pared de las arterias. La ATP también se puede utilizar para tratar las oclusiones vasculares que no están relacionadas con la aterosclerosis. Durante la ATP se introduce un catéter por las arterias del paciente hasta que se alcanza la zona ocluida. El catéter lleva unido en su extremo un globo que se infla cuando se llega al sitio ocluido. La expansión del globo disgrega la masa de sustancias ocluyentes, con lo que se consigue abrir más la luz arterial. Sin embargo, tras el procedimiento existe el riesgo de que la arteria se vuelva a ocluir al cabo de un tiempo que oscila de un día aproximadamente seis meses. Esta nueva oclusión se denomina reestenosis. En consecuencia, un procedimiento de angioplastia solo con globo no suele reabrir la arteria de forma permanente. Para impedir la reestenosis, en la luz arterial se implantan dispositivos de andamiaje denominados endoprótesis que hacen de soporte estructural que mantiene abierta la luz de la arteria. A diferencia del globo y del catéter utilizados en el procedimiento de angioplastia, la endoprótesis suele permanecer en la arteria a modo de prótesis permanente. Aunque la técnica también permite retirar la endoprótesis arterial, suele evitarse dicha retirada.

Las endoprótesis son típicamente estructuras alargadas que se utilizan para mantener abierta la luz (por ejemplo, aberturas corporales) que se encuentra en distintas partes del cuerpo, de manera que dichas partes del cuerpo que contienen una luz puedan funcionar correctamente. Las endoprótesis se suelen implantar en su lugar del cuerpo unidas en forma comprimida a un catéter que se conduce por el cuerpo hasta llegar al sitio de colocación de la endoprótesis. La endoprótesis se expande a su tamaño para posibilitar que la luz se mantenga abierta gracias a que sujeta la pared de la luz una vez que está colocada en el sitio deseado.

Las endoprótesis se suelen colocar en la luz de los vasos sanguíneos. Las endoprótesis vasculares se utilizan con frecuencia en los vasos sanguíneos para abrir el vaso y permitir que la sangre fluya mejor. Las endoprótesis son típicamente estructuras cilíndricas huecas hechas de filamentos interconectados o patillas. Las endoprótesis vasculares se pueden colapsar para reducir su diámetro, de manera que la endoprótesis se puede guiar a través de las arterias o venas del paciente para alcanzar el sitio donde se implantarán y expandirán. Las endoprótesis están típicamente acopladas al exterior del globo para que se expandan gracias a la expansión del globo, o bien son autoexpandibles tras la retirada de un estabilizador, tal como un alambre o una funda, que mantiene la endoprótesis en su estado colapsado.

Se deja que la endoprótesis se expanda en el sitio deseado hasta alcanzar un diámetro lo suficientemente grande como para mantener el vaso sanguíneo abierto. Las endoprótesis vasculares suelen estar hechas de metal para proporcionar la fuerza necesaria para sostener las paredes de las arterias ocluidas. Dos de los metales preferidos son las aleaciones Nitinol, de níquel y titanio, y el acero inoxidable. Otros materiales que se pueden utilizar para fabricar las endoprótesis son cerámica, polímeros y plásticos. Las endoprótesis pueden estar revestidas con una sustancia, tal como un polímero biodegradable o bioestable, para mejorar la biocompatibilidad de la endoprótesis, lo que disminuye la probabilidad de que se produzca en el paciente una respuesta alérgica u otra respuesta inmunitaria. También se puede añadir una sustancia de revestimiento para aumentar la fuerza de la endoprótesis. Algunas sustancias de revestimiento conocidas incluyen ácidos orgánicos, sus derivados y polímeros sintéticos que son biodegradables o bioestables. Las sustancias de revestimiento bioestables no se degradan en el cuerpo, pero las sustancias de revestimiento biodegradables sí se pueden degradar en el cuerpo. Un problema con los revestimientos conocidos biodegradables y bioestables para las endoprótesis es que ambos tipos de revestimientos son propensos a la rotura y al agrietamiento por los cambios de temperatura y los ciclos de contracción/expansión que sufren durante la formación y el uso de las endoprótesis.

Las endoprótesis localizadas dentro de alguna luz corporal no siempre pueden impedir la reestenosis parcial o completa. En particular, las endoprótesis no siempre impiden que una arteria se vuelva a estrechar después de la ATP. De hecho, la introducción y presencia de la propia endoprótesis en la arteria o en la vena puede crear regiones de traumatismo tales como, p. ej., desgarros en el revestimiento interno de la arteria, denominado endotelio. Se cree

que tal traumatismo puede desencadenar la migración de las células de músculo liso vascular hasta la luz arterial, de la que normalmente están separadas por el endotelio, donde proliferan para crear una masa de células que pueden, en cuestión de días o semanas, acabar ocluyendo la arteria. Tal reoclusión, que a veces se observa después de una ATP, es un ejemplo de reestenosis. El revestir una endoprótesis con una sustancia para hacer que la superficie de la endoprótesis sea más lisa y se disminuya al mínimo la posibilidad de lesión del endotelio ha sido un método utilizado para crear endoprótesis que tienen menos probabilidad de contribuir a la reestenosis.

Hoy en día, el tratamiento farmacológico contra la reestenosis consiste principalmente en la administración sistémica de fármacos. Sin embargo, la administración de los fármacos de esta manera puede ocasionar efectos secundarios indeseables en otras áreas del cuerpo que no están relacionadas con la oclusión vascular. De igual forma, la dosis administrada de un fármaco que se suministra sistémicamente es menos eficaz a la hora de conseguir el efecto deseado en el área local del cuerpo en el cual se lo necesita. Por ejemplo, un fármaco antirreestenosis de administración sistémica puede quedar secuestrado o ser metabolizado en otras partes del cuerpo, lo que da lugar a que sólo una pequeña cantidad del fármaco alcance el área local en el cual se lo necesita.

Se pueden utilizar endoprótesis con compuestos bioactivos o fármacos en su revestimiento o sobre su revestimiento. Una clase de fármacos que se puede utilizar en los revestimientos de endoprótesis son los inhibidores de la reestenosis. Se siguen necesitando revestimientos que se pueda demostrar que realmente liberan los compuestos que inhiben la reestenosis en su forma activa. Además, se necesitan endoprótesis que puedan llevar los fármacos y liberarlos a una concentración suficiente para que produzcan el efecto deseado. En particular, se necesita que tales endoprótesis puedan inhibir la reestenosis.

Compendio de la invención

En el sentido más amplio, la invención se refiere a endoprótesis revestidas. La invención incluye una endoprótesis revestida de acuerdo con la reivindicación 1. El revestimiento también comprende un vehículo para el inhibidor de la HMG-CoA reductasa. El inhibidor de la HMG-CoA reductasa se da a conocer en un vehículo no polimérico. La composición de revestimiento puede ser una solución líquida a la temperatura ambiental y/o a la temperatura corporal, que puede incluir el inhibidor de la HMG-CoA reductasa y el vehículo no polimérico, y que puede incluir adicionalmente un solvente que se puede retirar con posterioridad, p. ej., mediante secado.

La composición de revestimiento incluye una cantidad eficaz de inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Más en particular, la composición de revestimiento incluye preferiblemente una cantidad de inhibidor de la HMG-CoA reductasa que es suficiente para ser terapéuticamente eficaz a la hora de inhibir el recrecimiento de la placa o inhibir la reestenosis. En una realización, la composición de revestimiento puede incluir de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso de inhibidor de la HMG-CoA reductasa, referido al peso total de la composición de revestimiento. En otra realización, la composición de revestimiento incluye de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso de inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En otra realización más, la composición de revestimiento incluye de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso de inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Se puede utilizar cualquier inhibidor de la HMG-CoA reductasa, pero el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina y pravastatina. Más preferiblemente, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es cerivastatina. En otra realización, la composición de revestimiento comprende más de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En otra realización, la composición de revestimiento incluye un inhibidor de la reestenosis que no es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

En otra realización, la composición de revestimiento comprende una cantidad eficaz de un vehículo no polimérico. En una realización concreta, el vehículo no polimérico comprende un ácido graso. Otra posibilidad es que el vehículo no polimérico puede comprender un aceite, cera o gel biocompatible. Aún en otra realización, el vehículo no polimérico puede comprender una mezcla de uno o más ácidos grasos, un aceite, una cera y/o un gel.

En otro aspecto, la invención puede incluir un método para revestir una endoprótesis. En una realización específica, el método incluye dar a conocer una composición de revestimiento que comprende una mezcla de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa sustancialmente intacto y un vehículo no polimérico, y aplicar la composición de revestimiento a la endoprótesis. Para proporcionar la composición de revestimiento puede que se tenga que mezclar el inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un vehículo líquido no polimérico. En una realización, el vehículo líquido no polimérico comprende un ácido graso de 6 a 18 carbonos.

En otra realización, un método para revestir una endoprótesis puede además comprender la expansión de la endoprótesis hasta una posición expandida antes de aplicar la composición de revestimiento a la endoprótesis. La composición de revestimiento se puede aplicar a la endoprótesis de muchas maneras, p, ej., pulverizando la composición de revestimiento sobre la endoprótesis, introduciendo la endoprótesis en la composición de revestimiento, o pintando la endoprótesis con la composición de revestimiento. También se pueden utilizar otros métodos de revestimiento, tales como la electrorrevestimiento. En una realización se deja drenar de la endoprótesis el exceso de composición de revestimiento. En otra realización, la endoprótesis se seca para dar a conocer una composición de revestimiento sólida. La composición de revestimiento se puede formar en una película sólida que se aplica a continuación a la endoprótesis por envolvimiento la película alrededor de la endoprótesis.

En otro aspecto, la invención incluye un método para tratar una arteria obstruida que comprende proporcionar una endoprótesis, proporcionar una composición de revestimiento que comprende un vehículo polimérico o no polimérico y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una cantidad eficaz para prevenir o reducir sustancialmente la reestenosis, aplicar la composición de revestimiento a la endoprótesis, e implantar la endoprótesis en el sitio de oclusión de la arteria obstruida. El proporcionar una composición de revestimiento puede comprender la disolución o suspensión de una cantidad de inhibidor de la HMG-CoA reductasa que sea eficaz para prevenir o reducir sustancialmente la reestenosis en un vehículo no polimérico que es un líquido a la temperatura ambiental y/o a la temperatura corporal. La composición de revestimiento puede incluir una cantidad de inhibidor de la HMG-CoA reductasa que es terapéuticamente eficaz para inhibir el recrecimiento de la placa o inhibir la reestenosis. Más en concreto, la composición de revestimiento puede incluir de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso de inhibidor de la HMG-CoA reductasa, referido al peso total de la composición de revestimiento.

En otro aspecto, la invención puede incluir un método para tratar la reestenosis, que comprende la introducción de una endoprótesis revestida en una luz corporal, en donde la endoprótesis revestida comprende una endoprótesis y una composición en el revestimiento que comprende un inhibidor de la HMG-CoA reductasa sustancialmente sin reaccionar y un vehículo no polimérico, que puede ser un líquido a la temperatura ambiental y a la temperatura corporal, un sólido a la temperatura ambiental y a la temperatura corporal, o un sólido a la temperatura ambiental y un líquido a la temperatura corporal. En una realización, la endoprótesis revestida libera el inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una cantidad suficiente para inhibir o reducir el recrecimiento de la placa. En otra realización, la endoprótesis revestida libera el inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una cantidad suficiente para inhibir o reducir la reestenosis.

En otro aspecto, la invención puede incluir un método de suministro localizado de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, que comprende introducir una endoprótesis revestida en una luz corporal, en donde la endoprótesis revestida comprende una endoprótesis y una composición en el revestimiento que comprende un inhibidor de la HMG-CoA sustancialmente sin reaccionar y un vehículo no polimérico. En una realización, la endoprótesis revestida libera el inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una cantidad eficaz para inhibir el recrecimiento de la placa. En otra realización, la endoprótesis revestida libera el inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una cantidad eficaz para inhibir la reestenosis.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un corte transversal de una arteria con reestenosis en presencia de una endoprótesis sin revestimiento.

La figura 2 es un corte transversal de una arteria que contiene una endoprótesis revestida.

La figura 3 es una endoprótesis de un tipo idóneo para el uso en relación con la presente invención.

La figura 4 es un espectro UV-VIS de la cerivastatina liberada desde un revestimiento de endoprótesis.

La figura 5 es un perfil de liberación de la cerivastatina liberada desde un revestimiento de endoprótesis hecho de película de EVA.

La figura 6 es un perfil de liberación de la cerivastatina liberada desde un revestimiento de endoprótesis hecho de película de policaprolactona.

La figura 7 es un perfil de liberación de la cerivastatina liberada desde un revestimiento de endoprótesis que contiene silicona.

La figura 8 es un perfil de liberación de la cerivastatina liberada desde un revestimiento de endoprótesis que contiene vitamina líquida.

Descripción detallada de la realización preferida

En la figura 1 se muestra una arteria 10 de ejemplo que experimenta reestenosis. El endotelio 12 sirve normalmente de barrera sólida entre la capa de células de músculo liso 14 y la luz arterial 20. Los pequeños desgarros 16 en el endotelio 12 pueden exponer las células de músculo liso 14, que a continuación pueden migrar a la luz arterial 20 e hiperproliferar para formar una masa 18 que puede obstruir parcial o completamente la luz 20 incluso aunque se coloque una endoprótesis sin revestimiento 21, durante un procedimiento tal como una angioplastia, en la arteria 10 para mantener la luz arterial 20 abierta.

En la figura 2 se muestra una arteria 10 que contiene una endoprótesis revestida 22 preparada de acuerdo con una realización de la presente memoria. La endoprótesis tiene un revestimiento 24 que contiene un polímero y un compuesto bioactivo que inhibe la reestenosis. Mediante el uso de una endoprótesis que tiene este revestimiento 24 se pueden reducir o eliminar los desgarros 16 del endotelio 12 mostrados en la figura 1. Adicionalmente se elimina o reduce sustancialmente la masa 18 creada mediante una proliferación de células de músculo liso 14, como se muestra en la figura 1.

La figura 3 ilustra una endoprótesis 21 idónea para el uso en relación con la presente invención. En una realización, la endoprótesis 21 comprende un tubo reticulado hueco. El cuerpo tubular de la endoprótesis 21 está definido por una serie de filamentos o patillas 25 que rodean celdas huecas 26. La endoprótesis 21 comprende una superficie interna 27 que mira al interior de la endoprótesis y una superficie externa 28 que mira al exterior. En una realización preferida, un revestimiento (ahora mostrado) cubre la superficie interna 27 y la superficie externa 28. En otras realizaciones, el revestimiento puede cubrir sólo la superficie interna, sólo la superficie externa, o porciones de una o ambas superficies interna y externa. El revestimiento puede agregarse en la intersección de los filamentos. En una realización preferida, la endoprótesis revestida 22 (figura 2) está hecha de un metal o aleación de metales, tales como titanio, tantalio, acero inoxidable o nitinol. En una realización preferida, el revestimiento 24 está hecho de la mezcla de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un vehículo en el que sea soluble el inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En una realización particularmente preferida, el vehículo es un aceite líquido que se adhiere a la superficie interna 27 y a la superficie externa 28 de la endoprótesis 22.

Tal y como se explicó, la endoprótesis revestida de esta invención incluye una endoprótesis y una composición de revestimiento. La composición de revestimiento es preferiblemente una mezcla de inhibidor de la HMG-CoA reductasa y de un aceite líquido capaz de adherirse a la superficie interna 27 y/o a la superficie externa 28 de la endoprótesis 22. Estos dos ingredientes están preferiblemente mezclados, p. ej., mezclados exhaustivamente, pero químicamente intactos de una forma sustancial. Preferiblemente, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa está «sustancialmente intacto». La terminología «sustancialmente intacto», cuando se refiere al inhibidor de la HMG-CoA reductasa, significa que el inhibidor no ha reaccionado químicamente con el aceite ni con ningún otro componente del revestimiento ni de la endoprótesis, de ninguna manera sustancial que reduzca su actividad biológica, tal como inhibir la reestenosis mediante, p. ej., la inhibición de la proliferación de las células de músculo liso 14. En una realización preferida, el vehículo es incapaz de reaccionar químicamente con el inhibidor, a saber, es totalmente inerte (no reacciona) con respecto al inhibidor.

El inhibidor de la HMG-CoA reductasa debe permanecer activo incluso después de acoplarse al vehículo para formar la composición de revestimiento e incluso después de que la composición de revestimiento se haya aplicado a la endoprótesis y se haya esterilizado el dispositivo. Preferiblemente, el inhibidor de la reductasa permanece activo cuando la endoprótesis revestida se introduce en el cuerpo de un paciente, p. ej., a través de una luz, y también sigue siendo activo cuando se libera desde la endoprótesis. Una «cantidad eficaz» de inhibidor de la HMG-CoA reductasa quiere decir una cantidad que es suficiente, cuando se administra en un área localizada de luz del cuerpo de un paciente, para inhibir la proliferación de las células de músculo liso en una luz del cuerpo de un paciente. Una «cantidad eficaz» del vehículo quiere decir una cantidad de vehículo suficiente para proporcionar una cantidad de la composición de revestimiento con la que revestir sustancialmente la porción de la endoprótesis que se desea revestir, preferiblemente toda la endoprótesis. Preferiblemente, el vehículo no tiene grupos funcionales que reaccionan con el inhibidor de la HMG-CoA reductasa en las condiciones de formación de la mezcla de inhibidor de la HMG-CoA reductasa y vehículo. La terminología «biodegradable» se aplica en la presente memoria a cualquier vehículo, tanto si es polimérico como no polimérico, bien sea líquido o sólido, que se degrada en el cuerpo. La terminología «bioestable» se aplica en la presente memoria a cualquier vehículo, bien sea polimérico o no polimérico, bien sea líquido o sólido, que no se degrada en el cuerpo. La terminología «biocompatible» describe a todo material que no es perjudicial y que no provoca una respuesta inmunitaria en un cuerpo, p. ej., un ser humano.

De acuerdo con los métodos y composiciones descritas en la presente memoria, se puede impedir o enlentecer la reestenosis mediante el suministro localizado de inhibidores de la HMG-CoA reductasa desde una endoprótesis colocada en una luz corporal. Preferiblemente, las endoprótesis metálicas están revestidas con una composición de revestimiento biocompatible que comprende un vehículo que contiene una cantidad eficaz de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La endoprótesis revestida se puede implantar durante cualquier procedimiento convencional de angioplastia transluminal percutánea (ATP). La administración controlada de inhibidor activo de la HMG-CoA reductasa desde una endoprótesis, usando una endoprótesis tal como la descrita en la presente memoria, en una cantidad eficaz, puede inhibir el recrecimiento de la placa e impedir la reestenosis. Mientras que las endoprótesis mostradas y descritas en las diferentes realizaciones son endoprótesis vasculares, con los revestimientos descritos en la presente memoria se puede utilizar cualquier tipo de endoprótesis adecuada para la implantación en una luz del cuerpo de un paciente.

Un aspecto importante de esta invención es el vehículo utilizado para formar la composición de revestimiento. La composición de revestimiento puede comprender más de un compuesto en un vehículo líquido. Otra posibilidad es que la composición de revestimiento puede comprender más de un compuesto sólido en un vehículo sólido. La composición de revestimiento puede comprender además un vehículo líquido y un vehículo sólido. Aún en otro aspecto, la composición de revestimiento puede también comprender en el vehículo más de un tipo de compuesto polimérico o no polimérico, y puede además comprender en un vehículo sólido o líquido un material polimérico y un material no polimérico. Aún en otro aspecto más de la invención, la composición de revestimiento puede comprender más de un tipo de inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En los revestimientos creados mediante este método, los inhibidores de la HMG-CoA están preferiblemente unidos de forma física al vehículo, pero no unidos a éste de forma química. En consecuencia, la estructura química o molecular de inhibidor de la HMG-CoA reductasa está preferiblemente intacta cuando se mezcla con los polímeros para formar el revestimiento. Por lo tanto, cuando el inhibidor de la HMG-CoA se libera desde el revestimiento, permanece en la forma activa deseada.

Para crear revestimientos en los que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están unidos física y no químicamente a los polímeros en los revestimientos, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y los vehículos se eligen de tal modo que no tendrán grupos funcionales que reaccionen entre sí en las condiciones de formulación en las que se forma la solución para revestimiento.

Los vehículos en la composición de revestimiento pueden ser biodegradables o bioestables. Los polímeros biodegradables se utilizan con frecuencia en las suturas biodegradables sintéticas. Estos polímeros incluyen polihidroxiácidos. Los polihidroxiácidos idóneos para el uso en la presente invención incluyen ácidos poli-L-lácticos, ácidos poli-DL-lácticos, ácidos poliglicólicos, polilactidas que incluyen homopolímeros y copolímeros de lactida (entre ellos, lactidas hechas de todos los estereoisómeros del ácidos láctico, tales como ácido L-, D-láctico y ácido meso-láctico), polilactonas, policaprolactonas, poliglicólidos, polipara-dioxanona, poli 1,4-dioxepan-2-ona, poli 1,5-dioxepan-2-ona, poli 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona, polihidroxivalerato, polihidroxibuterato, polímeros de politrimetilencarbonato y mezclas de lo anterior. Las polilactonas idóneas para el uso en la presente invención incluyen policaprolactonas tales como poli (e-caprolactona), polivalerolactonas tal como poli (d-valerolactona) y polibutirolactonas tal como poli (?-butirolactona). Otros polímeros biodegradables que se pueden utilizar son polianhídridos, polifosfacenos, poliamidas biodegradables tales como polipéptidos sintéticos tales como polilisina y poliaspartato, oxalatos de polialquileno, poliortoésteres, polifosfoésteres y poliortocarbonatos. Se pueden utilizar copolímeros y mezclas de cualquiera de los polímeros enumerados. Los nombres de polímeros que son idénticos excepto por la presencia o ausencia de paréntesis representan a los mismos polímeros.

Los polímeros bioestables que se prefieren son los biocompatibles. Los polímeros bioestables idóneos para uso en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, poliuretanos, siliconas tales como polialquilsiloxanos tales como polidimetilsiloxano y copolímeros, acrilatos tal como polimetilmetacritalato y polibutilmetacrilato, poliésteres tales como poli (tereftalato de etileno), óxidos de polialquileno tales como óxido de polietileno o polietilenglicol, polialcoholes tales como alcoholes de polivinilo y polietilenglicoles, poliolefinas tales como polietileno, polipropileno, goma de poli (etileno-propileno) y goma natural, cloruro de polivinilo, celulosa y derivados de celulosa modificada tales como rayón, rayón-triacetato, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa tales como carboximetilcelulosa e hidroxialquilcelulosas, polímeros fluorados tales como politetrafluoroetileno (Teflón) y poliamidas bioestables tales como Nylon 66 y policaprolactama. También se pueden utilizar tejidos animales fijados tales como pericardio bovino fijado con glutaraldehído. Los poliésteres y las poliamidas pueden ser biodegradables o bioestables. Los enlaces éster y amida se pueden hidrolizar, por lo que contribuyen a la biodegradación. Sin embargo, se puede impedir el acceso al agua, y por tanto, a la hidrólisis, si se eligen determinadas estructuras químicas vecinas.

En una realización preferida, el polímero utilizado para formar la composición de revestimiento es policaprolactona. La policaprolactona es biocompatible y tiene una temperatura de transición de vitrificación baja, lo que le confiere flexibilidad y le permite resistir los cambios de temperatura que a menudo experimentan las endoprótesis durante su formación y uso. Por ejemplo, las endoprótesis de nitinol se enfrían preferiblemente a una temperatura de unos –50 ºC para que se hagan flexibles y se puedan comprimir y encajar en un catéter. Una funda colocada sobre la endoprótesis (u otro estabilizador tal como un alambre que une los extremos de la endoprótesis), impide que la endoprótesis se expanda a medida que se introduce en el cuerpo de un paciente que tiene la temperatura más alta. La funda o cualquier otro estabilizador se retira en el sitio de uso de la endoprótesis, y la endoprótesis se vuelve a expandir hasta el tamaño al cual está revestida con una composición que incluye policaprolactona. La policaprolactona, a diferencia de algunos otros materiales para revestimiento de la endoprótesis, no se vuelve quebradiza ni se rompe durante estas fluctuaciones de la temperatura y del tamaño de la endoprótesis. Preferiblemente, la policaprolactona tiene una masa molecular de entre unos 20.000 y 2.000.000 y proporciona un revestimiento más fuerte y más uniforme que los polímeros de masa molecular más baja.

De forma general, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se libera desde la endoprótesis al salir el inhibidor de la HMG-CoA reductasa que hay en el vehículo por difusión. Si el vehículo comprende un polímero biodegradable, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se libera desde la endoprótesis preferiblemente debido a la degradación del polímero. Se puede conseguir una liberación controlada del inhibidor de la HMG-Coa reductasa desde el revestimiento con el uso de un vehículo que comprende tanto un líquido como un sólido mediante la liberación relativamente rápida por difusión del inhibidor de la HMG-CoA reductasa desde el líquido y una liberación más lenta desde el sólido. Aún en otra realización, se puede conseguir una administración muy controlada de inhibidor de la HMG-CoA reductasa mediante un vehículo que comprende un líquido, un polímero biodegradable (preferiblemente sólido) y un polímero bioestable (preferiblemente sólido). Una liberación inicial de inhibidor de la HMG-CoA reductasa desde el líquido puede ir seguida de una liberación más lenta desde el sólido bioestable.

La velocidad de difusión del inhibidor de la HMG-CoA reductasa desde el vehículo se puede determinar mediante estudios de liberación y se puede ajustar la dosis de inhibidor de la HMG-CoA reductasa para suministrar el fármaco a una velocidad deseada. En una realización, se puede suministrar una dosis mayor de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa durante un periodo de tiempo breve mediante el uso de un líquido que libera una cantidad conocida de inhibidor en el plazo de uno a tres días. En otra realización, se puede suministrar una dosis más alta de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa durante un periodo de tiempo breve mediante el uso de un vehículo líquido no polimérico tal como la vitamina E. En otra realización, el inhibidor se puede suministrar por medio de un polímero biodegradable que se degrada en el plazo de unos pocos días, p. ej., ácido poliglicólico de masa molecular baja, que libera el

inhibidor de la HMG-CoA reductasa tanto por difusión como por degradación del revestimiento. En otra realización, se utiliza un polímero biodegradable que suministra un inhibidor de la HMG-CoA reductasa principalmente por difusión. Un ejemplo de tal polímero es la policaprolactona, que se degrada tras pasar varios años en el cuerpo.

Ventajosamente, la velocidad de liberación de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa desde un revestimiento se puede predecir con más facilidad y es más constante que la velocidad de liberación de un fármaco desde otros revestimientos en los que el fármaco está unido químicamente al revestimiento. Con los revestimientos descritos en la presente memoria, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se liberan preferiblemente de forma física desde los revestimientos, y así no dependen de una etapa química, tal como la hidrólisis, cuya velocidad podría variar en diferentes pacientes así como dentro del mismo paciente.

La composición de revestimiento que comprende el vehículo y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se pueden aplicar de muchas maneras diferentes a una endoprótesis. Preferiblemente, una endoprótesis está revestida en su forma expandida de tal modo que se aplicará una cantidad suficiente de revestimiento para revestir la endoprótesis expandida. En una realización preferida, la composición de revestimiento se aplica, inicialmente al menos, a la endoprótesis como un líquido. Cuando la composición de revestimiento comprende un polímero sólido, el polímero se disuelve preferiblemente en un solvente idóneo para formar una solución del polímero, y la endoprótesis se pulveriza con la solución para revestir las patillas de la endoprótesis. Otra posibilidad es pintar la superficie de la endoprótesis con la solución de polímero o que se le pueda aplicar mediante otros métodos conocidos en la técnica, tales como electrorrevestimiento, inmersión, fundición o moldeado. A continuación, el solvente se puede secar para producir una composición sólida de revestimiento que comprende el polímero. En una realización preferida, la endoprótesis se seca de 20 ºC a 30 ºC o a la temperatura ambiental durante un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del solvente. La temperatura de secado no debe ser tan alta que haga que el polímero reaccione químicamente con el inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Se pueden aplicar a la endoprótesis varias capas de la solución de polímero. Preferiblemente, se deja cada capa secar antes de aplicar el siguiente revestimiento. Aunque un inhibidor de la HMG-CoA reductasa se incluye en al menos una capa del revestimiento, la solución para revestimiento en las otras capas puede también contener opcionalmente el mismo inhibidor de la HMG-CoA reductasa o uno diferente. La solución de polímero para cada capa puede contener el mismo o diferentes polímeros. El número de capas y los polímeros de las capas se puede elegir para que suministre un inhibidor de la HMG-Coa reductasa de una manera controlada porque se puede estimar o medir directamente la velocidad de difusión del inhibidor de la HMG-CoA reductasa a través de un grosor conocido de polímeros.

En una realización, se puede aplicar una primera capa de la solución de polímero, p. ej., una capa cebadora, para que la composición de revestimiento se adhiera mejor a la superficie de la endoprótesis. Por lo general se prefiere revestir una endoprótesis mediante la encapsulación completa de las patillas de la endoprótesis. La encapsulación completa proporciona típicamente la distribución uniforme de un fármaco a lo largo de la superficie de la endoprótesis. Una endoprótesis revestida completamente encapsulada también es más resistente que una endoprótesis revestida parcialmente con respecto a los descascarillados y otras agresiones mecánicas que ocurren durante la implantación de la endoprótesis. En algunas realizaciones específicas, sobre el revestimiento se puede aplicar una capa superior de la solución de polímero sin fármaco. El revestimiento superior se puede utilizar para controlar la difusión del fármaco desde la endoprótesis. El grosor del revestimiento es preferiblemente de 0,1 µm a 2 mm. Más preferiblemente, el grosor del revestimiento es de 1 a 50 µm, Lo más preferiblemente, el grosor del revestimiento es de 10 a 30 µm. Por consiguiente, las realizaciones específicas de la invención incluyen una endoprótesis con varios revestimientos o capas, p. ej., películas. Por ejemplo, se puede dar a conocer una endoprótesis con tres o más revestimientos o capas, en donde la primera capa (en contacto con la endoprótesis) comprende un primer material de vehículo que no tiene sustancialmente ningún inhibidor de la HMG-CoA reductasa, la segunda capa (aplicada a la superficie externa de la primera capa) incluye el inhibidor de la HMG-CoA reductasa en un segundo material de vehículo, y la tercera capa (aplicado a la segunda capa) comprende un tercer material de vehículo que no tiene sustancialmente ningún inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

En otra realización, la solución de polímero se puede formar en una película y, a continuación, se puede aplicar la película a la endoprótesis. Se puede utilizar cualquiera de los distintos métodos convencionales para formar películas. Por ejemplo, el polímero, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa y el solvente se mezclan preferiblemente en una solución y, a continuación, se vierten sobre una superficie plana y lisa para que se forme una película para revestimiento una vez que la solución se ha secado para eliminar el solvente. A continuación, la película se puede cortar para acomodarse a la endoprótesis en la que se va a usar. La película se puede montar entonces, tal como mediante envolvimiento, sobre la superficie externa de una endoprótesis.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la terminología «solvente» se define de acuerdo con su definición más amplia reconocida e incluye cualquier material en el cual se pueden disolver, completa o parcialmente, el polímero y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa a la temperatura ambiental o de 20 ºC a 40 ºC. El cloruro de metileno es un solvente preferido. El bajo punto de ebullición del cloruro de metileno facilita que se elimine por evaporación del polímero y del inhibidor de la HMG-CoA reductasa a la temperatura ambiental. Sin embargo, se contempla que se pueda utilizar virtualmente cualquier solvente orgánico que disuelva el polímero. No son preferidos los solventes que pueden ocasionar corrosión, tales como las soluciones acuosas muy básicas o ácidas. Son preferidos los solventes

orgánicos que son biocompatibles y que tienen bajo el punto de ebullición y alto el punto de combustión. Otros solventes que se pueden utilizar incluyen cloroformo, tolueno, ciclohexano, acetona, metiletilcetona, formiato de etilo, acetato de etilo, acetonitrilo, n-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, etanol, metanol, ácido acético y dióxido de carbono supercrítico.

En una realización particularmente preferida, la composición de revestimiento comprende un líquido no polimérico que permanece líquido después de ser aplicado a la endoprótesis y de que la endoprótesis se implante dentro del cuerpo de un paciente, a saber, el líquido para revestimiento tiene un punto de fusión por debajo de la temperatura corporal (37 ºC), preferiblemente por debajo de 30 ºC, más preferiblemente por debajo de la temperatura ambiental (22 ºC), más preferiblemente por debajo de 20 ºC, aún más preferiblemente por debajo de 10 ºC. El líquido es preferiblemente un líquido viscoso que se adhiere a al menos una porción de la superficie externa 28 de la endoprótesis 22 en la cantidad suficiente para suministrar una cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la HMG-CoA reductasa tras la expansión en el cuerpo del paciente. Aunque el líquido viscoso puede ser muy hidrófilo, en una realización preferida el líquido viscoso es hidrófobo. Específicamente, el vehículo puede comprender vitamina E líquida.

En otra realización preferida, el líquido hidrófobo y viscoso comprende un ácido graso C_4-C_{36} o mezclas de tales ácidos grasos, tal como ácido oleico o ácido esteárico, a modo de ejemplo no limitante. Aún en otra realización preferida, el líquido hidrófobo y viscoso comprende un aceite. Los aceites de ejemplo idóneos para el uso en la presente invención incluyen aceite de cacahuete, aceite de semilla del algodón, aceite mineral, bajo peso molecular (C_4-C_{36}) y otros compuestos orgánicos viscosos que se comportan como aceites, tales como, a modo de ejemplo no limitante, 1,2-octanodiol y otros alcoholes y polioles de bajo peso molecular. La pulverización de la endoprótesis con el vehículo líquido da lugar a un revestimiento de grosor uniforme sobre las patillas de la endoprótesis. En otra realización, la endoprótesis se puede revestir por hundimiento o inmersión en la solución, de tal forma que la solución revista completamente las patillas de la endoprótesis. Otra posibilidad es que la endoprótesis se puede pintar con la solución, tal como con un pincel de pintar. En cada una de estas aplicaciones del revestimiento se recubren preferiblemente por completo las superficies externa e interna de la endoprótesis, aunque en algunas realizaciones sólo se puedan revestir parte de una o de ambas superficies.

Aún en otra realización de la presente invención, la composición de revestimiento comprende un compuesto no polimérico que es un sólido a la temperatura ambiental, pero que se vuelve líquido a la temperatura corporal o cerca de ella. En particular, la composición de revestimiento comprende ceras o derivados de bajo peso molecular que tienen un punto de fusión entre unos 30 ºC y 40 ºC, más en particular de unos 35 ºC a 40 ºC y más en particular de unos 36 ºC a unos 38 ºC. En las realizaciones preferidas, el sólido de bajo punto de fusión se aplica a la endoprótesis mediante el calentamiento del sólido por encima de su punto de fusión, a continuación se pulveriza, pinta, sumerge, moldea, o si no, se aplica a la endoprótesis como un líquido, y se deja que el líquido vuelva a solidificarse tras enfriarlo. La endoprótesis se puede entonces implantar en la luz corporal, con lo que la composición de revestimiento se vuelve a licuar.

En una realización preferida, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa utilizado en la composición de revestimiento es la cerivastatina. La cerivastatina es un inhibidor muy potente de la HMG-CoA. Por ejemplo, cuando se administra de forma sistémica, una dosis terapéutica de la cerivastatina es de menos de 1 mg al día, mientras que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa hay que administrarlos en dosis de 50 mg. Se puede utilizar un revestimiento de endoprótesis más delgado si se elige como inhibidor de la HMG-CoA reductasa a la cerivastatina y a no otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, porque se necesita menos revestimiento. Por ejemplo, un revestimiento de endoprótesis tiene preferiblemente un grosor de unos 10 a 100 µm. Si se necesita menos fármaco y menos revestimiento para transportar el fármaco, se puede utilizar un revestimiento de endoprótesis que tenga un grosor preferible de 10 a 25 µm. Puede ser preferible un revestimiento de endoprótesis más delgado porque deja abierta más luz arterial al torrente circulatorio. Los revestimientos más delgados también son útiles para no alterar el acceso a las ramificaciones vasculares. Las ramificaciones vasculares son pequeños vasos sanguíneos que se abren desde la arteria coronaria y proporcionan sangre a alguna parte del corazón.

La cerivastatina tiene otras propiedades, además de su capacidad para inhibir la proliferación de las células de músculo liso que puede contribuir a la reestenosis, haciéndola un componente deseable de los revestimientos de endoprótesis. Por ejemplo, la cerivastatina tiene actividad antitrombótica. Las endoprótesis suelen ser sitios de formación de trombos en el cuerpo debido a la agregación, desencadenada por el sistema inmunitario, de diferentes tipos de células y componentes de la sangre en donde haya un objeto extraño dentro del cuerpo. Así pues, incluir la cerivastatina en un revestimiento de endoprótesis puede ayudar a impedir que se formen trombos en la posición de la endoprótesis. La cerivastatina también favorece la endotelización, o la reparación del endotelio 12, después de una lesión, tal como por la colocación y expansión de la endoprótesis en una luz arterial u otra luz corporal. Se contempla que la endotelización desencadenada por la cerivastatina puede ayudar a reparar el endotelio, y así reducir los desgarros del endotelio a través de los cuales migran a la luz arterial y proliferar en ella las células de músculo liso y otros tipos de células, lo que da lugar a la reestenosis.

Se pueden utilizar otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa en estos revestimientos de endoprótesis. Por ejemplo, se pueden utilizar atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina y pravastatina. Aunque se conoce la capacidad antihipercolesterolémica de estos compuestos, se cree que pueden tener otras actividades beneficiosas,

tales como la inhibición de la reestenosis o la inhibición de la proliferación celular, cuando se administran de manera localizada, tal como desde un revestimiento de endoprótesis.

En una realización, las composiciones para revestimiento descritas en la presente memoria pueden incluir más de un tipo de inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Por ejemplo, una composición de revestimiento puede incluir cerivastatina y lovastatina. En otras realizaciones específicas, los revestimientos de endoprótesis descritos en la presente memoria pueden incluir uno o más fármacos o compuestos bioactivos que inhiben la reestenosis y que no son inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Estos fármacos incluyen, pero sin limitarse a ellos, rapamicina, paclitaxel, dactinomicina, nicotina y derivados, análogos y truncamientos bioactivos de lo anterior. Se contempla que, a la hora de inhibir la reestenosis, la combinación de estos fármacos con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa proporcionará una composición de revestimiento más eficaz que una composición de revestimiento que contiene sólo un inhibidor de la reestenosis.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para mostrar diferentes realizaciones o versiones ilustrativas de la invención. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán, a la luz de la presente descripción, que se pueden efectuar muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y seguir obteniendo un resultado igual o similar sin alejarse del espíritu ni del alcance de la invención.

Las endoprótesis coronarias las suministraron Baylor Medical School y Suizer Intratherapeutics. El polímero de poli (ácido láctico)-co-poli (ácido glucólico) (PLGA) se compró a Boehringer Ingelheim. El cloruro de metileno se compró a Aldrich. El copolímero de poli (etileno-co-vinilacetato) (EVA) se compró a Aldrich o a Polymer Sciences. Sulzer Carbomedics, Inc. suministra la goma de silicona de grado médico.

Ejemplo 1 de referencia. Se disolvieron 100 mg del polímero de PCL (policaprolactona) y 10 mg de cerivastatina en 10 ml de solución de cloruro de metileno a la temperatura ambiental. La solución se vertió en una lámina de vidrio y se dejó evaporar el disolvente durante 12 a 24 horas. Tras la eliminación casi completa del disolvente, la película de PCL cargada con cerivastatina se retiró de la lámina de vidrio y se cortó con un tamaño de 1,5 cm x 1,5 cm. La película se montó en una endoprótesis intracoronaria de Palmaz-Schatz. Las películas de PCL de control se prepararon de la siguiente manera: se disolvieron 100 mg del polímero de PCL (policaprolactona) en 10 ml de solución de cloruro de metileno a la temperatura ambiental. La solución se vertió en una lámina de vidrio y el disolvente se dejó evaporar durante 12 a 24 horas. Tras la eliminación casi completa del disolvente, la película de PCL de control se retiró de la lámina de vidrio y se cortó con un tamaño de 1,5 cm x 1,5 cm. La película de control se montó sobre una endoprótesis intracoronaria de Palmaz-Schatz. Se obtuvieron los perfiles de liberación para las endoprótesis revestidas que se muestran en la figura 6.

Ejemplo 2 de referencia. Se disolvieron 100 mg del polímero de EVA (etilenvinilacetato) y 10 mg de cerivastatina en 10 ml de solución de cloruro de metileno a la temperatura ambiental. La solución se vertió en una lámina de vidrio y el disolvente se dejó evaporar durante 12 a 24 horas. Tras una retirada casi completa del disolvente, la película de EVA cargada con cerivastatina se retiró de la lámina de vidrio y se cortó con un tamaño de 1,5 cm x 1,5 cm. La película se montó en una endoprótesis intracoronaria de Palmaz-Schatz. Las películas de EVA de control se prepararon de la siguiente manera: 100 mg del polímero de EVA (etilenvinilacetato) se disolvieron en 10 ml de solución de cloruro de metileno a la temperatura ambiental. La solución se vertió en una lámina de vidrio y el disolvente se dejó evaporar durante 12 a 24 horas. Tras la eliminación casi completa del disolvente, la película de EVA de control se retiró de la lámina de vidrio y se cortó con un tamaño de 1,5 cm x 1,5 cm. La película de control se montó en una endoprótesis intracoronaria de Palmaz-Schatz. Se obtuvieron los perfiles de liberación para las endoprótesis revestidas que se muestran en la figura 5.

Ejemplo 3 de referencia. Se preparó a la temperatura ambiental una solución de policaprolactona al 0,6% disuelta en cloruro de metileno. La solución se pulverizó sobre una endoprótesis vascular de nitinol (6 mm x 20 mm) modelo Protégé de Sulzer Intertherapeutics mediante un equipo nebulizador semiautomático. El sistema de pulverización del nebulizador proporcionaba un medio para rotar y recorrer longitudinalmente la endoprótesis a una velocidad controlada. El componente recorredor del aparato contenía un sistema nebulizador de vidrio que aplicaba la solución de policaprolactona nebulizada a la endoprótesis a una velocidad de 3 ml por minuto. Una vez aplicado, el revestimiento de polímero de 10 mg se «volvió a fluidificar» mediante la aplicación de aire caliente a 60 ºC durante aproximadamente 5 s. El proceso de volver a fluidificar el polímero mejora la adherencia a la superficie de la endoprótesis. Mediante está técnica se puede proporcionar un revestimiento de polímero cargado con fármaco preparando primero una solución de cerivastatina/polímero al 1%-20% en cloruro de metileno y la posterior aplicación en la superficie de la endoprótesis con el mismo sistema de revestimiento por nebulización.

Ejemplo 4 de referencia. Una solución al 1% de goma de silicona en dos componentes sin fraguar disuelta en tricloroetileno se aplicó a una endoprótesis de nitinol «Protégé» de la manera descrita en el ejemplo 3 de referencia. La endoprótesis revestida se secó a la temperatura ambiental durante 15 minutos para permitir que se evaporase el tricloroetileno. Una vez que se depositaron los 10 mg de silicona sobre la endoprótesis, el dispositivo compuesto que contiene tanto el polímero sin fraguar como el nitinol se horneó al vacío durante un periodo de cuatro horas para entrecruzar el revestimiento de silicona. Después de que las endoprótesis revestidas se retirasen del horno y de que

se dejaran enfriar durante un periodo de 1 hora, la cerivastatina se cargó en el revestimiento de silicona mediante el método siguiente. Se disolvieron 3 mg de cerivastatina en 300 µl de cloruro de metileno a la temperatura ambiental. Se aplicó gota a gota un volumen de 100 µl de cloruro de metileno al revestimiento de silicona de cada endoprótesis. De esta manera, cada endoprótesis se cargó con 1 mg de cerivastatina, para dar una concentración final del 10% p/p. La silicona entrecruzada absorbió la solución de fármaco/solvente, en donde el solvente se evaporó posteriormente a la temperatura ambiental, dejando atrás el fármaco atrapado dentro de la silicona. Con este método se creó para la cerivastatina un sistema de liberación por difusión. Se obtuvo un perfil de liberación para la endoprótesis revestida que se muestra en la figura 7.

Ejemplo 5. Se generó una solución de cerivastatina al 10% p/p en vitamina E mediante el método que se describe a continuación. Se disolvieron 4 mg de cerivastatina en 100 µl de cloruro de metileno. Esta solución se añadió a 36 mg de vitamina E líquida y se mezcló manualmente con un agitador. Se dejó reposar la solución a temperatura ambiente durante 1 hora para permitir que se evaporase el cloruro de metileno de la solución. La mezcla resultante de cerivastatina/vitamina E se utilizó para revestir tres endoprótesis modelo Protégé por aplicación superficial simple. En cada endoprótesis se depositaron aproximadamente 10-12 mg de vitamina E y el fármaco. Se obtuvo un perfil de liberación para la endoprótesis revestida que se muestra en la figura 8.

En las realizaciones preferidas se hicieron estudios de liberación controlada para determinar la integridad y actividad de la cerivastatina liberada desde las endoprótesis revestidas con el polímero y la cerivastatina. Las endoprótesis revestidas de acuerdo con el proceso del ejemplo 2 de referencia se sumergieron en un tubo Eppendorf que contenía 1 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se incubó en un rotador en un horno a 37 ºC. Se cambió el tampón al cabo de 1, 2, y 4 días de la inmersión en PBS. A las muestras recogidas se les analizaron las características espectrales de la cerivastatina mediante un espectrofotómetro UV-VIS. La cerivastatina liberada desde una endoprótesis revestida con EVA y cerivastatina tal como la endoprótesis del ejemplo 2 de referencia y la cerivastatina pura en agua desionizada tenían espectros UV-VIS casi idénticos, tal y como se muestra en la figura 4, lo que sugiere que la cerivastatina liberada desde la endoprótesis estaba inalterada y, por tanto, permaneció biológicamente activa.

Durante 7 días se determinó la cantidad de cerivastatina liberada desde las endoprótesis revestidas de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2 de referencia, tal y como se muestra en la figura 5. Una endoprótesis revestida con EVA y cerivastatina, tal como la endoprótesis del ejemplo 2, liberó > 20 µg/ml de cerivastatina al día, que es significativamente mayor que la concentración de 0,5 µg/ml necesaria para inhibir la proliferación de las células de músculo liso. Así pues, las endoprótesis producidas de acuerdo con esta invención liberan una cantidad suficiente de cerivastatina para inhibir la proliferación de las células de músculo liso que se produce durante la reestenosis.

Durante 80 días se determinó la cantidad de cerivastatina liberada desde las endoprótesis revestidas con película de policaprolactona de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 de referencia, tal y como se muestra en la figura 6. Una endoprótesis revestida con policaprolactona y cerivastatina, tal como la endoprótesis del ejemplo 1 de referencia, liberó > 20 mg/ml de cerivastatina al día. Durante 20 días se determinó la cantidad de cerivastatina liberada desde las endoprótesis de acuerdo con el proceso del ejemplo 4 de referencia, tal y como se muestra en la figura 7. Una endoprótesis revestida con silicona y cerivastatina, tal como la endoprótesis del ejemplo 4, liberó > 20 mg/ml de cerivastatina al día.

Durante 11 días se determinó la cantidad de cerivastatina liberada desde las endoprótesis de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 5, tal y como se muestra en la figura 8. Una endoprótesis revestida con cerivastatina y vitamina E líquida, tal como las endoprótesis del ejemplo 5, liberó > 20 g/ml de cerivastatina al día.

Aunque lo anterior se refiere a las realizaciones de la presente invención, se pueden concebir otras realizaciones más de la invención sin alejarse del alcance básico de la misma, y el alcance de la misma se determina mediante las reivindicaciones que vienen a continuación, que incluye las equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Una endoprótesis revestida que comprende:

una endoprótesis, y

una composición de revestimiento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HMG-CoA reductasa en un vehículo formado por un líquido viscoso, hidrófobo y no polimérico que tiene un punto de fusión por debajo de la temperatura corporal.

2. La endoprótesis revestida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el vehículo comprende vitamina E líquida.

3. La endoprótesis revestida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el líquido viscoso, hidrófobo y no polimérico comprende un ácido graso de 4 a 36 carbonos o mezclas de los mismos.

4. La endoprótesis revestida de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el ácido graso está seleccionado entre ácido oleico, ácido esteárico y mezclas de los mismos.

5. La endoprótesis revestida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el líquido viscoso, hidrófobo y no polimérico comprende un aceite.

6. La endoprótesis revestida de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el aceite está seleccionado entre aceite de cacahuete, aceite de la semilla del algodón y aceite mineral.

7. La endoprótesis revestida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa está seleccionado entre el grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina y pravastatina.

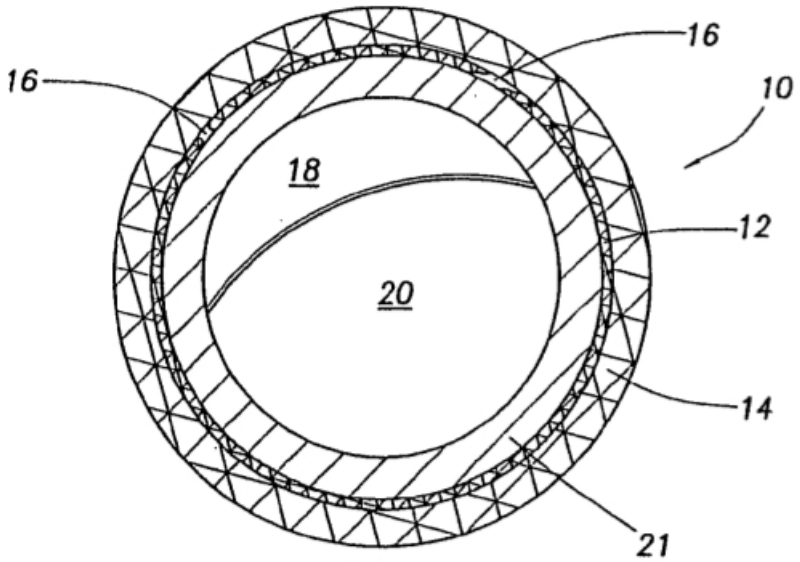

FIG.1

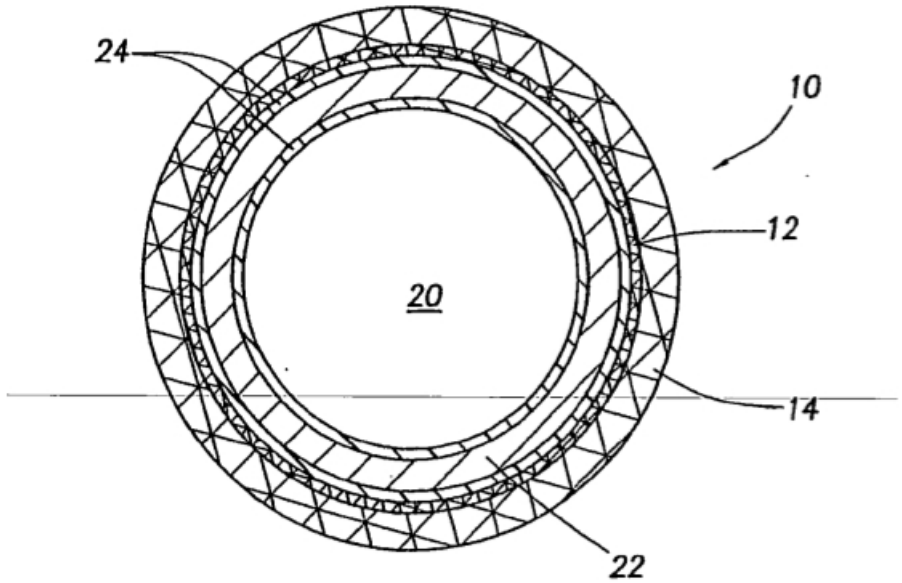

FIG.2

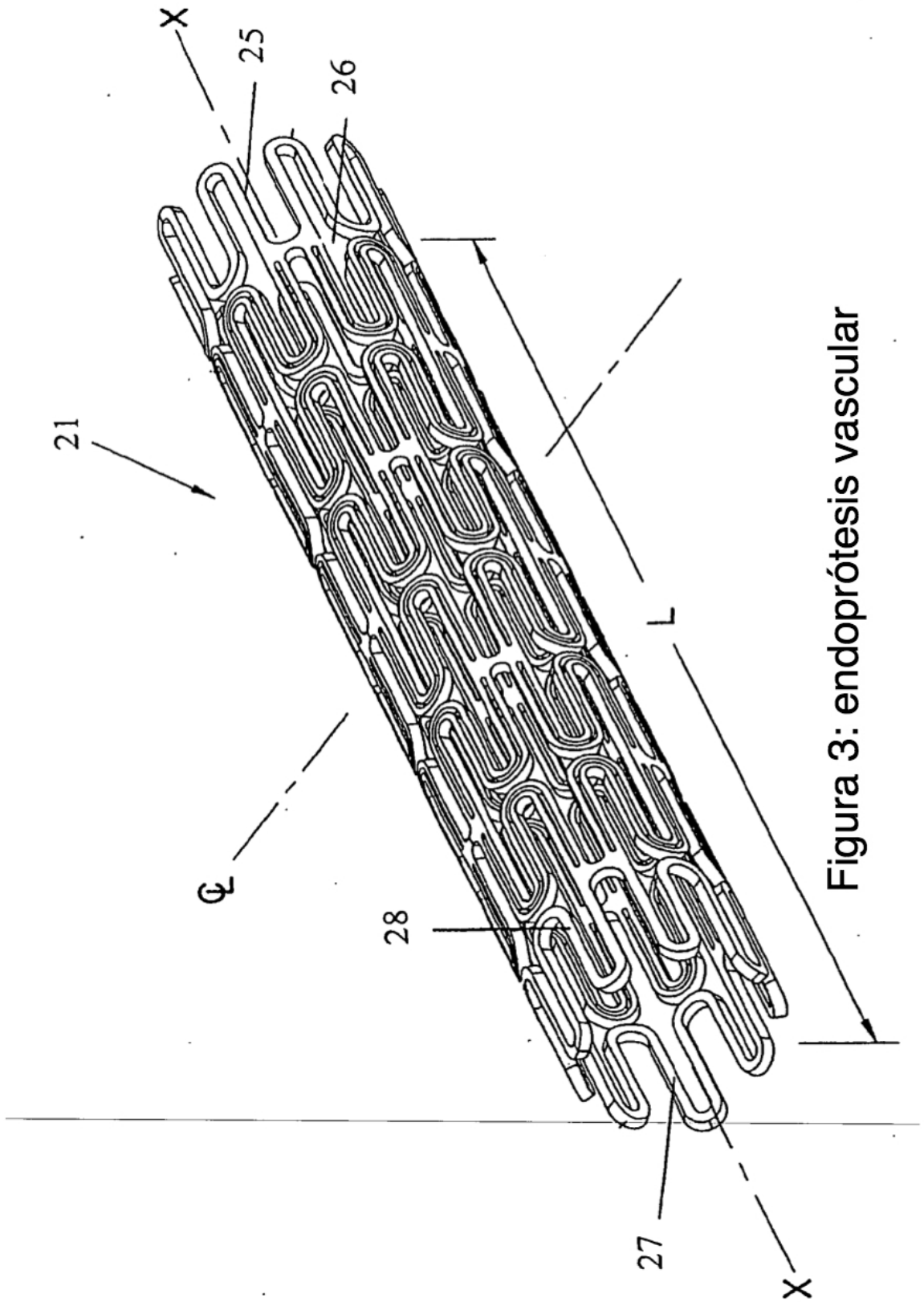

Figura 3: endoprótesis vascular

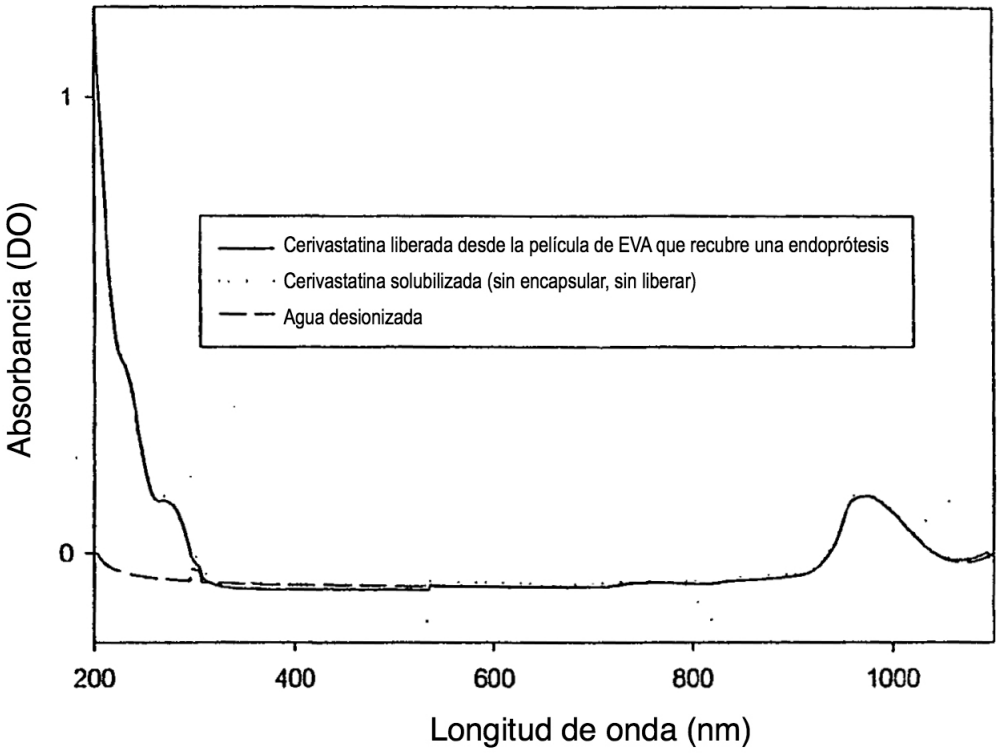

Figura 4: comparación del espectro UV-VIS de la cerivastatina liberada desde la película de EVA y de la cerivastatina pura en agua desionizada

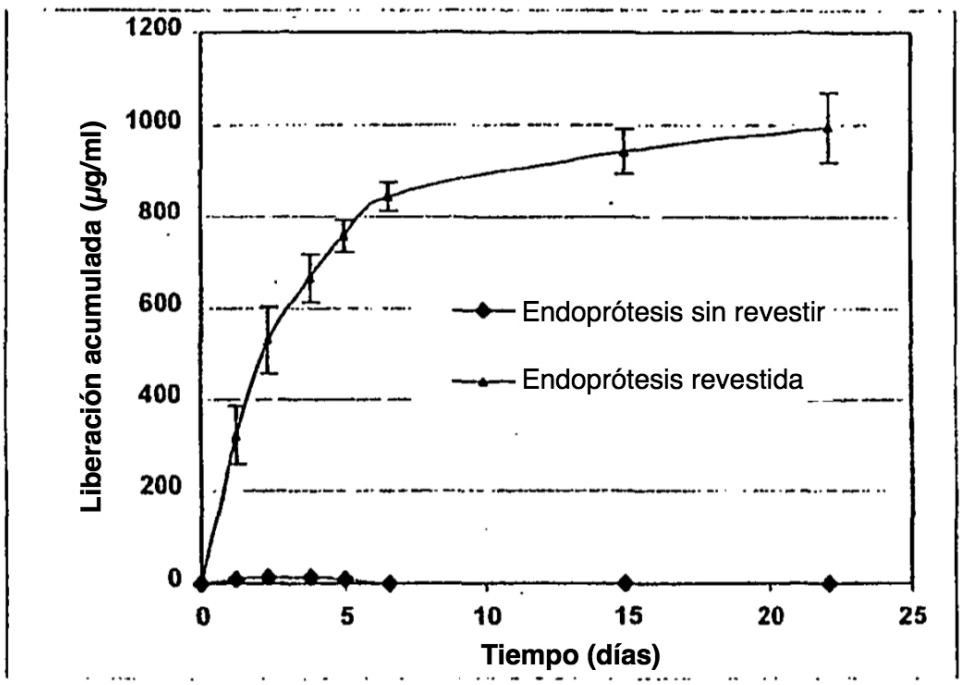

Figura 5: perfil de liberación de cerivastatina desde la película de EVA que envuelve a una endoprótesis

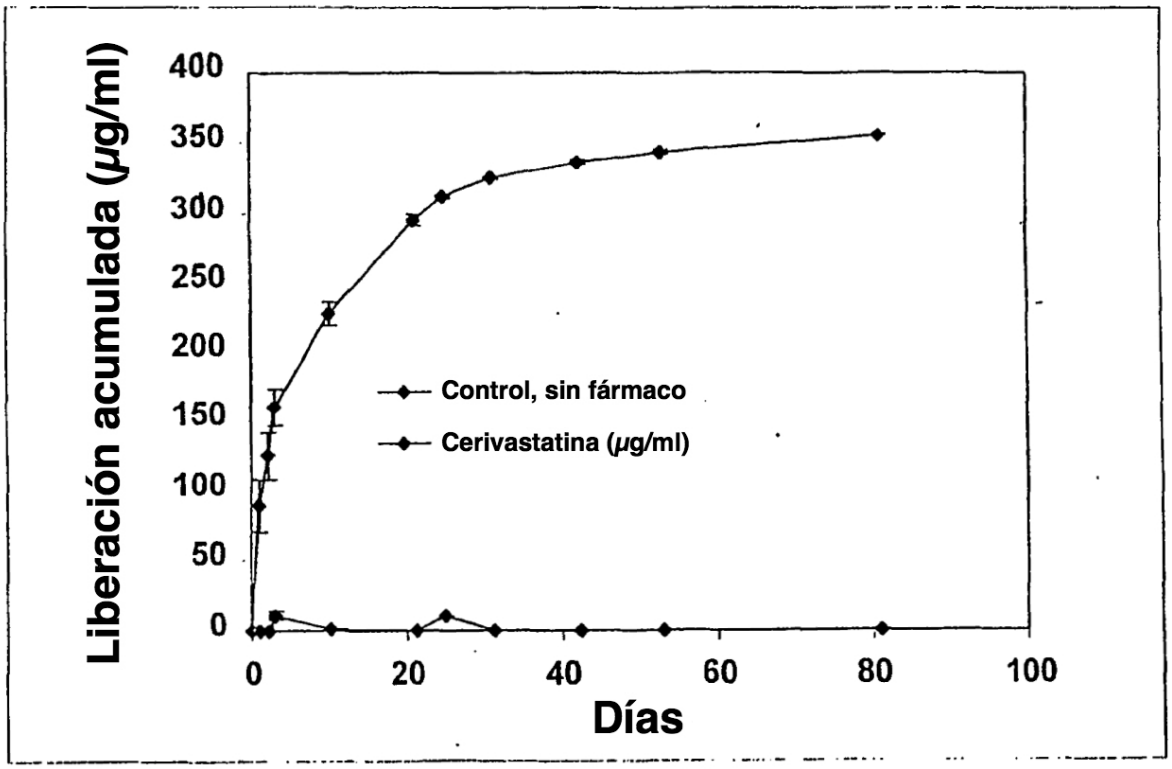

Figura 6: perfil de liberación de cerivastatina desde la policaprolactona que envuelve a la endoprótesis

Figura 7: liberación de cerivastatina desde una endoprótesis revestida que contiene silicona

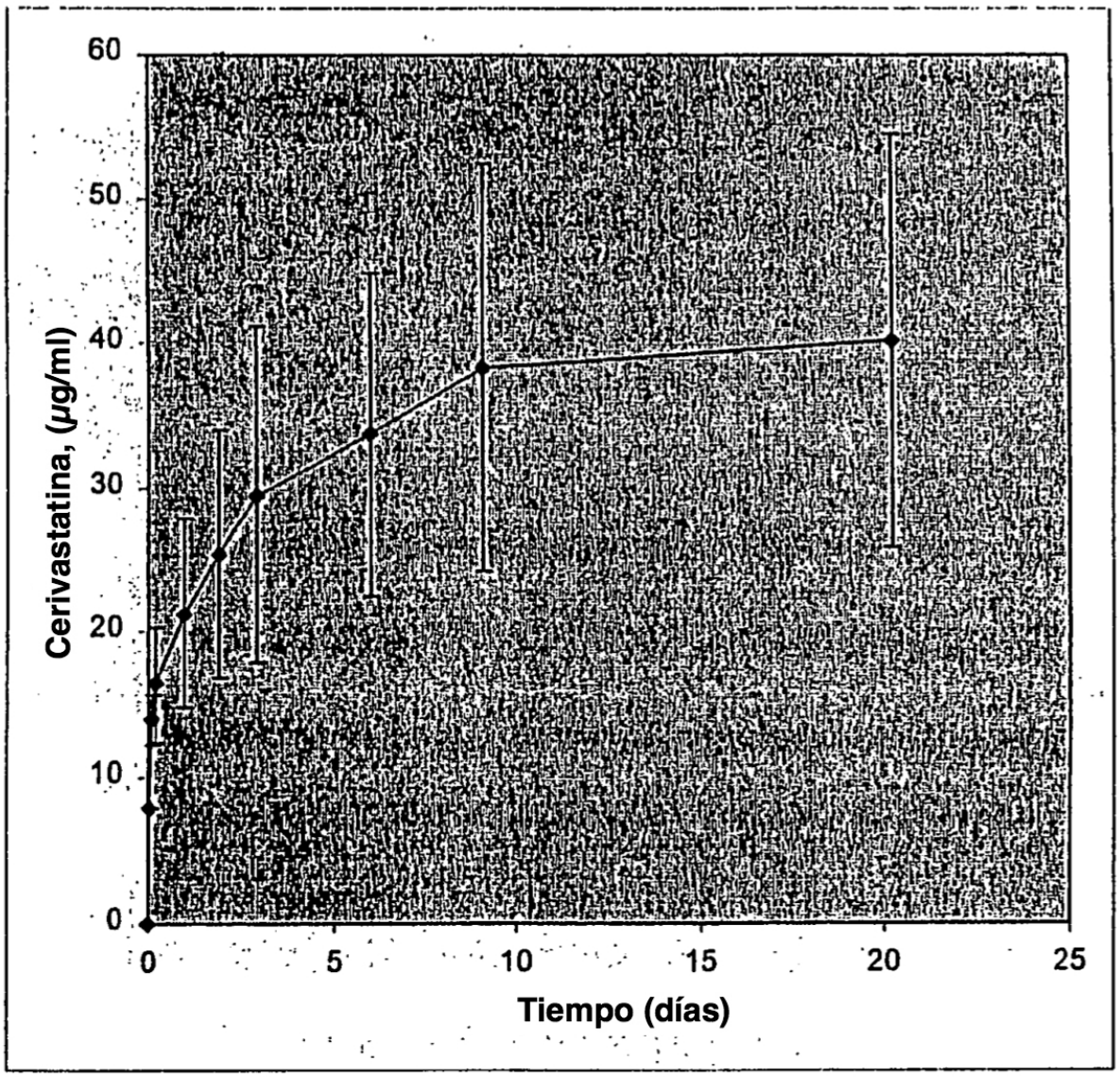
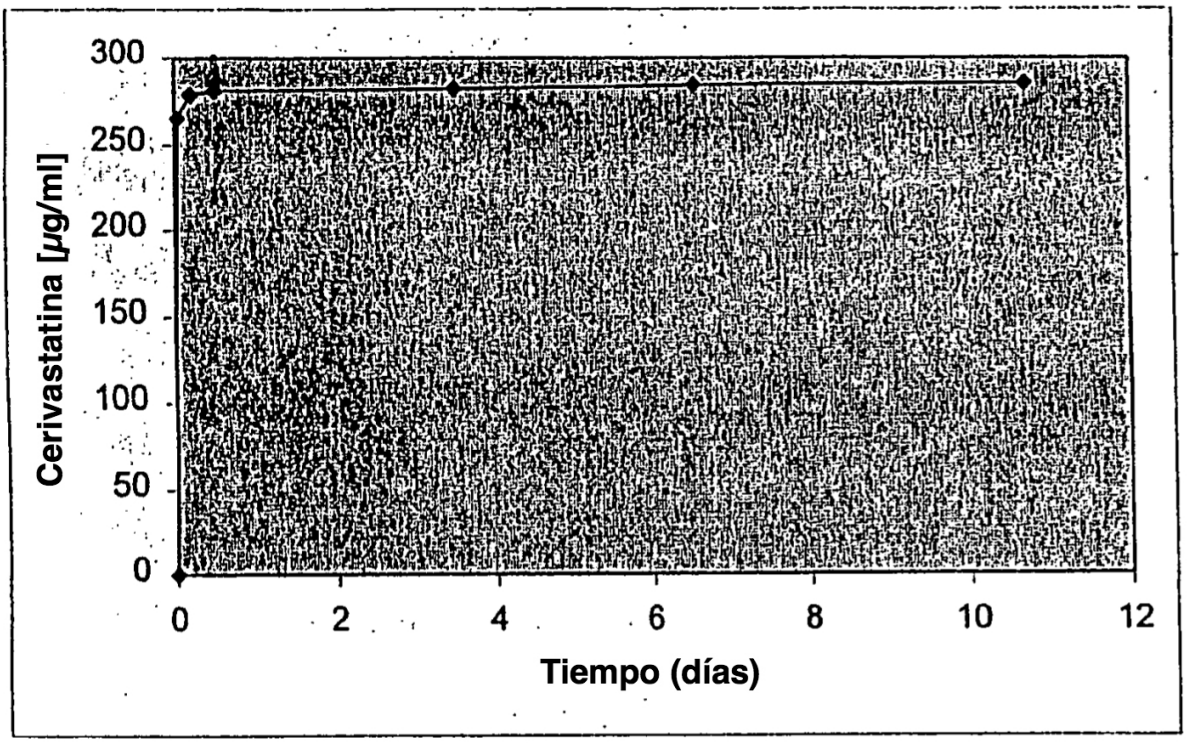
Figura 8: liberación de cerivastatina desde el vehículo líquido de vitamina E