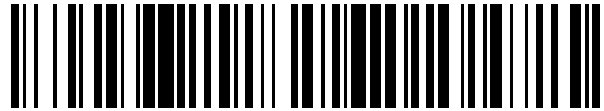


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 269**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2007 E 07836145 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2061530**

54 Título: **Dispositivos implantables que contienen ligandos de receptor nuclear para el tratamiento de trastornos vasculares y trastornos relacionados**

30 Prioridad:

**19.07.2006 US 832059 P**  
**19.07.2006 US 832173 P**  
**20.07.2006 US 832339 P**  
**17.07.2007 US 879297**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.06.2014**

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.**  
**(100.0%)**  
**3200 LAKESIDE DRIVE**  
**SANTA CLARA, CA 95054-2807, US**

72 Inventor/es:

**CONSIGNY, PAUL;**  
**CHENG, JIN y**  
**ROORDA, WOUTER ERIK**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 466 269 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

Dispositivos implantables que contienen ligandos de receptor nuclear para el tratamiento de trastornos vasculares y trastornos relacionados

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

**[0001]** La presente invención se dirige a dispositivos implantables (p.ej., stents de administración de medicamento) que contienen ligandos de receptor nuclear y al uso de dichos dispositivos para tratar o evitar trastornos vasculares (p.ej., reestenosis) y trastornos relacionados.

10 Descripción del estado de la técnica

**[0002]** La angioplastia es una operación reconocida para tratar las enfermedades del corazón. Un problema asociado con la angioplastia incluye la formación de colgajos de la íntima que pueden colapsar y ocluir el conducto después de desinflar el balón. Además, la trombosis y reestenosis de la arteria puede desarrollarse varios meses después de la angioplastia, lo que requeriría otra operación de angioplastia o una operación quirúrgica de derivación. La "estenosis" hace referencia a un estrechamiento o una opresión del diámetro de un canal u orificio corporal y la "reestenosis" hace referencia a la reaparición de la estenosis en un vaso sanguíneo o una válvula cardíaca después de haber sido tratada (como por ejemplo con una angioplastia de balón, una implantación de stent o una valvoplastia) con aparente éxito.

**[0003]** Los stents suelen usarse en el tratamiento de la aterosclerosis con estenosis en los vasos sanguíneos. Para reducir la oclusión parcial o total de la arteria por culpa del colapso de las paredes arteriales y para reducir la posibilidad de sufrir trombosis y reestenosis después de la angioplastia en el sistema vascular, puede implantarse un stent en el lumen para reforzar los vasos sanguíneos y mantener la permeabilidad vascular. Un "lumen" hace referencia a una cavidad de órgano tubular como por ejemplo un vaso sanguíneo. Al igual que una intervención mecánica, los stents actúan como estructuras, funcionando para mantener abierta físicamente y si se desea, para expandir la pared de un canal, por ejemplo, un vaso sanguíneo, un tracto urinario o un conducto biliar.

**[0004]** Los stents también se utilizan como vehículo para proporcionar una terapia biológica. La terapia biológica puede conseguirse mediante la medicación con los stents. Los stents con medicación proporcionan la administración local de una sustancia terapéutica en el lugar afectado, evitando así posiblemente efectos secundarios asociados a la administración sistémica de tal medicación. Un método de stents con medicación incluye el uso de un portador polimérico sobre la superficie de un stent, donde una sustancia terapéutica se une, mezcla o impregna con el portador polimérico.

**[0005]** US6455062 describe un dispositivo médico implantable, es decir un stent, comprendiendo un retinoide para mejorar la biocompatibilidad y un agente terapéutico. La sustancia bioactiva es de liberación prolongada.

**[0006]** WO03035132 hace referencia a un sistema de administración de fármaco comprendiendo un stent con un revestimiento polimérico y un agente biológico seleccionado entre el grupo que consiste en ácido retinoico, Matrigel, laminina y péptidos derivados de la laminina.

**[0007]** WO03/024473 publica métodos y composiciones para inducir o mejorar la condrogénesis in vivo o ex vivo utilizando composiciones del tipo RAR pan-antagonista para el tratamiento, reparación e ingeniería del cartílago.

**[0008]** US2004/102373 publica una composición como un método para aumentar la población de células progenitoras en un mamífero comprendiendo una matriz acelar biocompatible elaborada con colágeno y un aminoácido y proteína específicos.

**[0009]** WO03/07591 hace referencia al uso de los agonistas PPAR para el tratamiento de una enfermedad vascular como la aterosclerosis, hipertensión por reestenosis y enfermedades renales, etc. Los agonistas PPAR se seleccionan del grupo que consiste en clofibrato, benzafibrato, fenofibrato, etc. El agonista PPAR puede contenerse dentro de o estar adaptado para administrarse mediante un dispositivo quirúrgico o médico, p.ej., stent, catéter, prótesis, suturas y similares.

**[0010]** WO2005/113519 publica compuestos y composiciones como un modulador PPAR así como métodos de utilizar dichos compuestos para tratar o evitar enfermedades o trastornos asociados con la actividad de las

familias del receptor activado por proliferador de peroxisoma.

**[0011]** WO2004/066963 publica una clase de derivados que son agonistas o agonistas parciales o antagonistas de PPAR gamma y son útiles en el tratamiento y control de hiperglucemia, pero también de la reestenosis, etc.

5 **[0012]** La presente invención se dirige a dispositivos implantables conteniendo ligandos de receptor nuclear útiles para tratar o evitar trastornos vasculares o relacionados. Los agentes terapéuticos pueden utilizarse solos o en combinación. Los dispositivos implantables incluyen stents de administración de medicamento que administran de manera local agentes antitrombóticos y anti-reestenosis en el lugar de la implantación.

**SUMARIO DE LA INVENCION**

10 **[0013]** La presente invención se dirige a un dispositivo implantable formado con un material que comprende al menos un agente biológicamente activo ("bioactivo") seleccionado de entre los ligandos de receptor nuclear, los agonistas de receptor nuclear y los antagonistas de receptor nuclear que afectan la expresión o la transcripción génica local en el lugar de implantación del dispositivo. El al menos un agente bioactivo incluye al menos un ligando de receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR), agonista PPAR o antagonista PPAR según se menciona en la reivindicación 1.

15 **[0014]** En otro modo de realización, el al menos un agente bioactivo incluye al menos un retinoide sintético o natural. En un modo de realización específico, el al menos un retinoide sintético o natural incluye tazaroteno.

**[0015]** El al menos un agente bioactivo incluye al menos un ligando de receptor nuclear seleccionado del grupo que consiste en tiazolidinedionas, glitazona, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona.

20 **[0016]** En algunos modos de realización, el al menos un agente bioactivo se integra en microporos o nanoporos sobre y/o en el dispositivo implantable. En otros modos de realización, el dispositivo implantable por sí mismo está elaborado del material que comprende el al menos un agente bioactivo. En otros modos de realización, el material comprendiendo el al menos un agente bioactivo es un revestimiento dispuesto sobre la al menos una parte del dispositivo implantable.

25 **[0017]** En un modo de realización, el dispositivo implantable tiene un perfil de liberación de agente bioactivo que incluye un perfil o una combinación de perfiles de impulso, brote y liberación prolongada. En ciertos modos de realización, el dispositivo implantable proporciona una liberación prolongada de al menos un agente bioactivo a lo largo de un periodo de 24 meses, o hasta 6 meses, o hasta 3 meses. En un modo de realización adicional, el dispositivo implantable es capaz de administrar de manera simultánea dos o más agentes bioactivos.

30 **[0018]** En un modo de realización, el dispositivo implantable es un stent, injerto, stent-injerto, catéter, conductor o electrodo, clip, shunt, dispositivo de cierre, válvula, partícula (p.ej., partícula de elución de bioactivo), micropartícula, nanopartícula, gel o emulsión. En un modo de realización específico, el dispositivo es un stent.

35 **[0019]** El dispositivo implantable se utiliza para el tratamiento o la prevención de una afección o un trastorno seleccionado entre aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, agujero oval patente, claudicación, proliferación anastomótica para venas e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosas, obstrucción de conducto biliar, obstrucción del uréter y una obstrucción tumoral. En un modo de realización particular, el dispositivo se utiliza para el tratamiento o la prevención de aterosclerosis, trombosis, reestenosis o placa vulnerable.

40 **[0020]** Modos de realización adicionales de la presente publicación se redactan para el uso de al menos un agente biológicamente activo seleccionado de entre ligandos de receptor nuclear, agonistas de receptor nuclear y antagonistas de receptor nuclear en la elaboración de un dispositivo implantable, donde:

los ligandos de receptor nuclear, agonistas y antagonistas afectan la expresión o transcripción génica en el lugar de la implantación del dispositivo y

45 el dispositivo está destinado para su uso en el tratamiento o prevención de una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, agujero oval patente, claudicación, proliferación anastomótica para venas e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosas, obstrucción de conducto biliar, obstrucción del uréter y una obstrucción tumoral.

50 **[0021]** En modos de realización específicos de la invención, el dispositivo implantable es útil para el tratamiento o prevención de la aterosclerosis, trombosis, reestenosis o placa vulnerable.

[0022] Varios modos de realización de la invención se describen abajo con más detalle.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0023]

- 5 La Figura 1 muestra los resultados previstos para la inhibición de proliferación de células musculares lisas vasculares en respuesta a un mitogen como el PDGF. La curva 1 es para el medicamento 1, la curva 2 es para el medicamento 2 y las curvas 3 y 4 son para diferentes combinaciones de medicamentos.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### Términos y Definiciones

- 10 [0024] Las siguientes definiciones son aplicables:

[0025] Los términos "biológicamente degradable" (o "biodegradable"), "biológicamente erosionable" (o "bioerosionable"), "biológicamente absorbible" (o "bioabsorbible") y "biológicamente reabsorbible" (o "bioeabsorbible"), con referencia a los polímeros y revestimientos, se utilizan de manera intercambiable y se refieren a los polímeros y revestimientos que pueden de manera completa o sustancialmente completa degradarse, disolverse y/o erosionarse a lo largo del tiempo cuando se exponen a los fluidos corporales como la sangre y pueden reabsorberse, absorberse y/o eliminarse de manera gradual por el cuerpo, o que pueden degradarse en fragmentos que pueden pasar a través de la membrana del riñón de un animal (p.ej., un ser humano), p.ej., fragmentos con un peso molecular de aproximadamente 40.000 Daltones (40 kDa) o menos. El proceso de descomposición y la eventual absorción y eliminación del polímero o del revestimiento puede estar provocado, por ejemplo, por hidrólisis, procesos metabólicos, oxidación, procesos enzimáticos, erosión de superficie o de volumen y similares. En cambio, un polímero o revestimiento "bioestable" hace referencia a un polímero o revestimiento que no es biodegradable.

[0026] Siempre que se haga referencia a un revestimiento o polímero de stent "biológicamente degradable", "biológicamente erosionable", "biológicamente absorbible" y "biológicamente reabsorbible" que forma dichos revestimientos de stent, se entiende que después de que el proceso de degradación, erosión, absorción y/o resorción se haya completado o sustancialmente completado, ningún revestimiento o sustancialmente poco revestimiento permanecerá en el stent. Siempre que los términos "degradable", "biodegradable", o "biológicamente degradable" se utilizan en esta aplicación, su objetivo es incluir en general polímeros y revestimientos biológicamente degradables, biológicamente erosionables, biológicamente absorbibles y biológicamente reabsorbibles.

[0027] "Condiciones fisiológicas" hace referencia a las condiciones a las que se expone un implante dentro del cuerpo de un animal (p.ej., un ser humano). Las condiciones fisiológicas incluyen, sin carácter limitativo, una temperatura corporal de ser humano (aproximadamente 37°C) y un entorno acuoso de fuerza iónica fisiológica, pH y enzimas.

35 [0028] Según se utiliza aquí, un "ligando" es una sustancia química o biológica que puede unirse a un sustrato. El ligando puede ser un agonista, antagonista, activador y/o represor parcial o completo de ese sustrato.

[0029] Según se utiliza aquí, un material que se describe como un revestimiento "dispuesto sobre" un sustrato indicado, p.ej., un dispositivo implantable, hace referencia al material depositado directa o indirectamente sobre al menos una parte de la superficie del sustrato. La deposición directa significa que el revestimiento se aplica directamente sobre la superficie expuesta del sustrato. La deposición indirecta significa que el revestimiento se aplica sobre una capa intermedia que se ha depositado directa o indirectamente sobre el sustrato.

[0030] Según se utiliza aquí, un "dispositivo implantable" puede ser cualquier dispositivo que pueda implantarse en un animal. Los ejemplos de dispositivos implantables incluyen, pero no se limitan a, stents autoexpandibles, stents de balón expandible, stents coronarios, stents periféricos, injertos por stent, catéteres, otros dispositivos tubulares expandibles para varios lúmenes u orificios corporales, injertos, injertos vasculares, injertos arteriovenosos, injertos de derivación, marcapasos y desfibriladores, conductores y electrodos para los anteriores, válvulas de corazón artificial, clips anastomóticos, dispositivos de cierre arterial, dispositivos de cierre de agujero oval patente, derivaciones de líquido cefalorraquídeo, partículas (p.ej., partículas que eluden compuestos bioactivos), micropartículas, nanopartículas, geles y emulsiones. Como ejemplo, los stents pueden estar destinados para cualquier vaso en el cuerpo, incluyendo neurológico, carotideo, injerto de vena, coronario, aórtico, renal, ilíaco, femoral, vasculatura poplítea y conductos uretrales. Además, los stents pueden tener

prácticamente cualquier diseño y pueden elaborarse con cualquier material metálico, una aleación, un material polimérico o una combinación de ellos.

**[0031]** Un dispositivo implantable puede diseñarse para la administración localizada de un agente terapéutico. Un dispositivo implantable de medicación puede construirse en parte, por ejemplo, revistiendo el dispositivo con un material de revestimiento que contiene un agente terapéutico. El cuerpo del dispositivo también puede contener un agente terapéutico.

**[0032]** Un dispositivo implantable puede fabricarse con un revestimiento conteniendo parcial o completamente un polímero biodegradable/bioabsorbible/bioerosionable, un polímero bioestable o una combinación de estos. Un dispositivo implantable por sí mismo también puede fabricarse parcial o completamente a partir de un polímero biodegradable/bioabsorbible/bioerosionable, un polímero bioestable o una combinación de estos.

#### Modos de realización de la invención

**[0033]** La presente invención se dirige a un dispositivo implantable formado de un material que comprende al menos un agente biológicamente activo ("bioactivo") seleccionado de los ligandos de receptor nuclear, agonistas de receptor nuclear y antagonistas de receptor nuclear que afectan a la expresión o transcripción génica local en el lugar de implantación del dispositivo. El grupo que consiste en ligandos de receptor nuclear, agonistas de receptor nuclear y antagonistas de receptor nuclear incluye, sin carácter limitativo, ligandos de receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR), agonista PPAR o antagonista PPAR y retinoides naturales y sintéticos. La invención también se dirige a un método para tratar o prevenir trastornos vasculares y trastornos relacionados mediante el uso del dispositivo implantable de la invención. Modos de realización de la invención haciendo referencia a ligandos de receptor nuclear, ligandos PPAR y retinoides se describen abajo.

#### Ligandos, agonistas y antagonistas de receptor nuclear

**[0034]** La reestenosis después de la angioplastia de balón o la colocación del stent es el resultado de un engrosamiento de la íntima secundario a la migración y proliferación de células musculares lisas, deposición de matriz y remodelado vascular inapropiado secundario a la disminución arterial o a un fallo de expansión. La reestenosis se promueve mediante los factores de crecimiento (p.ej., PDGF,  $\beta$ FGF y IGF-1) y las tensiones de pared que activan los itinerarios intracelulares (p.ej., cinasa MAP), resultando en la formación de factores de transcripción (p.ej., AP-1). Como un ejemplo, AP-1, es un homodímero o heterodímero c-fos/c-jun que induce la transcripción génica de factores involucrados en la migración celular (p.ej., colagenasa y estromelina) y la proliferación celular (p.ej. factores de ciclo celular). Al mismo tiempo, las señales inflamatorias (p.ej., TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) se unen a receptores celulares y activan el canal NF-k $\beta$  que resulta en la transcripción de ligandos de célula proinflamatoria (p.ej., ICAMs y ELAMs) y citocinas (p.ej., IL-1 $\beta$ , IL-2 y IL-6).

**[0035]** Estos procesos de reestenosis pueden inhibirse mediante el uso de agonistas o antagonistas que son ligandos para receptores nucleares específicos. Dichos receptores y ligandos incluyen tiazolidinedionas, glitazona, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona.

**[0036]** Estudios previos han demostrado que los ligandos u hormonas individuales pueden utilizarse para inhibir la migración y proliferación de células musculares lisas y síntesis de matriz. En cuanto a los estrógenos, el estrógeno utilizado clínicamente inhibía la proliferación de células musculares lisas vasculares humanas. Dubey, *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*, 20: 964-972 (2000). Además, el estradiol inhibió la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares de mujer. Suzuki et al., *Cardiovasc. Res.*, 32: 516-523 (1996).

**[0037]** Los estudios que incluyen corticosteroides han mostrado que los corticosteroides inhibían la proliferación de células musculares lisas aisladas de las arterias ateroscleróticas humanas. Voisard et al., *Int. J. Cardiol.*, 43: 257 (1994). Un estudio mostró que la administración periadventicial local de dexametasona evitaba la proliferación/engrosamiento de la neoíntima después de una lesión de balón en las arterias carótidas de ratas. Villa et al., *J. Clin. Invest.*, 93: 1243-1249 (1994). Otro estudio mostró que la dexametasona reprimía el engrosamiento/hiperplasia de la íntima en las arterias carótidas de conejo tras la denudación por balón. Chervu et al., *J. Vasc. Surg.*, 10: 128-134 (1989).

**[0038]** Un nuevo modo de acción se ha atribuido recientemente a los crosstalk transcripcionales en receptores nucleares, que indica que los receptores nucleares pueden competir con los factores de transcripción como el AP-1, resultando en la inhibición de la efectividad del factor de transcripción. M. Gottlicher, *J. Mol. Med.*, 76: 480-489 (1998). Los ejemplos de dicho crosstalk incluyen glucocorticoide que bloquea la actividad AP-1. C. Jonet, *Cell*, 62: 1189-2104 (1990). Además, una interleucina estimulaba, y todos los ácidos trans-retinoicos inhibían, la expresión génica de colagenasa en los sitios de unión AP-1. R. Llafyatis et al., *Mod. Endocrinol.*, 4: 973-980 (1990). El ácido retinoico también interfería con la unión AP-1 y la expresión génica de estromelina. R. Nicholson et al., *EMBO*, 9: 4443-4454 (1990).

**[0039]** La presente invención contempla el uso de ligandos de receptor nuclear para el tratamiento o prevención de trastornos vasculares o trastornos relacionados. Dichos trastornos incluyen, sin carácter limitativo, aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, agujero oval patente, claudicación, proliferación anastomótica para venas e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosas, obstrucción de conducto biliar, obstrucción del uréter y una obstrucción tumoral.

**[0040]** Los ligandos de receptor nuclear, es decir, los agonistas, antagonistas, activadores y/o represores de receptores nucleares, pueden modular la expresión o transcripción génica local en el lugar de administración.

**[0041]** Por ejemplo, los ligandos de receptor nuclear pueden utilizarse para tratar o prevenir la reestenosis después de una angioplastia de globo o una colocación de injerto vascular. Se espera que los ligandos de receptor nuclear interfieran con la expresión o la transcripción génica que ocurre después de una angioplastia de balón o de la implantación de un stent y que llevaría de manera natural a una reestenosis.

**[0042]** La presente invención abarca tanto la administración sistémica como local de los ligandos de receptor nuclear. En un modo de realización, los ligandos se administran de manera sistémica. En otro modo de realización, los ligandos se administran de manera local. Pueden obtenerse efectos más localizados administrando ligandos al lugar afectado de manera local utilizando dispositivos implantables (p.ej., un catéter de administración local o un stent de administración de medicamento fabricado con un material (p.ej. un revestimiento polimérico) conteniendo los ligandos).

**[0043]** Los ligandos de receptor nuclear pueden utilizarse para obtener un efecto terapéutico o profiláctico beneficioso. Sin embargo, un efecto más beneficioso, es decir, un efecto acumulativo o sinérgico, puede obtenerse utilizando múltiples ligandos de receptor nuclear que se unen a diferentes receptores. En este sentido, las múltiples señales del inhibidor se envían a la célula objetivo, resultando en la inhibición dirigida de la expresión o transcripción génica.

**[0044]** Por consiguiente, la presente invención también proporciona una mezcla de cóctel de dos o más ligandos de receptor nuclear que pueden utilizarse para producir una inhibición mayor del trastorno (p.ej., reestenosis) que la producida por un único ligando. Este efecto acumulativo o sinérgico puede utilizarse para inhibir el engrosamiento de la íntima y estimular la ampliación geométrica positiva, inhibiendo así la reestenosis. La mezcla puede componerse de cualquier combinación de medicamentos, como todos los ácidos trans-retinoicos, 17- $\beta$  estradiol, clobetasol y/o un glitazona. La mezcla exacta puede determinarse mediante experimentos *in vitro* y/o *in vivo*, que medirían términos específicos y permitirían la determinación de las mezclas que producen los resultados más deseables.

**[0045]** La **Figura 1** representa los resultados esperados para la inhibición de proliferación de células musculares lisas vasculares en respuesta a un mitógeno como el PDGF, utilizando varios ligandos de receptor nuclear. La curva 1 representa los resultados si el medicamento 1 se utiliza para protegerse contra los efectos de PDGF y la curva 2 representa los resultados si se utiliza medicamento 2. Las curvas 3 y 4 representa los resultados si se utilizan diferentes combinaciones de medicamentos, resultando en efectos acumulativos/sinérgicos. Los experimentos alternativos podrían analizar la migración de células musculares lisas, la síntesis de colágeno de células musculares lisas y la expresión génica de células musculares lisas (p.ej. la expresión génica MCP-1, indicador de la expresión génica NF- $\kappa$ B y el indicador de la expresión génica AP-1) tras la simulación con un factor de crecimiento o citocina.

#### Ligandos, agonistas y antagonistas PPAR

**[0046]** Los receptores activados por proliferación de los peroxisomas (PPARs) pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares. Existen tres subtipos de PPARs: PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\beta/\delta$  y PPAR- $\gamma$ . Los PPARs modulan, es decir, activan o reprimen, la expresión génica tras la activación de los PPARs mediante sus ligandos. Muchos ligandos PPAR naturales han sido identificados y muchos ligandos PPAR sintéticos han sido creados. Los ligandos para PPAR- $\gamma$ , tanto compuestos de tiazolidinedionas (TZD) como sin TZD, se desarrollaron como sensibilizadores de insulina para tratar la diabetes. Los ligandos para PPAR- $\alpha$  se desarrollaron como agentes hipolipemiantes.

**[0047]** Se ha declarado que los PPARs bajo la mediación de sus agonistas tienen los siguientes efectos, entre otros:

- Los agonistas PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\gamma$  inhiben la proliferación y la migración de células musculares lisas (CML), que son elementos importantes en la arteriosclerosis, aterogénesis y reestenosis tras una intervención vascular.

- Los agonistas PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\gamma$  desinhiben la expresión de lipoproteína lipasa, que puede resultar en el tratamiento y la prevención de la arteriosclerosis y la reestenosis.
  - Los tres PPARs regulan la homeostasis por macrófago de colesterol.
  - Los agonistas PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\gamma$  inhiben la migración de célula endotelial.
- 5
- PPAR- $\alpha$  reprime considerablemente el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (i.e., MHC-II) e inhibe la activación de linfocitos T. Los linfocitos T se consideran células asociadas al ateroma.
  - Los agonistas de PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\gamma$  muestran los efectos antiinflamatorios, que se cree están implicados en la reestenosis.
- 10
- PPAR- $\alpha$  reprime la IL-6 inducida de proteína C-reactiva (CRP), lo que se ha sido sugerido que está asociado con la reestenosis.
  - Los agonistas PPAR- $\alpha$  y los agonistas PPAR- $\gamma$  inhiben considerable y moderadamente, de manera respectiva, la quimiocina, la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), que está inducida mediante CRP.
  - Los agonistas PPAR- $\gamma$  desinhiben la síntesis de óxido nítrico en CML vasculares.
- 15
- [0048]** Además de los efectos arriba descritos, existen cada vez más pruebas de que los PPARs también están implicados en lo siguiente:
- Tanto PPAR- $\alpha$  como PPAR- $\gamma$  actúan para inhibir la activación de genes con respuesta inflamatoria interfiriendo de manera negativa con NF- $\kappa\beta$ .
  - La sobreexpresión del receptor de PPAR- $\beta/\delta$  aumenta la proliferación celular.
- 20
- Los activadores de PPAR- $\alpha$  reprimen la CRP de IL-1 inducida, que es un marcador de inflamación no específico.
- 25
- [0049]** PPAR- $\delta$  es un subtipo menos conocido de los PPARs. Puede estar implicado en las lesiones vasculares, ya que la sobreexpresión de PPAR- $\delta$  aumenta la proliferación celular. PPAR- $\delta$  también puede desempeñar un papel en la modulación de las actividades de PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\gamma$ . Estas propiedades sugieren que los agonistas y antagonistas PPAR- $\delta$  también pueden ser beneficiosos.
- 30
- [0050]** Los estudios han mostrado que los ligandos PPAR, particularmente aquellos que activan los receptores alfa y gamma (p.ej., glitazona, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, LY171883, 15d-prostaglandina J2, prostaglandina J2, bezafibrato y WY-14643), afectan a los procesos implicados en la reestenosis. Por ejemplo, las tiazolidinedionas inhibieron la activación celular de las células musculares lisas vasculares por angiotensina II mediante el bloqueo de síntesis de ADN inducida por angiotensina II. Y. Hattori et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 273: 1144-1149 (2000). Además, los activadores PPAR  $\gamma$  inhibieron la expresión génica y la migración de células musculares lisas vasculares en humanos mediante la reducción de la expresión y actividad MMP-9. N. Marx et al., *Circ., Res.*, 83: 1097-1103 (1998). Los ligandos PPAR también aumentaron la expresión génica de VEGF (K. Yamakawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 271: 571-575 (2000)) y bloquearon la transición G<sub>1</sub>-S inhibiendo fosforilación de la proteína del retinoblastoma (S. Wakino, *J. Biol. Chem.*, 275: 22435-22441 (2000)). Además, el agonista PPAR- $\alpha$ , GW-7647, inhibió la aterosclerosis y la formación de células formadoras de micrófagos a través de los receptores X hepáticos (LXR). A. Li et al., *J. Clin. Invest.*, 114: 1564-1576 (2004).
- 35
- [0051]** La presente invención contempla el uso de los ligandos PPAR para tratar o evitar trastornos vasculares y trastornos relacionados. Dichos trastornos incluyen, sin carácter limitativo, aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, agujero oval patente, claudicación, proliferación anastomótica para venas e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosas, obstrucción de conducto biliar, obstrucción del uréter y una obstrucción tumoral.
- 40
- [0052]** Como ejemplo, el efecto anti-reestenosis de los ligandos PPAR es probable debido a los múltiples efectos de los PPAR en la diferenciación, activación, migración y proliferación de las células relacionadas con la reestenosis, así como los efectos de los PPAR en las actividades inflamatorias y el metabolismo lípido. Los ligandos PPAR pueden ser agonistas, antagonistas, activadores y/o represores PPAR. Los ligandos PPAR pueden utilizarse tanto en la población general de pacientes como en una población de pacientes con un alto riesgo de un trastorno en particular (p.ej., la reestenosis entre los pacientes con diabetes).
- 45

**[0053]** La invención cubre un amplio intervalo de sustancias que actúan como ligandos PPAR. Dichos ligandos incluyen agonistas, antagonistas, activadores y represores completos y parciales de cualquier subtipo PPAR. Los ligandos no están necesariamente relacionados estructuralmente; en su lugar, pueden incluir muchas familias de productos químicos. Ejemplos no limitativos de ligandos PPAR incluyen rosiglitazona, pioglitazona, la familia de compuestos de tiazolidinediona (TZD) y los compuestos sin TZD.

**[0054]** La tabla 1 enumera un número de ligandos sintéticos, ácidos grasos, eicosanoides y otras sustancias que pueden activar PPARs. La presente invención abarca el uso de cada uno de estos activadores PPAR (es decir, agonistas) para tratar o prevenir trastornos vasculares y trastornos relacionados.

Tabla 1. Activadores de PPARs

Clase	Ligando	Subtipos de PPAR activados
Sintético	WY-14643	$\alpha, \delta, \gamma$
	GW-7647	$\alpha$
	clofibratos	$\alpha, \delta, \gamma$
	trogliatazona	$\gamma$
	pioglitazona	$\gamma$
	rosiglitazona	$\delta, \gamma$
Ácidos grasos	ETYA	$\alpha$
	ácido docosaheptaenoico	$\alpha, \delta, \gamma$
	ácido linoleico	$\alpha, \delta$
	ácido araquidónico	$\alpha, \delta, \gamma$
Ácidos grasos saturados	$C_6-C_{18}$	$\alpha, \delta$
Alcoholes grasos saturados	$C_{14}-C_{16}$	$\alpha$
productos de ácido linoleico oxidado	9-(R/S) HODE	$\gamma$
	13-(R/S) HODE	$\gamma$
	13-(R/S) HODE	$\gamma$
	9-oxo ODE	$\gamma$
	13-oxo ODE	$\gamma$
	Inhibidores de ácido graso CoA sintetasa	Triacsin C
Inhibidores de ácido graso CoA dehidrogenasa	ácido nonioacetico	$\alpha$
	tetradecioacetato	$\alpha$
	Inhibidores de carnitina palmitoiltransferasa I	bromo palmitato-2
Eicosanoides	ácido tetradecilglicidico	$\alpha, \delta$
	PGJ2	$\alpha, \delta, \gamma$
	15d-PGJ2	$\alpha, \delta, \gamma$
	prostaciclina (PGI <sub>2</sub> )	$\alpha, \delta, \gamma$
	PGA <sub>1,2</sub>	$\alpha, \delta, \gamma$
	PGB <sub>2</sub>	$\alpha, \delta, \gamma$
8-HEPE	8-HEPE	$\alpha$
	8-(R) HETE	$\alpha, \gamma$
	8-(R) HETE	$\alpha, \gamma$
	12-HETE	$\alpha$
	15-HETE	$\gamma$
	LTB4	$\alpha$
	LDL oxidado	$\gamma$
Otros	AINEs	$\alpha, \gamma$



**Abreviaciones (continuación tabla)**

ETYA = ácido eicosatetraenoico  
 HODE = ácido hidroxioctadecadienoico  
 HpODE = ácido hidroperoxioctadecadienoico  
 oxo ODE = ácido octadecadienoico oxidado  
 ácido PG = prostaglandina  
 15d-PGJ2 = 15-desoxi- $\Delta$ 12,14-PGJ2  
 HEPE = ácido hidroxieicosapentaenoico  
 HETE = ácido hidroxieicosatetraenoico  
 LDL = lipoproteína de baja densidad  
 AINE = medicamento antiinflamatorio no esteroideo

**[0055]** Los ligandos PPAR que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención incluyen tiazolidinedionas, glitazona, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y GW-7647.

**[0056]** La presente invención abarca varias aplicaciones de ligandos PPAR, p.ej. el uso de un único ligando PPAR o el uso de cualquier combinación de agonistas y/o antagonistas de uno, dos o los tres subtipos PPAR. Por ejemplo, la invención abarca el uso de un ligando único de cualquier subtipo PPAR o una combinación de ligandos de cualquier subtipo PPAR, dos subtipos PPAR o los tres subtipos PPAR. El ligando único PPAR y los ligandos múltiples PPAR pueden ser agonistas y/o antagonistas de cualquier subtipo PPAR.

**[0057]** Por ejemplo, el/los ligando/s PPAR pueden ser:

- al menos un agonista o antagonista PPAR- $\alpha$  ;
- 10 • al menos un agonista o antagonista PPAR- $\beta/\delta$  ;
- al menos un agonista o antagonista PPAR- $\gamma$  ;
- una combinación de ligandos - agonistas y/o antagonistas PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\gamma$  ;
- una combinación de ligandos - agonistas y/o antagonistas PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\beta/\delta$  ;
- una combinación de ligandos - agonistas y/o antagonistas PPAR- $\gamma$  y PPAR- $\beta/\delta$  ;
- 15 • una combinación de ligandos - agonistas y/o antagonistas PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\beta/\delta$  y PPAR- $\gamma$  ;

**[0058]** Un beneficio esperado del enfoque de combinación es que el/los ligando/s de un subtipo PPAR puede(n) complementar el/los ligando/s de otro/s subtipo/s PPAR. A continuación exponemos ejemplos, sin carácter limitativo, de combinaciones de ligandos PPAR:

- 20 • una combinación de al menos un agonista o antagonista PPAR- $\alpha$  y al menos un agonista o antagonista PPAR- $\gamma$  ;
- una combinación de al menos un agonista o antagonista PPAR- $\alpha$  y al menos un agonista o antagonista PPAR- $\beta/\delta$  ;
- una combinación de al menos un agonista o antagonista PPAR- $\alpha$  y al menos un agonista o antagonista PPAR- $\beta/\delta$  ; y
- 25 • una combinación de al menos un agonista o antagonista PPAR- $\alpha$ , al menos un agonista o antagonista PPAR- $\gamma$  y al menos un agonista o antagonista PPAR- $\beta/\delta$ .

**[0059]** La presente invención abarca tanto la administración sistémica como local de los ligandos PPAR. En un modo de realización, los ligandos se administran de manera sistémica. En otro modo de realización, los ligandos se administran de manera local. Pueden obtenerse efectos más localizados administrando ligandos al lugar afectado de manera local utilizando dispositivos implantables (p.ej., un catéter de administración local o un stent de administración de medicamento fabricado con un material (p.ej. un revestimiento polimérico) que contiene los ligandos).

**[0060]** En otro modo de realización, los vectores de expresión PPAR que introducen en las células objetivo el gen o los genes para uno o más ligandos PPAR se administran a un área objetivo (p.ej., el lugar donde un balón o stent se sitúa) y se permite expresarse de manera local. Los vectores de expresión PPAR pueden administrarse en el lugar objetivo por cualquiera de los diferentes medios conocidos en la técnica, p.ej., ADN

desnudo, lipoplexos, micelas, partículas, vesículas o vectores virales (p.ej., retrovirus, adenovirus y virus asociado a adeno). En algunos modos de realización, un dispositivo implantable que contiene al menos un ligando PPAR (p.ej., un stent de administración de medicina que contiene al menos un ligando PPAR impregnado en un revestimiento polimérico en la superficie del stent) se implanta en un paciente, o los vectores de expresión PPAR se administran sobre el área objetivo. En otros modos de realización, se implanta un dispositivo que contiene un ligando PPAR y se administran vectores de expresión PPAR en el área objetivo (p.ej., el lugar donde el stent revestido con ligando PPAR se implantará). Se espera que los vectores de expresión PPAR induzcan más efectos beneficiosos de los PPAR en el lugar de implantación de dispositivo.

#### Retinoides sintéticos y naturales

10 **[0061]** Otra clase de agonistas de receptor nuclear son los retinoides que activan los receptores de ácido retinoico. Los retinoides naturales, especialmente el ácido retinoico, se han utilizado de manera experimental para el tratamiento de tumores sólidos, los experimentos de cultura celular han mostrado sus efectos inhibidores de crecimiento en células musculares lisas. Sin embargo, los retinoides naturales pueden ser relativamente inestables y pueden causar irritación local, que puede hacerlos menos adecuados para la administración local a partir de un dispositivo implantable (p.ej. un stent).

15 **[0062]** Los retinoides sintéticos poseen una estabilidad aumentada y una potencial irritación reducida en comparación con los retinoides naturales que han sido desarrollados y aprobados para el uso humano. Dotados con dichas propiedades, los retinoides sintéticos pueden ser candidatos adecuados para la administración a partir de un dispositivo implantable. Una ventaja adicional de los retinoides sintéticos es la especificidad de receptor.

20 **[0063]** Un retinoide sintético que posee dichas características ventajosas es el tazaroteno. Por ejemplo, el tazaroteno es específico para los receptores de ácido retinoico (RARs). La reactividad RAR se ha vinculado a la inhibición de células musculares, pero no a las células endoteliales, en estudios con otros retinoides.

25 **[0064]** Los estudios han demostrado que los retinoides sintéticos y naturales pueden inhibir la migración, proliferación y deposición de matriz extracelular de las células musculares lisas. Por ejemplo, todos los ácidos trans-retinoicos que inhiben la proliferación de células musculares lisas vasculares. J. Pakala, J. Cardiovasc. Pharm., 35: 302 (2000). Otros estudios han mostrado que el tratamiento de balón dilatado en las arterias femorales de conejo con retinol resultó en una lámina elástica mayor interna y externa 28 días después de la angioplastia. Wiegman et al., Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol., 20: 89-95 (2000). En otro estudio, todos los ácidos trans-retinoicos y ácidos 13-cis retinoicos reprimían el engrosamiento de la íntima y el remodelado aumentado de vaso en las arterias carótidas de rata desnudas con balón. DeRose, Cardiovasc. Surg., 7: 633-639 (1999). Otro estudio mostró que todos los ácidos trans-retinoicos reducían la formación de neointima y fomentaban un remodelado geométrico favorable después de la lesión de balón en las arterias carótidas de rata. Miano et al., Circulation, 98a: 1219-1227 (1998).

35 **[0065]** La presente invención contempla el uso de los retinoides sintéticos y naturales para tratar o evitar trastornos vasculares y trastornos relacionados. Dichos trastornos incluyen, sin carácter limitativo, aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, agujero oval patente, claudicación, proliferación anastomótica para venas e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosas, obstrucción de conducto biliar, obstrucción del uréter y una obstrucción tumoral.

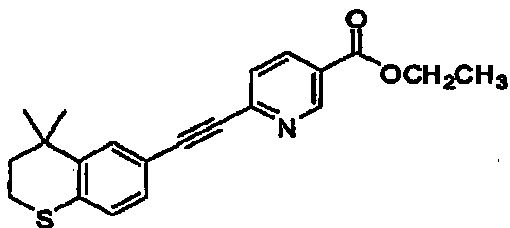
40 **[0066]** Los retinoides pueden utilizarse para el tratamiento local de cualquiera de los trastornos vasculares aquí descritos (p.ej., reestenosis) en todos los lugares afectados por vasculatura y todos los procedimientos intravasculares aplicables.

45 **[0067]** La presente invención abarca tanto la administración sistémica como local de los retinoides. En un modo de realización, los retinoides se administran de manera sistémica. En otro modo de realización, los retinoides se administran de manera local. Pueden obtenerse efectos más localizados administrando retinoides al lugar afectado de manera local utilizando dispositivos implantables (p.ej., un catéter de administración local o un stent de administración de medicamento elaborado con un material (p.ej. un revestimiento polimérico) que contiene los retinoides).

50 **[0068]** Los retinoides individuales pueden utilizarse para obtener un efecto terapéutico o profiláctico beneficioso. Sin embargo, un efecto más beneficioso, es decir, un efecto aditivo o sinérgico, puede obtenerse utilizando retinoides múltiples. Los retinoides que activan receptores de ácido retinoico son agonistas de receptor nuclear y se espera la acción sinérgica de una combinación de estos agonistas. El tazaroteno es un ejemplo de un retinoide que puede utilizarse solo o en combinación con uno o más retinoides diferentes (p.ej., glucocorticoides o glitazonas) para tratar o prevenir los trastornos aquí descritos.

55

[0069] La estructura del retinoide sintético, tazaroteno, se proporciona abajo:



5 Un resumen de las propiedades del tazaroteno se proporciona en la Tabla 2 abajo. Las propiedades del tazaroteno indican que es un buen candidato potencial para administrar desde un dispositivo implantable (p.ej., un stent revestido con un material polimérico impregnado con tazaroteno). El tazaroteno se metaboliza rápidamente en ácido tazaroténico en la sangre, lo que puede llevar a una semivida local corta.

Tabla 2. Propiedades farmacológicas del tazaroteno

10	Indicación principal	Anti-psoriasis, anti-acné
	Modo de acción principal	Retinoide anti-proliferativo
	Potencia	Efecto anti-proliferativo alto probablemente razonable en los fibroblastos a 1 micromolar
	Farmacocinética	Poco claro. Ocurre una rápida desesterificación en sangre, pero puede no ocurrir en el tejido

15 [0070] El debate anterior sobre los ligandos de receptor nuclear, los ligandos y retinoides PPAR proporciona un marco para varios modos de realización de la presente invención, según se describe con más detalle abajo.

Dispositivo implantable

20 [0071] Algunos modos de realización de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, están dirigidos a un dispositivo implantable formado con un material que comprende al menos un agente biológicamente activo seleccionado de entre los ligandos de receptor nuclear, agonistas de receptor nuclear y antagonistas de receptor nuclear que afectan a la expresión o transcripción génica local en el lugar de implantación del dispositivo. Los ligandos pueden ser agonistas o antagonistas totales o parciales y pueden ser activadores o represores de los receptores nucleares particulares. En un modo de realización, el al menos un agente biológicamente activo incluye al menos un agonista de receptor nuclear. En otro modo de realización, el al menos un agente biológicamente activo incluye al menos un antagonista de receptor nuclear.

30 [0072] En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el al menos un agente biológicamente activo incluye al menos un ligando de receptor nuclear, agonista de receptor nuclear o antagonista de receptor nuclear que afecta a la expresión o transcripción génica asociada a una afección o trastorno vascular o a una afección o trastorno relacionado. En un modo de realización, dichas afecciones o trastornos se seleccionan de entre aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, agujero oval patente, claudicación, proliferación anastomótica para venas e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosas, obstrucción de conducto biliar, obstrucción del uréter y obstrucción tumoral. En un modo de realización específico, la afección o trastorno es aterosclerosis, trombosis, reestenosis o placa vulnerable.

40 [0073] En ciertos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el material (p.ej., un revestimiento) que forma el dispositivo implantable o el propio dispositivo, no comprende un agente antiproliferativo y un agente antiinflamatorio, al menos uno de los cuales es un ligando de receptor nuclear, agonista de receptor nuclear o antagonista de receptor nuclear. En un modo de realización en particular, el agente antiproliferativo es rapamicina, everolimus o un derivado de los mismos y el agente antiinflamatorio es estradiol, estradiol 17-β, idoxifeno, dexametasona o clobetasol.

5 **[0074]** En otros modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización descritos aquí, el al menos un agente biológicamente activo es una combinación de agentes activos biológicamente seleccionados a partir de ligandos de receptor nuclear, agonistas de receptor nuclear y antagonistas de receptor nuclear. En un modo de realización, la combinación de agentes biológicamente activos es una combinación de al menos dos agonistas de receptor nuclear. En otro modo de realización, la combinación de agentes biológicamente activos es una combinación de al menos dos antagonistas de receptor nuclear. En otro modo de realización, la combinación de agentes biológicamente activos es una combinación de al menos un agonista de receptor nuclear y al menos un antagonista de receptor nuclear.

10 **[0075]** En otro modo de realización opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, la combinación de agentes activos biológicamente que son ligandos de receptor nuclear no es una combinación de un agente antiproliferativo y un agente antiinflamatorio. En otro modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, la combinación de agentes activos biológicamente no es una combinación de un agente antiproliferativo y estradiol o clobetasol.

15 **[0076]** En ciertos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el al menos un agente biológicamente activo incluye al menos un ligando de receptor nuclear seleccionado de entre el grupo que consiste en tiazolidinedionas, glitazona, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona. En otros modos de realización, el al menos un agente biológicamente activo incluye al menos un ligando de receptor nuclear para el receptor de estrógeno, receptor de ácido retinoico, receptor de corticosteroides, receptor de hormona tiroidea, PPAR, receptor de andrógeno o receptor de vitamina D que no se describe aquí. En otros modos de realización, el al menos un agente bioactivo incluye al menos un ligando de receptor nuclear para otros receptores nucleares asociados a trastornos vasculares u otros trastornos relacionados que no se describen aquí.

20 **[0077]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el al menos un agente biológicamente activo puede no ser específicamente uno o más de cualquiera de los ligandos de receptor nuclear, agonistas de receptor nuclear y antagonistas de receptor nuclear aquí descritos. Por ejemplo, en un modo de realización, el al menos un agente bioactivo no incluye estradiol, estradiol 17-β, idoxifeno, dexametasona o clobetasol.

25 **[0078]** En otros modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el al menos un agente biológicamente activo incluye al menos un ligando PPAR, agonista PPAR o antagonista PPAR. En un modo de realización, el al menos un agente biológicamente activo incluye al menos un agonista PPAR. En otro modo de realización, el al menos un agente biológicamente activo incluye al menos un antagonista PPAR. En otro modo de realización, el al menos un agente biológicamente activo es una combinación de al menos un agonista PPAR y al menos un antagonista PPAR.

30 **[0079]** El al menos un agente biológicamente activo incluye al menos un agonista PPAR seleccionado entre los agonistas sintéticos PPAR. En un modo de realización en particular, los agonistas sintéticos PPAR incluyen troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona.

35 **[0080]** En un modo de realización en particular, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el al menos un agente biológicamente activo incluye al menos un ligando PPAR, agonista PPAR o antagonista PPAR seleccionado de entre el grupo que consiste en tiazolidinedionas, glitazona, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, ciprofibrato, gemfibrozilo.

40 **[0081]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el al menos un agente biológicamente activo puede no ser específicamente uno o más de cualquiera de los ligandos PPAR, agonistas PPAR y antagonistas PPAR aquí descritos.

45 **[0082]** En otros modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el al menos un agente biológicamente activo incluye al menos un retinoide natural o sintético. En un modo de realización, el al menos un agente biológicamente activo incluye al menos un retinoide natural. En otro modo de realización, el al menos un agente biológicamente activo incluye al menos un retinoide sintético. En un modo de realización particular, el al menos un retinoide sintético incluye tazaroteno. En otro modo de realización, el al menos un agente biológicamente activo es una combinación de al menos un retinoide natural y al menos un retinoide sintético.

50 **[0083]** En algunos modos de realización, el material (p.ej., un revestimiento) formando el dispositivo implantable, o el dispositivo en sí mismo, contiene una combinación de tazaroteno y al menos un retinoide adicional. En un modo de realización, el al menos un retinoide adicional incluye al menos un retinoide sintético. En otro modo de realización, el al menos un retinoide adicional incluye al menos un retinoide natural. En un modo de realización particular, el al menos un retinoide adicional se selecciona del grupo que consiste en ácido retinoico 13-*cis*, todos

los ácidos trans-retinoicos, glucocorticoides y glitazonas.

**[0084]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el al menos un agente biológicamente activo puede no ser específicamente uno o más de cualquiera de los retinoides sintéticos y de los retinoides naturales aquí descritos.

5 **[0085]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable se usa para tratar o prevenir una afección o trastorno seleccionado de entre aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, agujero oval patente, claudicación, proliferación anastomótica para venas e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosas, obstrucción de conducto biliar, obstrucción del  
10 uréter y obstrucción tumoral. En un modo de realización específico, el dispositivo implantable se usa en el tratamiento o prevención de aterosclerosis, trombosis, reestenosis o placa vulnerable.

**[0086]** El dispositivo implantable formado con un material que comprende al menos un agente biológicamente activo puede ser cualquier dispositivo implantable en un animal. Los ejemplos de dispositivos implantables incluyen, pero no se limitan a, stents (p.ej. stents coronarios y stents periféricos), injertos (p.ej., injertos aórticos,  
15 injertos arteriovenosos e injertos de derivación), injertos-stent, catéteres, conductores y electrodos para marcapasos y desfibriladores, conductores endocardiales (p.ej., FINELINE y ENDOTAK, comercializado por Abbott Vascular, Santa Clara, California), clips (p.ej., clips anastomóticos), derivaciones (p.ej., derivación de líquido cefalorraquídeo y derivación coronaria axisus), dispositivos de cierre (p.ej., dispositivos de cierre de agujero oval patente y arterial), válvulas, (p.ej., válvulas de corazón artificial), partículas (p.ej., partículas de  
20 elución de bioactivo), micropartículas, nanopartículas, geles y emulsiones.

**[0087]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable se selecciona de entre stents, injertos, injertos-stent, catéteres, conductores y electrodos, clips, derivaciones, dispositivos de cierre, válvulas, partículas (p.ej., partículas de elución de bioactivo), micropartículas, nanopartículas, geles o emulsiones. En un modo de realización más  
25 específico, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización adicionales aquí descritos, el dispositivo implantable es un stent. El stent puede ser expandible por balón o autoexpandible. Además, el stent puede estar destinado a cualquier vaso en el cuerpo, p.ej., neurológico, carótido, injerto de vena, injerto sintético, anastomosis arteriovenosa, coronaria, aórtico, renal, ilíaco, femoral, vasculatura poplítea y conductos uretrales.

**[0088]** La estructura subyacente del dispositivo implantable puede tener prácticamente cualquier diseño. El dispositivo puede estar elaborado con un material metálico, una aleación, un material polimérico, cualquier otro tipo de material, o una combinación de ellos, según se conoce en la técnica. Además, el material que comprende al menos un agente biológicamente activo puede utilizarse para hacer una parte del dispositivo implantable o todo el dispositivo.  
30

**[0089]** Los ejemplos, sin carácter limitativo, de materiales metálicos y aleaciones disponibles para fabricar dispositivos implantables incluyen aleaciones de cromo-cobalto (p.ej., ELGILOY), "L-605", acero inoxidable (316L), "MP35N," "MP20N," ELASTINITE (Nitinol), tantalio, aleaciones basadas en tantalio, aleaciones de níquel-tantalio, platino, aleaciones basadas en platino (p.ej., aleación de platino-iridio), iridio, oro, magnesio, titanio, aleaciones basadas en titanio, aleaciones basadas en circonio u otras combinaciones de estos. "L-605" es un nombre comercial para una aleación de cobalto, cromo, níquel y hierro disponible como Haynes 25 de Haynes  
35 International (Kokomo, Indiana). "L-605" consiste en un 51% cobalto, 20% cromo, 15 % tungsteno, 10% níquel y 3% hierro. "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales para aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno de Standard Press Steel Co. (Jenkintown, Pennsylvania). "MP35N" se compone de 35% cobalto, 35% níquel, 20% cromo y 10% molibdeno. "MP35N" se compone de 50% cobalto, 20% cromo y 10% molibdeno.  
40

**[0090]** Si un material polimérico se utiliza para hacer una parte del dispositivo implantable o todo el dispositivo, el material polimérico puede comprender, p.ej., un homopolímero puro, un copolímero, una mezcla de diferentes tipos de polímeros, una mezcla de polímero(s) y sustancia(s) adicional(es), o una combinación de las mismas, según se conoce en la técnica. Además, polímero(s) adicional(es) y/o sustancia(s) adicional(es) pueden unirse al polímero subyacente formando el dispositivo o una parte de él. El/los polímero(s) y/o la/s sustancia(s) adicionales que pueden unirse, injertarse, mezclarse, co-polimerizarse o incorporarse al polímero subyacente pueden incluir,  
50 sin carácter limitativo, polímeros biocompatibles, polímeros bioabsorbibles, fracciones biocompatibles, fracciones sin bioincrustación, así como sustancias y materiales biobeneficiosos. Para mejorar las características mecánicas (p. ej., fortaleza y rigidez) de un dispositivo implantable elaborado sustancialmente con un material polimérico, el dispositivo puede estar sostenido por estructuras adicionales (p.ej., puntales en el caso de los stents elaborados completamente con un material polimérico).  
45

**[0091]** Existen varios modos mediante los que un dispositivo implantable puede contener y administrar un agente bioactivo. En un modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de  
55

realización aquí descritos, el al menos un agente bioactivo se añade a, mezcla con, impregna con, o encapsula con el material polimérico formando una parte del dispositivo implantable o todo el dispositivo.

5 **[0092]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el al menos un agente biológicamente activo está integrado en microporos o nanoporos y/o en el dispositivo implantable. Los microporos o nanoporos pueden crearse y/o estar presentes sobre y/o en un dispositivo elaborado con un material metálico, una aleación, un material polimérico, cualquier tipo de material o una combinación de los mismos.

Revestimiento dispuesto sobre el dispositivo implantable

10 **[0093]** El material que comprende al menos un agente biológicamente activo también puede utilizarse para elaborar un revestimiento que se dispone al menos sobre una parte del dispositivo implantable. Por consiguiente, en un modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el material que comprende al menos un agente biológicamente activo es un revestimiento dispuesto a lo largo de una parte del dispositivo implantable.

15 **[0094]** El material que contiene un agente bioactivo que forma el revestimiento puede ser un material polimérico que comprende, p.ej., un homopolímero puro, un copolímero, una mezcla de diferentes tipos de polímeros, una mezcla de polímero(s) y sustancia(s) adicional(es), o una combinación de las mismas, según se conoce en la técnica. Además, polímero(s) y/o sustancia(s) adicional(es) pueden unirse al polímero subyacente del revestimiento. El/los polímero(s) y/o sustancia(s) adicional(es) que pueden unirse a, injertarse en, mezclarse con, copolimerizarse con, o incorporarse al polímero subyacente pueden incluir, sin carácter limitativo, polímeros biocompatibles, polímeros bioabsorbibles, fracciones biocompatibles, fracciones sin bioincrustación, así como sustancias y materiales biobeneficiosos.

20

25 **[0095]** El al menos un agente bioactivo puede estar unido a, mezclado con o impregnado en el material polimérico formando el revestimiento. En un modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el revestimiento que contiene un agente bioactivo se dispone sobre un dispositivo implantable seleccionado de entre stents, injertos, injertos-stent, catéteres, conductores y electrodos, clips, derivaciones, dispositivos de cierre y válvulas. En un modo de realización particular, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable es un stent.

30 **[0096]** De acuerdo con algunos modos de realización de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, un revestimiento para un dispositivo implantable (p.ej., un stent) puede ser una estructura multi-capa que puede incluir cualquiera de las siguientes cuatro capas o una combinación de las mismas:

- (1) una capa base;
- (2) una capa de polímero-medicamento (también conocida como "reserva" o "capa de reserva") o alternativamente, una capa de medicamento libre de polímero;
- 35 (3) una capa superior; y/o
- (4) una capa de acabado.

40 **[0097]** Cada capa de revestimiento de stent puede disponerse sobre el stent disolviendo el polímero o una mezcla de polímeros en un solvente, o una mezcla de solventes y disponiendo la solución de polímero resultante sobre el stent pulverizando o sumergiendo el stent en la solución. Después de disponer la solución sobre el stent, el revestimiento se seca permitiendo al solvente evaporarse. El proceso de secado puede acelerarse si el secado se lleva a cabo a una temperatura elevada. El revestimiento completo del stent puede ser opcionalmente anillado a una temperatura entre 40°C y 150°C durante un periodo de tiempo entre 5 minutos y 60 minutos, si se desea, para mejorar la estabilidad termodinámica del revestimiento.

45 **[0098]** Para incorporar un agente bioactivo (p.ej., un medicamento) en la capa de reserva, el medicamento puede combinarse con la solución de polímero que se dispone sobre el stent según se describe arriba. De manera alternativa, si se desea tener un revestimiento de stent con una velocidad de liberación de medicamento rápida, puede elaborarse una reserva libre de polímero. Para fabricar una reserva libre de polímero, el medicamento puede disolverse en un solvente adecuado o una mezcla de solventes y la solución de medicamento resultante puede disponerse sobre el stent pulverizando o sumergiendo el stent en la solución que contiene medicamento.

50 **[0099]** En lugar de introducir un medicamento a través de una solución, el medicamento puede introducirse como un sistema coloidal, como una suspensión en una fase de solvente apropiada. Para elaborar la suspensión, el

medicamento puede dispersarse en la fase de solvente utilizando técnicas convencionales utilizadas en química coloidal. Dependiendo de una variedad de factores, p.ej., la naturaleza del medicamento, aquellos con un conocimiento común de la técnica pueden seleccionar un solvente para formar la fase de solvente de la suspensión, así como la cantidad del medicamento a dispersar en la fase de solvente. Opcionalmente, puede añadirse un tensoactivo para estabilizar la suspensión. La suspensión puede mezclarse con una solución de polímero y la mezcla puede disponerse sobre el stent según se describe arriba. De manera alternativa, la suspensión de medicamento puede disponerse sobre el stent sin mezclarse con la solución de polímero.

**[0100]** La capa de polímero-medicamento puede aplicarse directa o indirectamente sobre al menos una parte de la superficie del stent para servir como reserva para el al menos un agente bioactivo (p.ej., un medicamento) que se incorpora en la capa de reserva. La capa base opcional puede aplicarse entre el stent y la reserva para mejorar la adhesión de la capa medicamento-polímero al stent. La capa superior opcional puede aplicarse sobre al menos una parte de la capa de reserva y sirve como membrana de límite de velocidad que ayuda a controlar la velocidad de liberación del medicamento. En un modo de realización, la capa superior puede estar libre esencialmente de cualquier agente o medicamento bioactivo. Si se utiliza la capa superior, la capa opcional de acabado puede aplicarse sobre al menos una parte de la capa superior para obtener un mayor control de la velocidad de liberación de medicamento y para mejorar la biocompatibilidad del revestimiento. Sin la capa superior, la capa de acabado puede depositarse directamente sobre la capa de reserva.

**[0101]** El proceso de liberación de un medicamento a partir de un revestimiento tanto con una capa superior como con una capa de acabado incluye al menos tres pasos. Primero, el medicamento se absorbe por el polímero de la capa superior en la interfaz de medicamento-polímero capa/capa superior. Después, el medicamento se disuelve a través de la capa superior utilizando el volumen vacío entre las macromoléculas del polímero de capa superior como trayectorias para la migración. Después, el medicamento llega a la interfaz de capa superior/capa de acabado. Finalmente, el medicamento se disuelve a través de la capa de acabado de revestimiento de una manera similar, llega a la superficie exterior de la capa de acabado de revestimiento y se produce la desorción desde la superficie exterior. En este punto, el medicamento se administra al vaso sanguíneo o al tejido que lo rodea. En consecuencia, una combinación de la capa superior y las capas de revestimiento de acabado, si se utiliza, puede servir como una barrera limitante de velocidad. El medicamento puede administrarse en virtud de la degradación, disolución y/o erosión de la(s) capa(s) que forman el revestimiento o mediante la migración del medicamento a través de la(s) capa(s) poliméricas no degradables en un vaso sanguíneo o tejido.

**[0102]** En un modo de realización, cualquiera o todas las capas del revestimiento de stent pueden elaborarse con un polímero biológicamente degradable/erosionable/absorbible/reabsorbible, un polímero no-degradable/bioestable o una combinación de ellos. En otro modo de realización, la capa más externa del revestimiento puede limitarse a un polímero biodegradable, un polímero bioestable, o una combinación de ambos.

**[0103]** Para ilustrar con mayor detalle, en un revestimiento de stent con las cuatro capas arriba descritas (p.ej., la base, la capa de reserva, la capa superior y la capa de acabado), la capa más externa es la capa de acabado de revestimiento, que puede estar elaborada con un polímero biodegradable, un polímero bioestable o una combinación de los mismos. Las capas restantes (es decir, la capa base, la capa de reserva y la capa superior) opcionalmente también pueden estar elaboradas con un polímero biodegradable, un polímero bioestable o una combinación de los mismos. El polímero (o polímeros) en una capa particular puede ser el mismo que o diferente a aquellos en cualquiera de las otras capas.

**[0104]** Si no se utiliza una capa de acabado de revestimiento, la capa superior puede ser la capa más externa y puede elaborarse con un polímero biodegradable, un polímero bioestable o una combinación de ellos. En este caso, las capas restantes (es decir, la capa base y la capa de reserva) opcionalmente puede elaborarse con un polímero biodegradable, un polímero bioestable, o una combinación de ellos. El polímero (o polímeros) en una capa particular puede ser el mismo o diferente a aquellos en cualquiera de las otras capas.

**[0105]** Si ni la capa de acabado de revestimiento ni la capa superior se utilizan, el revestimiento de stent podría tener sólo dos capas: la base y la reserva. En tal caso, la reserva es la capa más externa de revestimiento de stent y puede elaborarse con un polímero biodegradable, un polímero bioestable o una combinación de los mismos. Opcionalmente la capa base también pueden elaborarse con un polímero biodegradable, un polímero bioestable, o una combinación de ellos. Las dos capas pueden estar elaboradas con el mismo o diferentes polímeros.

**[0106]** Se espera que la velocidad aumentada de degradación, erosión, absorción y/o resorción de un polímero biológicamente degradable, erosionable, absorbible y/o resorbible conduzca a una velocidad aumentada de liberación del medicamento debido a la desaparición gradual del polímero o polímeros que forma(n) la reserva, la capa superior y/o la capa de acabado. Mediante la selección apropiada de un polímero biodegradable, un

polímero bioestable o una combinación de estos, un revestimiento de stent puede diseñarse para proporcionar tanto una liberación rápida como lenta de un medicamento, según se desee. Aquellos con un conocimiento común de la técnica pueden determinar si un revestimiento de stent con una velocidad de liberación de medicamento lenta o rápida es recomendable para un medicamento particular. Por ejemplo, una liberación rápida puede recomendarse para revestimientos de stent cargados con medicamentos antimigratorios, que suelen necesitar administrarse en 1 o 2 semanas. Para los medicamentos antiproliferativos y antiinflamatorios, puede desearse una liberación más lenta, p.ej., con unos tiempos de liberación de hasta 30 días y 60 días, respectivamente.

**[0107]** Cualquier capa de un revestimiento de stent puede contener cualquier cantidad de polímero bioabsorbible y/o de polímero biocompatible o una mezcla de más de uno de dichos polímeros. Los ejemplos no limitativos de polímeros bioabsorbibles y polímeros biocompatibles incluyen poliacrilatos, p.ej., poli(butil metacrilato), poli(etil metacrilato), poli(etil metacrilato-co-butilo metacrilato), poli(acrilonitrilo), poli(etileno-co-metilo metacrilato), poli(acrilonitrilo-co-estireno) y poli(cianoacrilatos); polímeros y/o copolímeros fluorinados, p.ej., poli(fluoruro de vinilideno) y poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno); poli(N-vinilpirrolidona); polidioxanona; poliortoesteres; polianhídridos; poli(ácido glicólico); poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno); poli fosfoesteres; poli fosfoesteres uretanos; poli(aminoácidos); poli(carbonato de trimetileno); poli(imino carbonatos); co-poli(éter-esteres); polialquileno oxalatos; polifosfacenos; biomoléculas, p.ej., fibrina, fibrinógeno, celulosa, celofán, almidón, colágeno, ácido hialurónico y derivados de los mismos (p.ej., acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetobutirato de celulosa, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa y carboximetil celulosa); poliuretanos; siliconas; poliesteres; poliolefinas; poliisobutileno y copolímeros etileno / alfa olefina; polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, p.ej., cloruro de polivinilo; éteres de polivinilo, p.ej., polivinil metil eter; cloruro de polivinilideno, cetonas de polivinilo, aromáticos de polivinilo, p.ej., poliestireno; ésteres de polivinilo; p.ej., acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo con cada uno y olefinas, p.ej., poli(etileno-co-vinilo alcohol) (EVAL); resinas ABS; poli(etileno-co-vinilo acetato); poliamidas, p.ej., Nylon 66 y policaprolactama; resinas de alquido; policarbonatos; polioximetilenos; poliamidas; polieteres, resinas epoxi; poliuretanos; rayon; y rayon-triacetato.

**[0108]** Cualquier capa de un revestimiento de stent también puede contener cualquier cantidad de un polímero no degradable, o una mezcla de más de uno de dichos polímeros. Los ejemplos no limitativos de polímeros no degradables incluyen metilmetacrilato, etilmetacrilato, butilmetacrilato, 2-etilhexil metacrilato, lauril metacrilato, hidroxietil metacrilato, acrilato de polietilenglicol (PEG), metacrilato de PEG, 2-meta-acrilato oxi etil fosforilcolina (MPC) y n-vinil2 pirrolidona, ácido metacrílico, ácido acrílico, metacrilato hidroxipropil, hidroxipropil metacrilamida, 3-trimetil silil propil metacrilato y copolímeros de los mismos.

**[0109]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más del resto de modos de realización aquí descritos, el al menos un agente biológicamente activo está integrado en microporos o nanoporos sobre y/o en el revestimiento que se dispone sobre el dispositivo implantable. Por ejemplo, un cristal amorfo albergando microporos o nanoporos en su estructura puede utilizarse como una reserva de agente bioactivo. El cristal amorfo puede revestirse sobre un dispositivo implantable como se describe arriba. El dispositivo puede sumergirse entonces en una solución del al menos un agente y solvente bioactivo durante 1 hora. El solvente puede evaporarse entonces en un horno de vacío o un horno de convección a una temperatura elevada (p.ej., 50°C) durante 1 hora. En ciertos modos de realización, la capa de reserva de cristal amorfo puede revestirse tanto con una capa superior polimérica o con una capa superior de cristal amorfo nanoporoso, según se describe arriba.

#### Perfil de liberación-bioactivo

**[0110]** En algunos modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más de los otros modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable de la invención puede tener cualquiera o una combinación de perfil de liberación de impulso, brote y liberación prolongada. Por ejemplo, el dispositivo puede estar configurado para tener una liberación de impulso o brote del agente bioactivo, seguida por una liberación prolongada del mismo agente.

**[0111]** El término "liberación de impulso" generalmente hace referencia a un perfil de liberación de un agente bioactivo que presenta una explosión repentina en la velocidad de liberación del agente. La explosión en la velocidad de liberación del agente desaparecería después de un periodo de tiempo. Una definición más detallada del término puede encontrarse en Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Edith Mathiowitz, Ed., Culinary and Hospitality Industry Publications Services, que se incorpora como referencia en su totalidad en la presente publicación.

**[0112]** En ciertos modos de realización, el término "liberación rápida" hace referencia a una liberación *in vivo* sustancialmente de la cantidad total de un agente bioactivo desde un dispositivo implantable (p.ej., desde el revestimiento dispuesto sobre el dispositivo) en 15 días o menos, p.ej., entre 7 y 14 días. El término "liberación



rápida" se utiliza de manera intercambiable con el término "liberación de brote".

**[0113]** El término "liberación prolongada" generalmente hace referencia a un perfil de liberación de un agente bioactivo que puede incluir liberación de orden cero, disminución exponencial, liberación escalonada u otros perfiles de liberación que transmiten durante un periodo de tiempo, p.ej., oscilando entre varios días y varias semanas o años. Los términos "liberación de orden cero", "disminución exponencial" y "liberación escalonada" así como otros perfiles de liberación prolongada son bien conocidos en la técnica. Véase, p.ej., Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Edith Mathiowitz, Ed., Culinary and Hospitality Industry Publications Services.

**[0114]** En un modo de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable de la invención tiene un perfil de liberación prolongada. En ciertos modos de realización, el dispositivo proporciona una liberación prolongada del al menos un agente biológicamente activo a lo largo de un periodo de hasta 24 meses, o de hasta 18 meses, o de hasta 12 meses, o de hasta 6 meses, o de hasta 3 meses, o de hasta 2 meses, o de hasta 1 mes.

**[0115]** La velocidad de liberación de un agente bioactivo puede adaptarse con varios medios. Por ejemplo, la velocidad de liberación de un agente puede adaptarse mediante la concentración de revestimiento del agente y la absorción de agua estabilizada de la barrera si la barrera está formada por un polímero hidrofóbico, no absorbible o mediante la velocidad de absorción si la barrera está formada con un polímero absorbible.

**[0116]** En algunos modos de realización donde el dispositivo implantable está formado con un material que comprende dos o más agentes bioactivos, uno de los agentes o más de uno de ellos puede tener cualquier o una combinación de perfil de liberación de impulso, de brote o prolongada. El dispositivo (p.ej., el revestimiento dispuesto por encima) puede tener un perfil de liberación que presenta una liberación de brote de uno o más agentes junto con una liberación prolongada de uno o más agentes. En un modo de realización, el dispositivo puede configurarse para tener un perfil de liberación de brote de un primer agente y una liberación prolongada del primer agente y un segundo agente. En otro modo de realización, el dispositivo puede estar configurado para tener una liberación de brote de dos agentes seguida por una liberación prolongada de ambos agentes. En otro modo de realización, el dispositivo puede estar configurado para proporcionar una liberación de impulso de uno o más agentes y opcionalmente una liberación prolongada del mismo o diferentes agentes.

**[0117]** En otros modos de realización, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, el dispositivo implantable (p.ej., el revestimiento dispuesto encima) es capaz de administrar simultáneamente dos o más agentes bioactivos. La liberación simultánea significa que existe al menos una superposición en la liberación de los agentes. Bajo este modo de realización, uno de los agentes puede administrarse primero tanto por liberación de impulso, de brote como prolongada siempre que haya una superposición en la liberación del segundo agente.

**[0118]** Un revestimiento capaz de administrar simultáneamente dos o más agentes bioactivos puede tener una variedad de configuraciones. Por ejemplo, el revestimiento puede tener una capa que comprende una mezcla de dos agentes, o puede tener dos capas, cada una de las cuales comprende un agente bioactivo en particular y un polímero que puede ser el mismo o diferente al polímero en la otra capa.

Método para tratar o prevenir trastornos

**[0119]** Un dispositivo implantable formado con un material que comprende al menos un ligando de receptor nuclear que afecta la expresión o la transcripción génica local en el lugar de implantación del dispositivo de implantación puede utilizarse para tratar, prevenir o diagnosticar afecciones o trastornos vasculares y afecciones o trastornos relacionados. Ejemplos de dichas afecciones o trastornos incluyen, sin carácter limitativo, aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, agujero oval patente, claudicación, proliferación anastomótica para venas e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosas, obstrucción de conducto biliar, obstrucción de uréter y obstrucción tumoral.

**[0120]** En consecuencia, algunos modos de realización de la publicación se dirigen a un método para tratar o prevenir una afección o un trastorno en un paciente, comprendiendo implantar en el paciente un dispositivo implantable, donde:

el dispositivo implantable se forma con un material que comprende al menos un agente biológicamente activo seleccionado de entre ligandos de receptor nuclear, agonistas de receptor nuclear y antagonistas de receptor nuclear que afectan la expresión o la transcripción génica local en el lugar de implantación y la afección o trastorno se seleccionan del grupo que consiste en aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, agujero oval patente, claudicación, proliferación anastomótica para venas e injertos artificiales, anastomosis

arteriovenosas, obstrucción de conducto biliar, obstrucción del uréter y obstrucción tumoral.

5 **[0121]** Todo el debate aquí publicado, incluyendo todos los diferentes modos de realización aquí descritos, relacionados con el dispositivo y el material implantable (p.ej., el revestimiento) que forma el dispositivo también pueden aplicarse al método inventivo del tratamiento o prevención. Por ejemplo, en ciertos modos de realización del método, el material (p.ej., un revestimiento) formando el dispositivo implantable o el dispositivo en sí mismo, no comprende un agente antiproliferativo y un agente antiinflamatorio, al menos uno de los cuales es un ligando de receptor nuclear, agonista de receptor nuclear o antagonista de receptor nuclear. En un modo de realización en particular, el agente antiproliferativo es rapamicina, everolimus o un derivado de los mismos y el agente antiinflamatorio es estradiol, estradiol 17- $\beta$ , idoxifeno, dexametasona o clobetasol.

10 **[0122]** Como otro ejemplo, en algunos modos de realización del método, el al menos un agente biológicamente activo puede no ser específicamente uno o más de cualquiera de los ligandos de receptor nuclear, agonistas de receptor nuclear y antagonistas de receptor nuclear aquí descritos. Por ejemplo, en un modo de realización, el al menos un agente bioactivo que es un ligando de receptor nuclear no incluye estradiol, 17- $\beta$  estradiol, idoxifeno, dexametasona o clobetasol. En otros modos de realización del método, el al menos un agente biológicamente activo puede no ser específicamente uno o más de cualquiera de los ligandos PPAR, agonistas PPAR y antagonistas PPAR aquí descritos. En otros modos de realización del método, el al menos un agente biológicamente activo específicamente puede no ser uno o más de cualquiera de los retinoides sintéticos y retinoides naturales aquí descritos.

20 **[0123]** Como un ejemplo adicional, en un modo de realización del método, la combinación de agentes biológicamente activos que son ligandos de receptor nuclear no es una combinación de un agente antiproliferativo y un agente antiinflamatorio. En otro modo de realización, la combinación de agentes biológicamente activos no es una combinación de un agente antiproliferativo y estradiol o clobetasol.

25 **[0124]** Según otro ejemplo, en un modo de realización del método, el dispositivo implantable tiene un perfil de liberación de agente bioactivo que incluye un perfil o una combinación de perfil de liberación de impulso, de brote o prolongada. En ciertos modos de realización del método, el dispositivo implantable proporciona una liberación prolongada del al menos un agente bioactivo a lo largo de un periodo de hasta 24 meses, o de hasta 18 meses, o de hasta 12 meses, o de hasta 6 meses, o de hasta 3 meses, o de hasta 2 meses, o de hasta 1 mes. En un modo de realización adicional del método, el dispositivo implantable es capaz de administrar de manera simultánea dos o más agentes bioactivos.

30 **[0125]** Como ejemplo adicional, en un modo de realización del método, el al menos un agente biológicamente activo está integrado en microporos o nanoporos sobre y/o en el dispositivo implantable. En otro modo de realización del método, el material que comprende el al menos un agente bioactivo es un revestimiento dispuesto al menos sobre una parte del dispositivo implantable. En un modo de realización específico del método, el dispositivo implantable es un stent. En otro modo de realización del método específico, la afección o trastorno es aterosclerosis, trombosis, reestenosis o placa vulnerable.

35 **[0126]** La dosis o concentración del al menos un agente bioactivo requería producir un efecto terapéutico favorable menor al nivel en el que el agente bioactivo produce efectos tóxicos y mayor al nivel en el que se obtienen resultados no terapéuticos. La dosis o concentración requerida del agente bioactivo para, p.ej., inhibir la actividad celular deseada de la región vascular puede depender de varios factores como las circunstancias particulares del paciente, la naturaleza del trauma, la naturaleza de la terapia deseada, el tiempo durante el que el agente administrado se encuentra en la situación vascular y si se emplean otros agentes activos, la naturaleza y el tipo de sustancia o combinación de sustancias. Las concentraciones o dosis efectivas de manera terapéutica pueden determinarse de manera empírica, p.ej., llenar vasos a partir de sistemas de modelo animal adecuados y utilizar métodos inmunohistoquímicos, de microscopía de fluorescencia o de microscopía electrónica para detectar el agente y sus efectos o llevando a cabo estudios *in vitro* adecuados. Los procedimientos de prueba farmacológica estándar para determinar concentraciones o dosis se entienden por alguien con un conocimiento común de la técnica.

40 **[0127]** El modo de liberación de un agente bioactivo o de una combinación de agentes bioactivos puede ser local o sistémico. La administración local puede realizarse mediante un dispositivo implantable (p.ej., un stent solo de metal, un stent revestido, o un stent biodegradable/bioabsorbible), una partícula de administración de medicamento u otros métodos conocidos de administración de medicamento local. La administración sistémica puede lograrse mediante varios medios conocidos en la técnica, p.ej., de manera oral o parenteral, incluyendo intravascular. Por ejemplo, un primer agente bioactivo puede administrarse mediante un stent y otro agente bioactivo mediante un catéter en el lugar a tratar. La administración puede ser simultánea o en secuencia. Por ejemplo, un agente bioactivo puede administrarse antes de otro agente bioactivo si existe una superposición leve o significativa en la administración de ambos agentes. El tratamiento de medicamento puede ser mediante un dispositivo implantable (p.ej., un stent).

Uso de ligandos de receptor nuclear en la fabricación de dispositivos implantables

**[0128]** Puede utilizarse al menos un ligando de receptor nuclear que afecta la expresión o transcripción génica en la fabricación de un dispositivo implantable que es útil en el tratamiento, prevención o diagnóstico de trastornos vasculares y trastornos relacionados. Un material que comprende al menos un ligando de receptor nuclear que afecta la expresión o la transcripción génica también puede utilizarse en la fabricación de una parte (p.ej., un revestimiento) de un dispositivo implantable, o todo el dispositivo, que tiene dicha utilidad.

**[0129]** Por consiguiente, otros modos de realización de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, están dirigidos al uso de al menos un agente biológicamente activo seleccionado a partir de ligandos de receptor nuclear, agonistas de receptor nuclear y antagonistas de receptor nuclear en la elaboración de un dispositivo implantable, donde:

los ligandos de receptor nuclear, agonistas y antagonistas afectan la expresión o transcripción génica en el lugar de implantación del dispositivo y el dispositivo es para su uso en el tratamiento o prevención de una afección o un trastorno seleccionado entre aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, agujero oval patente, claudicación, proliferación anastomótica para venas e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosas, obstrucción de conducto biliar, obstrucción del uréter y obstrucción tumoral.

**[0130]** Otros modos de realización de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más modos de realización aquí descritos, se señalan para usar un material comprendiendo al menos un ligando de receptor nuclear que afecta a la expresión o transcripción génica en la fabricación de una parte (p.ej., un revestimiento) de un dispositivo implantable o todo el dispositivo, para su uso en el tratamiento o prevención de trastornos vasculares y trastornos relacionados.

**[0131]** El debate completo aquí tratado, incluyendo todos los diferentes modos de realización aquí descritos, relacionado con el dispositivo implantable, el material (p.ej., el revestimiento) formando el dispositivo y el método para tratar o prevenir los trastornos vasculares y trastornos relacionados utilizando el dispositivo también se aplican para el uso de al menos un ligando de receptor nuclear o un material que comprende al menos un ligando de receptor nuclear en la fabricación de un dispositivo implantable para usar en el tratamiento o prevención de trastornos vasculares o trastornos relacionados.

**[0132]** Por ejemplo, en ciertos modos de realización del uso inventivo, el dispositivo implantable o el material que forma el dispositivo, no comprende un agente antiproliferativo y un agente antiinflamatorio, al menos uno de los cuales es un ligando de receptor nuclear, agonista de receptor nuclear o antagonista de receptor nuclear. En un modo de realización en particular, el agente antiproliferativo es rapamicina, everolimus o un derivado de los mismos y el agente antiinflamatorio es estradiol, estradiol 17- $\beta$ , idoxifeno, dexametasona o clobetasol.

**[0133]** En algunos modos de realización del uso inventivo, el dispositivo implantable tiene un perfil de liberación de agente bioactivo que incluye un perfil o una combinación de perfil de liberación de impulso, de brote y prolongada para cada uno del al menos un agente bioactivo. En un modo de realización, el dispositivo proporciona una liberación prolongada de cada uno del al menos un agente bioactivo. En ciertos modos de realización, el dispositivo proporciona una liberación prolongada del al menos un agente bioactivo durante un periodo de tiempo de hasta 24 meses o de hasta 12 meses o de hasta 6 meses o de hasta 3 meses o de hasta 2 meses o de hasta 1 mes.

**[0134]** En otros modos de realización del uso inventivo, el al menos un agente bioactivo es una combinación de agentes biológicamente activos seleccionados entre ligandos de receptor nuclear, agonistas de receptor nuclear y antagonistas de receptor nuclear que afectan la expresión o transcripción génica local en el lugar de implantación del dispositivo. En un modo de realización, la combinación de agentes bioactivos es una combinación de al menos un agonista de receptor nuclear y al menos un antagonista de receptor nuclear. En otro modo de realización, el dispositivo implantable es capaz de liberar de manera simultánea dos o más agentes bioactivos.

**[0135]** En otros modos de realización del uso inventivo, el al menos un agente bioactivo incluye al menos un ligando PPAR, un agonista PPAR o un antagonista PPAR. En un modo de realización, el al menos un ligando PPAR, un agonista PPAR o un antagonista PPAR se selecciona de entre tiazolidinedionas, glitazona, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona.

**[0136]** En otro modos de realización del uso inventivo, el al menos un agente bioactivo incluye al menos un retinoide sintético o un retinoide natural. En un modo de realización, el al menos un retinoide sintético o natural incluye tazaroteno. En otro modo de realización, el dispositivo implantable o el material que forma el dispositivo comprende al menos otro retinoide además de tazaroteno. En un modo de realización, el al menos un retinoide

adicional se selecciona de entre ácido retinoico 13-*cis*, todos los ácidos *trans*-retinoicos, glucocorticoides y glitazonas.

5 **[0137]** En algunos modos de realización del uso inventivo, el dispositivo implantable se selecciona de entre stents, injertos, injertos de stent, catéteres, conductores y clips, derivaciones, dispositivos de cierre, válvulas, partículas, micropartículas, nanopartículas, geles y emulsiones. En un modo de realización particular, el dispositivo es un stent.

10 **[0138]** En ciertos modos de realización del uso inventivo, el al menos un agente bioactivo está integrado en microporos o nanoporos sobre y/o en una parte del dispositivo implantable o todo el dispositivo. En un modo de realización, los microporos o nanoporos están presentes en un material metálico una aleación que forma el dispositivo. En un modo de realización, los microporos o nanoporos están presentes en un material polimérico que forma el dispositivo.

**[0139]** En otros modos de realización del uso inventivo, el material que comprende el al menos un agente bioactivo es un revestimiento dispuesto a lo largo de al menos una parte del dispositivo implantable. En un modo de realización particular, el dispositivo revestido implantable es un stent.

15 **[0140]** En un modo de realización específico del uso inventivo, el dispositivo implantable se utiliza en el tratamiento o la prevención de la aterosclerosis, trombosis, reestenosis o placa vulnerable.

#### Ejemplos

20 **[0141]** Los ejemplos publicados abajo se muestran con el único propósito de ilustrar modos de realización adicionales de la presente invención y no pretenden limitar la invención de ningún modo. Los ejemplos siguientes se dan para ayudar en el entendimiento de la invención, pero debe entenderse que la invención no está limitada a los materiales o procedimientos particulares de los ejemplos.

#### Ejemplo 1

25 **[0142]** Una solución de polímero que contiene entre un 0,1 % en masa y aproximadamente un 15% en masa (p.ej., aproximadamente un 2,0 % en masa) de un copolímero de etileno/alcohol vinílico (E/VAL) y el equilibrio, solvente N,N-dimetilacetamida (DMAC), puede prepararse. La solución puede aplicarse sobre un stent para formar una capa base. Para aplicar la capa base, puede utilizarse un aparato pulverizador, como una boquilla pulverizadora EFD 780S con un sistema de control VALVEMATE 7040 (fabricado por EFD, Inc. de East Providence, Rhode Island). La boquilla pulverizadora EFD 780S es un atomizador de mezclado externo asistido por aire. La composición se atomiza con aire y se aplica sobre las superficies del stent. Durante el proceso de aplicar la composición, el stent puede girar opcionalmente sobre su eje longitudinal, a una velocidad de 50 a 150 rpm. El stent también puede moverse de manera lineal a lo largo del mismo eje durante la aplicación.

35 **[0143]** La solución EVAL puede aplicarse sobre un stent TETRA de 13 mm (comercializado por Abbott Vascular Corp.) en una serie de pases de 10 segundos, para depositar, p.ej., 10 mg de revestimiento por pase de pulverización. En lugar del stent TETRA de 12 mm, otro stent adecuado puede utilizarse, p.ej., un stent VISION de 12 mm (también comercializado por Abbott Vascular Corp.). Entre los pases de pulverización, el stent puede secarse durante aproximadamente 10 segundos utilizando el aire que fluye a una temperatura de aproximadamente 60 °C. Cinco pases de pulverizador pueden aplicarse, seguidos por el horneado de la capa base a aproximadamente 140 °C durante una hora. Como resultado, una capa base puede formarse con un contenido en sólidos de aproximadamente 50 mg. "Sólidos" significa la cantidad de residuo seco depositado sobre el stent después de que todos los compuestos orgánicos volátiles (p.ej., el solvente) se hayan eliminado.

**[0144]** Una formulación que contiene medicamento puede prepararse comprendiendo:

(a) entre un 0,1% en masa y un 15% en masa (p.ej. aproximadamente 2,0 % en masa) de EVAL;

(b) entre un 0,1% en masa y un 2% en masa (p.ej., aproximadamente 1,0% en masa) de un agente bioactivo; y

45 (c) el equilibrio, una mezcla de solvente de DMAC y pentano, la mezcla de solvente conteniendo aproximadamente un 80 % en masa de DMAC y aproximadamente un 20 % en masa de pentano.

50 **[0145]** De una manera idéntica a la aplicación de la capa base, pueden realizarse cinco pases de pulverizador, seguidos por el horneado de la capa de medicamento-polímero aproximadamente a 50°C durante aproximadamente 2 horas, para formar la capa de medicamento-polímero con un contenido en sólidos entre 30mg y 750mg (p.ej., aproximadamente 90 mg) y un contenido de medicamento entre 10 mg y 250 mg (p.ej.,

aproximadamente 30 mg).

[0146] Finalmente, puede prepararse una composición de capa superior para controlar la velocidad de liberación de medicamento, comprendiendo entre un 0,1% en masa y un 15% en masa (p.ej., aproximadamente 2,0% en masa) de poli(n-butil metacrilato) (PBMA) y el equilibrio un sistema de solvente, p.ej., un sistema de solvente incluyendo 10:50:40 (masa) de mezcla de acetona, FLUX REMOVER AMS de Techspray y xileno. De una manera idéntica a la aplicación de la capa de base y la capa de medicamento-polímero, un número de pases de pulverizador se realizan seguidos por un horneado final aproximadamente a 50°C durante aproximadamente 2 horas. Como resultado, puede formarse la membrana de capa superior, la membrana con un contenido en sólidos de entre 30 mg y 350 mg (p.ej., aproximadamente 50 mg).

10 Ejemplo 2

[0147] Un stent se revistió según se ha descrito en el Ejemplo 1, donde se utilizó estradiol. El stent revestido se estudió para la liberación de medicamento. El stent se sumergió durante 24 horas en suero bovino. Se extrajo estradiol y la cantidad de estradiol administrada después de 24 horas se midió mediante HPLC. Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 3 abajo.

15 Tabla 3. El estudio de liberación de medicamento de revestimientos de stent con membranas de capa superior PBMA (capa de medicamento-polímero basada en EVAL, medicamento estradiol)

Núm.	Sólidos en membrana de capa superior (mg)	Medicamento cargado en la capa de medicamento-polímero (mg)	Porcentaje de medicamento administrado en 24 Horas
1	30	240	15,0
2	50	240	13,0
3	100	240	11,0
4	160	240	4,3
5	300	170	1,5

[0148] Además, se condujo un estudio cinético del perfil de liberación de medicamento. El stent obtuvo una cantidad total de sólidos de la membrana de capa superior de aproximadamente 160 mg y una cantidad total de estradiol en la capa de medicamento-polímero de aproximadamente 30 mg. El stent se sumergió en una solución salina fosfatada con un 1% en masa de sulfato dodecil de sodio. Se tomó una muestra de la solución cada 20 minutos y se analizó mediante HPLC por la cantidad de estradiol administrada.

[0149] Tres stents revestidos diferentes tuvieron perfiles de liberación de medicamento reproducible. Después de 10 días, aproximadamente un 50% en masa de estradiol se administró en un perfil casi perfectamente lineal, indicando un tipo de liberación de orden cero de una capa superior controlada. Específicamente, aproximadamente un 13% en masa de estradiol se administró después de 2 días, un 21% después de 4 días, un 29% después de 6 días, un 35% después de 8 días y un 46% después de 10 días. El pequeño brote en las primeras 24 horas es debido a la saturación de la capa superior con estradiol. Una vez que se estableció un estado estable, la velocidad de liberación permaneció constante durante 240 horas. El coeficiente de correlación lineal entre 24 y 240 horas fue 0,997.

Ejemplo 3

[0150] Se aplicó una capa de medicamento-polímero comprendiendo estradiol 17-β sobre un stent de la siguiente manera. Una primera composición se preparó mezclando los siguientes componentes:

- (a) aproximadamente un 2,0 % en masa de EVAL; y
- (b) el equilibrio, una mezcla de solventes, DMAC y etanol en una proporción de DMAC y etanol de aproximadamente 70:30 en masa.

[0151] La primera composición se aplicó mediante pulverizado sobre la superficie de un stent TETRA de 13 mm sin revestir (comercializado por Abbott Vascular Corp.) y se secó para formar una capa base. Se utilizó un revestimiento pulverizado con una válvula de pulverizado EFD 7803 con una boquilla de abanico de 0,014 pulgadas (0.035 cm) con un sistema de control VALVEMATE 7040 (fabricado por EFD Inc. de East Providence,

Rhode Island). La boquilla de abanico se mantuvo aproximadamente a 60°C con una presión de alimentación de aproximadamente 0,2 atm (aproximadamente 3 psi) y una presión de atomización de aproximadamente 1,35 atm (aproximadamente 20 psi). Un promedio de aproximadamente 19 microgramos (mg) por pase de revestimiento se aplicó y un promedio total de aproximadamente 62 mg del revestimiento húmedo se aplicó.

- 5 **[0152]** La capa base se horneó aproximadamente a 140°C durante aproximadamente una hora, produciendo una capa con un promedio de cantidad total en sólidos de aproximadamente 61 mg, correspondiendo con un grosor promedio sobre el stent de 0,65 mm. "Sólidos" se refiere a la cantidad de residuo seco depositado sobre el stent después de que todos los compuestos orgánicos volátiles (p.ej., el solvente) hayan sido extraídos.

**[0153]** Se preparó una segunda composición mediante la mezcla de los siguientes componentes:

- 10 (a) aproximadamente un 2,0 % en masa de EVAL;  
 (b) aproximadamente un 0,7 % en masa de estradiol 17-β; y  
 (c) el equilibrio, una mezcla de solventes, DMAC y etanol, en una proporción de DMAC y etanol de aproximadamente 70:30 en masa.

- 15 **[0154]** La segunda composición se aplicó sobre la capa base secada para formar una capa de medicamento-polímero utilizando la misma técnica de pulverización y equipamiento utilizado para la capa base. Se aplicó aproximadamente 497 mg del revestimiento húmedo, seguido por su secado aproximadamente a 50 °C durante aproximadamente 2 horas. La cantidad total en sólidos de la capa medicamento-polímero era de aproximadamente 494 mg, correspondiendo con un grosor promedio sobre el stent de aproximadamente 5,3 mm.

- 20 **[0155]** Se preparó una tercera composición de capa superior mezclando los siguientes componentes:

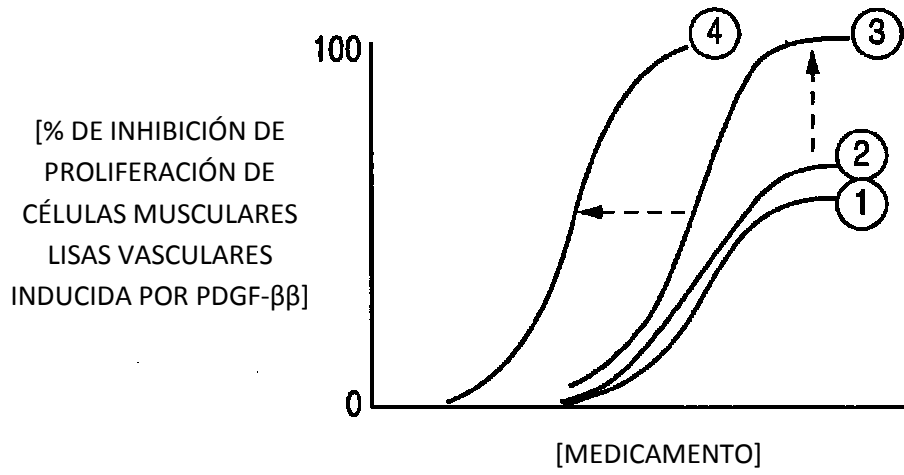
- (a) aproximadamente 1,2 g de una solución de 10% en masa de KYNAR-FLEX 2800 en acetona;  
 (b) aproximadamente 1,89 g de acetona adicional;  
 (c) aproximadamente 5,94 g de ciclohexanona; y  
 (d) aproximadamente 2,97 g de AMS FLUX REMOVER.

- 25 **[0156]** La composición de capa superior se aplicó mediante el pulverizado utilizando una válvula de pulverizador EFD 7803 con una boquilla de abanico de 0,014 pulgadas (0.035 cm) para formar una capa superior, seguido por su secado. La boquilla de abanico estaba a temperatura ambiente con una presión de alimentación de aproximadamente 0,2 atm (3 psi) y una presión de atomización de aproximadamente 1 atm (aproximadamente 15 psi). La temperatura de secado fue una temperatura ambiente con una presión de aire de secado de aproximadamente 2,7 atm (40 psi). Un promedio de aproximadamente 5 mg por pase de revestimiento se aplicó y un promedio total de aproximadamente 60 mg de revestimiento húmedo se aplicó. La capa superior se horneó aproximadamente a 50 °C durante dos horas, produciendo una cantidad total de sólidos de aproximadamente 55 mg, correspondiendo con un grosor de aproximadamente 0,38 mm.

- 35 **[0157]** Tres stent revestidos de acuerdo con este ejemplo se analizaron para probar su velocidad de liberación de medicamento. Los stents se sumergieron en recipientes agitadores individuales conteniendo una solución salina fosfatada que incluía aproximadamente 1% en masa de sulfato dodecil de sodio. La solución amortiguadora obtuvo un pH de aproximadamente 7,4 termostataado a 37 °C. La cantidad de estradiol 17-β liberado se determinó a intervalos medidos de tiempo por HPLC. Los tres stents presentaron velocidades de liberación de medicamento similares. Hubo un pequeño brote inicial de estradiol 17-β durante las primeras 20 horas,  
 40 después de lo cual la velocidad de liberación se volvió aproximadamente lineal. Específicamente, aproximadamente se liberó un 18% de estradiol 17-β después de 10 horas, un 25% después de 20 horas, un 30% después de 30 horas, un 35% después de 40 horas, un 40% después de 50 horas, un 43% después de 60 horas y un 45% después de 70 horas.

**Reivindicaciones**

- 5 1. Un dispositivo implantable comprendiendo al menos un agente biológicamente activo seleccionado del grupo constituido por ligandos PPAR, agonistas PPAR y antagonistas PPAR para usar en el tratamiento o prevención de una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en aterosclerosis, trombosis, reestenosis, hemorragia, disección vascular, perforación vascular, aneurisma vascular, placa vulnerable, oclusión total crónica, agujero oval patente, claudicación, proliferación anastomótica para venas e injertos artificiales, anastomosis arteriovenosas, obstrucción de conducto biliar, obstrucción del uréter y obstrucción tumoral, donde el agente biológicamente activo afecta a la expresión o la transcripción genética local en la posición de implantación y donde los ligandos PPAR, los agonistas PPAR y/o los antagonistas PPAR se seleccionan del grupo que consiste en troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona.
- 10 2. El dispositivo implantable de la reivindicación 1, donde la afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, trombosis, reestenosis y placa vulnerable.
- 15 3. El dispositivo implantable de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 2, donde el agente biológicamente activo está incorporado a microporos o nanoporos sobre y/o en el dispositivo implantable.
- 20 4. El dispositivo implantable de la reivindicación 1, donde la liberación del agente biológicamente activo desde el dispositivo implantable tiene un perfil de liberación que es un perfil o una combinación de perfil de liberación de impulso, de brote y prolongada.
- 25 5. El dispositivo implantable de la reivindicación 4, donde el perfil de liberación prolongada se elige del grupo que consiste en la liberación hasta 3 meses, hasta 6 meses o hasta 24 meses.
- 30 6. El dispositivo implantable de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5 donde el dispositivo implantable se selecciona del grupo que consiste en un stent, un injerto, un stent-injerto, un catéter, un conductor y electrodo, un clip, un shunt, un dispositivo de cierre, una válvula, una partícula, una micropartícula, una nanopartícula, un gel y una emulsión.
- 35 7. El dispositivo implantable de la reivindicación 6, donde el dispositivo implantable es un stent.
- 35 8. Un dispositivo implantable que comprende al menos un agente biológicamente activo seleccionado del grupo que consiste en ligandos PPAR, agonistas PPAR y antagonistas PPAR, donde el dispositivo es un stent, un injerto, un stent-injerto, un catéter, un conductor y electrodo, un clip, un shunt, un dispositivo de cierre, una válvula, una partícula, una micropartícula, una nanopartícula, un gel y una emulsión y donde el ligando PPAR, los agonistas PPAR y/o el antagonista PPAR se seleccionan del grupo que consiste en troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona.
- 40 9. El dispositivo implantable de la reivindicación 8, donde el dispositivo implantable es un stent.



**FIG. 1**