

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 389**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 38/55 (2006.01)
A61K 38/34 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2004 E 10075581 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2380586**

54 Título: **Oligopéptidos R-Lys-X como material de revestimiento para productos médicos**

30 Prioridad:

07.10.2003 US 680035

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

27.10.2015

73 Titular/es:

HEMOTEQ AG (100.0%)
Adenauerstrasse 15
52146 Würselen, DE

72 Inventor/es:

HOFFMANN, ERIKA;
HOFFMANN, MICHAEL y
HORRES, ROLAND

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 549 389 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).

Oligopéptidos R-Lys-X como material de revestimiento para productos médicos**Descripción****5 Campo de la invención**

10 **[0001]** La presente invención se refiere a un compuesto farmacéutico (o composición farmacéutica) que comprende lo siguiente: un compuesto cuya fórmula general es R-Lys-X, métodos para revestir productos médicos utilizando los mencionados compuestos cuya fórmula general es R-Lys-X, y productos médicos revestidos con los mencionados compuestos cuya fórmula general es R-Lys-X.

Antecedentes de la invención

15 **[0002]** En relación con las operaciones coronarias y, especialmente, con la angioplastia transluminal coronaria percutánea (ATCP), se ha demostrado que este tipo de terapia no quirúrgica está limitada por una tasa de reestenosis (o estenosis recurrente) de hasta un 35%. Varias investigaciones demuestran que la angiografía con balón y la implantación de stents o endoprótesis causan lesiones y el desgarro de las placas y las paredes vasculares, lo que provoca hiperplasia neointimal y la proliferación de células de músculos blandos.

20 **[0003]** Las mencionadas células de músculos blandos crean una matriz extracelular en la íntima recién formada. Además, las lesiones provocan inflamaciones locales y la migración de linfocitos, macrófagos y monocitos hacia la íntima (o túnica íntima) recién formada. Esta proliferación neointimal provoca reestenosis y, por ello, se necesitan procedimientos que reduzcan el riesgo de dicha reestenosis controlando la proliferación y disminuyendo los procesos inflamatorios.

25 **[0004]** El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos y composiciones o fórmulas farmacéuticas para la reducción de la reestenosis, revestimientos de productos médicos (o productos sanitarios) que reducen el riesgo de reestenosis y procedimientos para fabricar los mencionados productos médicos con revestimiento.

30 **[0005]** Las reivindicaciones independientes aclararán por completo estos objetivos. Otras realizaciones ventajosas de la presente invención se harán evidentes gracias a las reivindicaciones dependientes, la descripción y los ejemplos.

Descripción de la invención

35 **[0006]** La presente invención está relacionada con el uso de al menos un compuesto perteneciente a la fórmula general R-Lys-X, en la que X representa un oligopéptido seleccionado de un grupo que comprende Pro-Thr, Pro-Ala, Pro-Arg, Pro-Asn, Pro-Asp, Pro-Cys, Pro-Glu, Pro-Gln, Pro-Gly, Pro-His, Pro-Ile, Pro-Leu, Pro-Lys, Pro-Met, Pro-Phe, Pro-Pro, Pro-Ser, Pro-Trp, Pro-Thr-Thr, Pro-Thr-Val, Pro-Thr-Ala, Pro-Thr-Arg, Pro-Thr-Asn, Pro-Thr-Asp, Pro-Thr-Cys, Pro-Thr-Glu, Pro-Thr-Gln, Pro-Thr-Gly, Pro-Thr-His, Pro-Thr-Ile, Pro-Thr-Leu, Pro-Thr-Lys, Pro-Thr-Met, Pro-Thr-Phe, Pro-Thr-Pro, Pro-Thr-Ser y Pro-Thr-Trp; y en la que R representa un péptido que comprende el tetrapéptido His-Phe-Arg-Trp y/o en la que R representa un péptido que comprende el tripéptido Phe-Arg-Trp y/o en la que R representa un péptido que comprende el tripéptido His-Phe-Arg para la preparación de una composición farmacéutica. La presente invención también está relacionada con el uso de al menos uno de los compuestos de la mencionada fórmula general R-Lys-X o la mencionada composición farmacéutica para revestir superficies de productos médicos y, especialmente, de stents. Además, la presente invención está relacionada con productos médicos que se revisten utilizando los procedimientos de revestimiento de la invención y, especialmente, con stents revestidos mediante los procedimientos de la invención.

50 **[0007]** Las caspasas son proteasas ampliamente conservadas y se cree que son efectores esenciales de la apoptosis.

55 **[0008]** Se conoce una amplia variedad de caspasas. Los ejemplos más conocidos son los inhibidores peptídicos de las caspasas como la benciloxycarbonil-Val-Ala-Asp-fluorometil cetona o la Ile-Glu-Thr-Asp-fluorometil cetona.

[0009] Las abreviaturas utilizadas para los grupos protectores incluyen: Z- (o z-), para I benciloxycarbonilo; BOC (o boc), para t-butiloxycarbonilo; Bzl, para bencilo; Fmoc, para 9-fluoreniloxycarbonilo; Ac, para acetilo; FMK (o fmk), para fluorometil cetona; CMK (o cmk), para clorometil cetona.

60 **[0010]** Los inhibidores de caspasas se pueden adquirir a Enzyme Systems (Livermore, California, EEUU).

65 **[0011]** Los inhibidores de caspasas previamente mencionados pueden usarse para preparar un compuesto o composición farmacéutica. Además, dicha composición farmacéutica puede usarse para revestir productos médicos como corazones artificiales, partes de un corazón, pulmones, arterias, venas, aortas, válvulas cardíacas, venas de cadáveres, válvulas, recipientes, bolsas, botes, agujas, catéteres y otras partes o piezas. Especialmente, piezas artificiales para el sistema cardiovascular y la circulación extracorpórea; implantes quirúrgicos como stents o

catéteres y dispositivos para el análisis como tubos de ensayo, placas tituladoras, placas microtituladoras, placas de pozos, chips de análisis o material para cromatografía como geles, geles de sílice, columnas, alúmina, geles de sefarosa y similares. Son preferibles los stents revestidos con una mezcla de revestimiento como la composición farmacéutica anteriormente mencionada.

5 **[0012]** De los grupos protectores, son preferibles, sobre todo, los siguientes: benciloxicarbonilo, fluorometil cetona, clorometil cetona y t-butoxicarbonilo.

10 **[0013]** También es preferible que al menos un aminoácido de los inhibidores de caspasa anteriormente mencionados tenga una configuración D, especialmente si un aminoácido de Tyr-Val-Ala-Asp tiene una configuración D.

15 **[0014]** Los neuropéptidos como los péptidos de la proopiomelanocortina (POMC), especialmente las hormonas estimulantes de melanocitos (MSH) alfa-, beta- y gamma-, y más específicamente la alfa-MSH y la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH) y los tripéptidos (KPV) relacionados con éstas, son conocidos por tener efectos antiinflamatorios y efectos inmunosupresores sobre las células endoteliales (según un extenso programa de investigación médica para la 'Eli and Edythe L. Broad Foundation'; Kucharzik, 2003). Estas propiedades residen en el extremo C-terminal del tridecapéptido alfa-MSH y los KPVs, el cual consta de tres aminoácidos Lys-Pro-Val (Catania y Lipton, *Endocrin. Rev.* 1993, 14, 564-578; Bhardvaj et al., *J. Immunol.* 1996, 156, 2517-2521). Estructuralmente, la MSH está relacionada con la ACTH y se produce de manera biológica a partir del precursor POMC. Los dos tipos diferentes de MSH, α -MSH y β -MSH, tienen los primeros 13 aminoácidos en común con la ACTH. La Plasmalipotropina (LPH) y los péptidos análogos a la Cardiotropina (CLIP; Cardiotropinlike peptide, en inglés) también se producen a partir del precursor POMC y se cree que tienen efectos positivos (*Clin. Endocrin. & Metabol.* 2001, 86(7); 2997-3000).

25 **[0015]** Así, otro aspecto de la presente divulgación está relacionado con el uso de compuestos derivados de la familia de los péptidos POMC, de la alfa-, beta- o gamma-MSH, la ACTH, la LPH o los CLIP, o de derivados protegidos, acilados o acetilados de los mencionados compuestos, tal y como se reivindica en la reivindicación 1, dedicada al revestimiento de las superficies de un producto médico.

30 **[0016]** Algunos inhibidores de caspasa pueden representarse mediante la fórmula R-Lys-X, en la que X representa un oligopéptido seleccionado del grupo que comprende: Pro-Thr, Pro-Ala, Pro-Arg, Pro-Asn, Pro-Asp, Pro-Cys, Pro-Glu, Pro-Gln, Pro-Gly, Pro-His, Pro-Ile, Pro-Leu, Pro-Lys, Pro-Met, Pro-Phe, Pro-Pro, Pro-Ser, Pro-Trp, Pro-Thr-Thr, Pro-Thr-Val, Pro-Thr-Ala, Pro-Thr-Arg, Pro-Thr-Asn, Pro-Thr-Asp, Pro-Thr-Cys, Pro-Thr-Glu, Pro-Thr-Gln, Pro-Thr-Gly, Pro-Thr-His, Pro-Thr-Ile, Pro-Thr-Leu, Pro-Thr-Lys, Pro-Thr-Met, Pro-Thr-Phe, Pro-Thr-Pro, Pro-Thr-Ser y Pro-Thr-Trp, y en el que R representa un péptido que consta del tetrapéptido His-Phe-Arg-Trp y/o en el que R representa un péptido que consta del tripéptido Phe-Arg-Trp y/o en el que R representa un péptido que consta del tripéptido His-Phe-Arg. De manera sorprendente, se descubrió que tanto los inhibidores de caspasas como los oligopéptidos y los péptidos de la mencionada fórmula R-Lys-X son válidos para resolver el problema que atañe a la presente invención. Los mencionados compuestos, incluyendo los inhibidores de caspasa -que también se pueden usar para preparar la composición farmacéutica y para el revestimiento de la superficie de productos médicos-, se representan mediante la fórmula general R-Lys-X, en la que X representa un oligopéptido seleccionado del grupo que comprende: Pro-Thr, Pro-Ala, Pro-Arg, Pro-Asn, Pro-Asp, Pro-Cys, Pro-Glu, Pro-Gln, Pro-Gly, Pro-His, Pro-Ile, Pro-Leu, Pro-Lys, Pro-Met, Pro-Phe, Pro-Pro, Pro-Ser, Pro-Trp, Pro-Thr-Thr, Pro-Thr-Val, Pro-Thr-Ala, Pro-Thr-Arg, Pro-Thr-Asn, Pro-Thr-Asp, Pro-Thr-Cys, Pro-Thr-Glu, Pro-Thr-Gln, Pro-Thr-Gly, Pro-Thr-His, Pro-Thr-Ile, Pro-Thr-Leu, Pro-Thr-Lys, Pro-Thr-Met, Pro-Thr-Phe, Pro-Thr-Pro, Pro-Thr-Ser y Pro-Thr-Trp, y en el que R representa un péptido que consta del tetrapéptido His-Phe-Arg-Trp y/o en el que R representa un péptido que consta del tripéptido Phe-Arg-Trp y/o en el que R representa un péptido que consta del tripéptido His-Phe-Arg. Los compuestos de la fórmula general R-Lys-X también pueden considerarse inhibidores de caspasa. Por consiguiente, tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'inhibidores de caspasa' hará referencia a los inhibidores de caspasa conocidos por la literatura en este ámbito y también a los compuestos de la fórmula R-Lys-X.

55 **[0017]** Preferentemente, R representa un péptido que tiene entre 3 y 50 aminoácidos; más preferentemente, R representa un péptido que tiene entre 5 y 35 aminoácidos; aún más preferentemente, R representa un péptido que tiene entre 6 y 20 aminoácidos; aún más preferentemente, R representa un péptido que tiene entre 7 y 15 aminoácidos; aún más preferentemente, R representa un péptido que tiene entre 8 y 12 aminoácidos; y, con la mayor preferencia, R representa un péptido que tiene entre 9 y 11 aminoácidos. También con la mayor preferencia, R es un péptido de 10 aminoácidos.

60 **[0018]** Además, R representa un péptido que comprende el tetrapéptido His-Phe-Arg-Trp o los tripéptidos Phe-Arg-Trp o His-Phe-Arg.

65 **[0019]** Otras realizaciones preferidas comprenden compuestos de la fórmula general R-Lys-X en los que al menos uno de los aminoácidos de los residuos R y/o X tiene una configuración D. Se prefieren los compuestos en los que X está compuesto de L-aminoácidos y R contiene al menos un D-aminoácido. Otra realización más preferible de la presente invención comprende compuestos de la fórmula general R-Lys-X en los que todos los aminoácidos del

residuo X tienen una configuración L y todos los aminoácidos del residuo R tienen una configuración D. En todas las realizaciones mencionadas, también es una ventaja que el aminoácido -Lys- de R-Lys-X tenga configuración L.

5 **[0020]** De acuerdo con la nomenclatura de los péptidos, R es el residuo conectado con el extremo N-terminal del péptido y X es el residuo unido al extremo C-terminal del aminoácido -Lys- de R-Lys-X.

10 **[0021]** Ambos extremos, tanto el extremo C-terminal como el extremo N-terminal del compuesto con la fórmula general R-Lys-X, pueden protegerse con grupos protectores aminos o carboxilos comunes como los grupos acilos. Los grupos protectores aminos preferibles son los grupos acilos como formil, acetil, propionil y, preferiblemente, el grupo acetilo. Los grupos protectores preferidos para los ácidos carboxílicos son los grupos monoalquilamino, dialquilamino y alcoxi, las fluorometil cetonas y las clorometil cetonas. Estos grupos protectores pueden estar presentes en el extremo C-terminal o en el extremo N-terminal; en ambos extremos o en ninguno de ellos.

15 **[0022]** La presente invención comprende compuestos de la fórmula general R-Lys-X en los que X representa un oligopéptido seleccionado del siguiente grupo: Pro-Thr, Pro-Val, Pro-Ala, Pro-Arg, Pro-Asn, Pro-Asp, Pro-Cys, Pro-Glu, Pro-Gln, Pro-Gly, Pro-His, Pro-Ile, Pro-Leu, Pro-Lys, Pro-Met, Pro-Phe, Pro-Pro, Pro-Ser, Pro-Trp, Pro-Thr-Thr, Pro-Thr-Val, Pro-Thr-Ala, Pro-Thr-Arg, Pro-Thr-Asn, Pro-Thr-Asp, Pro-Thr-Cys, Pro-Thr-Glu, Pro-Thr-Gln, Pro-Thr-Gly, Pro-Thr-His, Pro-Thr-Ile, Pro-Thr-Leu, Pro-Thr-Lys, Pro-Thr-Met, Pro-Thr-Phe, Pro-Thr-Pro, Pro-Thr-Ser y Pro-Thr-Trp. Los susodichos dipéptidos, tripéptidos y Pro también pueden protegerse con uno de los grupos protectores para ácidos carboxílicos anteriormente mencionados, especialmente fluorometil cetonas y clorometil cetonas.

20 **[0023]** Adicionalmente, se prefieren los siguientes compuestos:

25 R"-His-Phe-Arg-Trp-R'-Lys-X,

R"-His-Phe-Arg-Trp-R'-Lys-Pro-Thr-X',

R"-Phe-Arg-Trp-R'-Lys-X,

30 R"-Phe-Arg-Trp-R'-Lys-Pro-Thr-X',

R"-His-Phe-Arg-R'-Lys-X,

35 y R"-His-Phe-Arg-R'-Lys-Pro-Thr-X',

en los que X' representa un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo monoalquilo o dialquilamino, un grupo alcoxi; y en los que R' representa un oligopéptido de entre 1 y 10 aminoácidos y R" se selecciona de un grupo que comprende hidrógeno, grupo acilo, grupo acetilo, un aminoácido o un péptido con entre 1 y 60 aminoácidos.

40 **[0024]** Más preferentemente, X' representa un grupo aminoácido con C-terminal protegido o desprotegido. Además, es preferible que X' tenga una configuración L.

45 **[0025]** De manera más preferente, R' se selecciona de un grupo que comprende secuencias de entre 1 y 5 oligopéptidos; más preferentemente de entre 1 y 3; y, con la mayor preferencia, de uno o dos residuos aminoácidos. Además, es preferible que los aminoácidos de R' tengan una configuración L.

50 **[0026]** Además, son útiles como R" residual (o residuo R") los péptidos con N-terminal protegido o desprotegido compuestos de 1 – 40 aminoácidos; preferiblemente, de 2 – 30; más preferiblemente, de 3 – 20; más preferiblemente, de 3 – 13; más preferiblemente, de 4 – 7; y con la mayor preferencia de 5 – 6 aminoácidos. Además, supone una ventaja que al menos uno de los aminoácidos del R" residual tenga una configuración D. Es más ventajoso que el 10% de los aminoácidos de R" tengan una configuración D; más ventajoso aún que la tengan el 50%, y lo más ventajoso es que la tengan más del 90%.

55 **[0027]** Los compuestos con la fórmula Lys-X, en los que X representa un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcoxi, Prolina o Pro-Thr, son conocidos por tener propiedades antiinflamatorias (WO 02/064131) y son aptos para revestir con compuestos los dispositivos médicos. Las derivatizaciones en las cadenas laterales de Lisina o Treonina también son posibles sin que ello suponga perder el carácter terapéutico; extender las cadenas abarcando la longitud de la alfa-MSH (y más) da lugar a una amplia variedad de derivados.

60 **[0028]** Otro aspecto de la presente invención está relacionado con procedimientos para revestir productos médicos. Dichos procedimientos constan de estos pasos:

a) preparar una superficie de un producto médico,

65 b) revestir dicha superficie con un compuesto de revestimiento que contenga al menos un compuesto de la fórmula R-Lys-X donde X representa un oligopéptido seleccionado de un grupo que comprende: Pro-Thr, Pro-Ala, Pro-Arg, Pro-Asn, Pro-Asp, Pro-Cys, Pro-Glu, Pro-Gln, Pro-Gly, Pro-His, Pro-Ile, Pro-Leu, Pro-Lys, Pro-Met,

Pro-Phe, Pro-Pro, Pro-Ser, Pro-Trp, Pro-Thr-Thr, Pro-Thr-Val, Pro-Thr-Ala, Pro-Thr-Arg, Pro-Thr-Asn, Pro-Thr-Asp, Pro-Thr-Cys, Pro-Thr-Glu, Pro-Thr-Gln, Pro-Thr-Gly, Pro-Thr-His, Pro-Thr-Ile, Pro-Thr-Leu, Pro-Thr-Lys, Pro-Thr-Met, Pro-Thr-Phe, Pro-Thr-Pro, Pro-Thr-Ser y Pro-Thr-Trp, y donde R representa un péptido que comprende el tetrapéptido His-Phe-Arg-Trp y/o donde R representa un péptido que comprende el tripéptido Phe-Arg-Trp y/o donde R representa un péptido que comprende el tripéptido His-Phe-Arg.

[0029] La capa de revestimiento que contiene el inhibidor de caspasa puede aplicarse directamente sobre la superficie, generalmente una superficie sin revestir perteneciente al producto médico. También es posible colocar una primera capa de revestimiento compuesta de polímeros biodegradables o biológicamente estables, y revestir esta primera capa con una segunda capa que contenga al menos uno de los compuestos de la fórmula general R-Lys-X, donde R y X significan lo expuesto anteriormente. La primera capa de revestimiento puede contener además al menos un agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante; o puede estar entera o principalmente compuesta del mencionado agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante. Preferentemente, los agentes antiinflamatorios, antiprolíficos, antitrombóticos y/o anticoagulantes que se enumeran más abajo se usan en los procedimientos de revestimiento.

[0030] Además, supone una ventaja colocar otra capa como capa más exterior sobre o encima de la capa que contiene al menos un compuesto con la fórmula general R-Lys-X, donde R y X significan lo expuesto anteriormente. La capa o las capas que contienen un polímero biológicamente estable, un polímero biodegradable y al menos un compuesto con la fórmula general R-Lys-X pueden contener, adicionalmente, al menos un agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante.

[0031] Preferentemente, son revestimientos de una o dos capas. Las capas, preferiblemente la capa más exterior, pueden diseñarse para que puedan liberar de manera controlada los agentes (al menos uno) antiinflamatorios, antiprolíficos, antitrombóticos y/o anticoagulantes, y/o los compuestos (al menos uno) con la fórmula general R-Lys-X, donde R y X significan lo expuesto anteriormente.

[0032] También supone una ventaja que la capa situada encima o debajo de la capa que contiene al menos un compuesto con la fórmula general R-Lys-X tenga, además, al menos un agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante, o que dicha capa esté entera o principalmente compuesta del mencionado agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante. Por consiguiente, son preferibles dos realizaciones: a) una primera capa que esté entera o principalmente compuesta de al menos un agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante, preferiblemente Taxol® (Paclitaxel); o una primera capa que esté compuesta principalmente de un polímero bioestable o biodegradable, seleccionado preferiblemente del grupo que se menciona más abajo -esta capa está compuesta de al menos un agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante, preferiblemente Taxol® (Paclitaxel)-, y una segunda capa colocada sobre la citada primera capa y que contenga el mencionado compuesto con la fórmula general R-Lys-X; o b) realizaciones en las que la primera y la segunda capa se intercambian. Así, es posible que una capa esté compuesta o contenga principalmente al menos uno de los agentes antiinflamatorios, antiprolíficos, antitrombóticos y/o anticoagulantes previamente mencionados. También es posible que este agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante esté incorporado en al menos una capa que contenga el polímero bioestable o biodegradable y/o al menos un compuesto con la fórmula general R-Lys-X, donde R y X significan lo expuesto anteriormente. Además, es posible que haya diferentes agentes antiinflamatorios, antiprolíficos, antitrombóticos y/o anticoagulantes en diferentes capas o que el mismo agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante esté en diferentes capas. Los anteriormente mencionados compuestos con la fórmula general R-Lys-X pueden liberarse desde diferentes capas con diferentes ritmos de liberación o desde la misma capa con diferentes ritmos de liberación. Los ritmos de liberación se ajustan y se controlan dependiendo de las propiedades del polímero (o polímeros) utilizado(s).

[0033] Otra de las realizaciones preferentes incluye una capa que sólo se compone de al menos un agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante, y de al menos un compuesto con la fórmula general R-Lys-X, donde R y X significan lo expuesto anteriormente. Dichas realizaciones tienen, preferiblemente, una o dos capas. Las realizaciones con dos capas tienen un polímero bioestable y/o biodegradable debajo o encima de la capa ya mencionada que sólo se compone de al menos un agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante, y de al menos un compuesto con la fórmula general R-Lys-X.

[0034] El término 'polímero bioestable y/o biodegradable' puede significar dos cosas: un compuesto de al menos un polímero bioestable y al menos un polímero biodegradable, o al menos un polímero en bloque compuesto de secuencias que son bioestables y de secuencias que son biodegradables.

[0035] El término 'principalmente' significa al menos un 85%; preferentemente, al menos un 90%; más preferentemente, más del 95%; más preferentemente, al menos un 98%; y, con la mayor preferencia, más del 99%.

[0036] La capa que contiene el mencionado inhibidor de caspasa y/o el mencionado compuesto con la fórmula general R-Lys-X y/o el mencionado agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante puede colocarse directamente sobre la superficie (normalmente, no hemocompatible) del producto médico, o sobre una

primera capa aplicada sobre la superficie del producto médico. También puede formarse otra capa encima de la capa que contiene el mencionado compuesto con la fórmula general R-Lys-X y/o el mencionado agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante.

5 **[0037]** La capa más exterior previamente mencionada está compuesta preferiblemente de polímeros biológicamente estables y/o de polímeros biodegradables y, más preferentemente, está compuesta principalmente de polímeros biológicamente estables y/o polímeros biodegradables. Además, esta capa más exterior puede contener otro agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante que puede ser idéntico o diferente con respecto al agente utilizado en la capa que está debajo de la capa más exterior ya mencionada. Otra realización preferible
10 contiene un agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante únicamente en la capa más exterior.

[0038] La superficie del producto médico (o producto sanitario) puede estar compuesta de metales, como acero inoxidable o titanio, cromo, tungsteno, vanadio, oro, cobre, nitinol, molibdeno, aleaciones, cerámicas, minerales, materiales de silicato como el cristal, materiales naturales como tejido, células, biopolímeros, polímeros sintéticos o plásticos como Teflón® (tetrafluoroetileno), PVC (policloruro de vinilo), tereftalatos de polietileno, polietileno, polipropileno, poliamidas, poliuretanos, policarbonatos, polisulfonas, poliarilsulfonas, polietersulfonas, polisulfonas modificadas, poliarilsulfonas modificadas, polietersulfonas modificadas, polisulfonas hidrofilizadas, polisulfonas hidrofobizadas, etercetonas de poliéter, siliconas, poliestireno, metacrilatos de polimetilo, fluoruros de polivinilideno y combinaciones o copolímeros de los plásticos y polímeros sintéticos previamente mencionados.

[0039] Como polímeros bioestables pueden utilizarse ácido poliacrílico, poliacrilatos, polimetilmetacrilatos, polibutylmetacrilatos, poliacrilamidas, poliacrilonitrilos, poliamidas, amidas de poliéter, aminas de polietileno, poliimididas, policarbonatos, policarboureтанos, polivinilicetonas, hálidos de polivinilo, hálidos de polivinilideno, éter de polivinilo, polivinilos aromáticos, ésteres de polivinilo, pirrolidonas de polivinilo, polioximetileno, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, poliolefin-elastómeros, poliisobutileno, caucho de etileno propileno dieno o EPDM, fluorosiliconas, quitosano de carboximetilo, tereftalato de polietileno, polivalerato, celulosas de carboximetilo, celulosa, rayón, rayón triacetato, nitratos de celulosa, acetatos de celulosa, celulosas de hidroxietilo, butiratos de celulosa, acetato-butilatos de celulosa, acetato-copolímeros de etilvinilo, polisulfonas y sus homólogos modificados, resinas epoxi, resinas ABS, siliconas como polisiloxanos, hálidos de polivinilo, y copolímeros, éter de celulosa, triacetato de celulosa, quitosano y copolímeros y/o combinaciones de los polímeros previamente mencionados.

[0040] Los polímeros biodegradables pueden seleccionarse del grupo que comprende: polivalerolactona, poli-ε-decalactona, poliláctidos, poliglicólidos, copolímero de poliláctidos y poliglicólidos, poli-ε-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polihidroxibutirato, polihidrovalerato, polihidroxibutirato-co-valerato, poli(1,4-dioxan-2,3-diona), poli(1,3-dioxan-2-ona), poliparadioxanona, polianhídridos como anhídrido de ácido polimaleico, polihidroximetacrilato, fibrina, policianoacrilato, policaprolacton dimetilacrilato, ácido poli-β-maleico, policaprolacton butilacrilato, polímeros multibloque compuestos de diol de oligocaprolactona y de diol de oligodioxanona, polímeros multibloque de poliéter ester compuestos de polietilenglicol (PEG) y poli(butilentereftalato), polipivotolactona, trimetilcarbonato de ácido poliglicólico, policaprolacton-glicólico, poli(γ-etilglutamato), poli(DTH-iminocarbonatos), poli(DTE-co-DT-carbonatos), poli(bisfenol A-iminocarbonatos), poliortoésteres, trimetilcarbonatos de ácido poliglicólico, polirimetilcarbonatos, poliiminocarbonatos, poli(N-vinil)pirrolidona, alcoholes de polivinilo, amidas de poliéster, poliéster glicólico, polifosfoésteres, polifosfacenos, poli[p-carboxifenoxi]propano], ácido polihidroxipentanoico, polianhídridos, polietilénóxido-propilénóxido, poliuretanos suaves, poliuretanos con residuos de aminoácidos, ésteres de poliéter como óxido de polietileno, polialquenoxalatos, poliortoésteres y copolímeros de esta clase, carragenanos, fibrinógenos, almidón, colágenos, polímeros basados en proteínas, poliaminoácidos, poliaminoácidos sintéticos, zeína, zeína modificada, polihidroxialcanoatos, ácido de pectina, ácido actínico, fibrina y caseína modificadas y no modificadas, carboximetilsulfatos, albúmina, ácido hialurónico, heparán sulfato, heparina, sulfatos de condroitina, dextranos, β-cidodextrinas, copolímero con PEG y/o polipropilenglicol, goma arábiga, goma guar, gelatina, colágenos, colágeno-N-hidroxisuccinimida, derivados, modificaciones, copolímeros y/o combinaciones de los polímeros biodegradables previamente mencionados.

[0041] El agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante puede seleccionarse de un grupo que comprende los siguientes compuestos:

Sirolimus (Rapamicina), Everolimus, Pimecrolimus, Somatostatina, Tacrolimus, Roxitromicina, Dunaimicina, Ascomicina, Bafilomicina, Eritromicina, Midecamicina, Josamicina, Concanamicina, Claritromicina, Troleandomicina, Folimicina, Cerivastatina, Simvastatina, Lovastatina, Fluvastatina, Rosuvastatina, Atorvastatina, Pravastatina, Pitavastatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina, Etopósido, Tenipósido, Nimustina, Carmustina, Lomustina, Ciclofosfamida, 4-hidroxióxociclofosfamida, Estramustina, Melfalán, Ifosfamida, Tropolfosfamida, Clorambucilo, Bendamustina, Dacarbacina, Busulfan, Procarbacin, Treosulfan, Tremozolomida, Thiotepa, Daunorubicina, Doxorubicina, Aclarubicina, Epirubicina, Mitoxantrona, Idarubicina, Bleomicina, Mitomicina, Dactinomicina, Metotrexato, Fludarabina, Fludarabina-5'-dihidrogenofosfato, Cladribina, Mercaptopurina, Tioguanina, Citarabina, Fluorouracilo, Gemcitabina, Capecitabina, Docetaxel, Carboplatino, Cisplatino, Oxaliplatino, Amsacrina, Irinotecán, Topotecán, Hidroxicarbamida, Miltefosina,

Pentostatina, Aldesleukina, Tretinoína, Asparaginasa, Pegasparasa, Anastrozol, Exemestano, Letrozol, Formestano, Aminoglutetimida, Adriamicina, Azitromicina, Espiramicina, Cepharantin, Inhibidor de Proliferación SMC 2w (SMC-Proliferation-Inhibitor-2w), Epotilona A y B, Mitoxantrona, Azathioprin, Micofenolato mofetilo, cmyc-Antisense, b-myc-Antisense, Ácido betulínico, Camptotecina, PI-88 (sulfatado oligosacárido), Hormona estimulante de melanocitos (α -MSH), proteína C activada, IL1- β -inhibidor, Timosina α -1, ácidos fumáricos y ésteres de este tipo, Calcipotriol, Tacalcitol, Lapachol, β -Lapachon, Podofilotoxina, Betulina, 2-etilhidrazida de ácidos podofílicos, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon α -2b, Lenograstim (r-HuG-CSF), Filgrastim, Macrogol, Dacarbacina, Basiliximab, Daclizumab, Selectina (antagonista de la citocina), CETP-Inhibidor, Cadherina, inhibidor de Citocina, COX-2-inhibidor, NFkB, Angiopeptina, Ciprofloxacina, Camptotecina, Fluroblastina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas de bFGF, Probucol, Prostaglandina, 1,11-dimetoxicantín-6-ona, 1-hidroxi-11-metoxicantín-6-ona, Escopoletina, Colchicina, donantes de óxido de nitrógeno como pentaeritritiltetranitrato y Sindnoeimina, derivados de S-nitroso, Tamoxifeno, Estaurosporina, β -Estradiol, α -Estradiol, Estriol, Estrona, Etinilestradiol, Fosfestrol, Medroxiprogesterona, Cipionato de estradiol, benzoato de Estradiol, Tranilast, Kamebakaurina y otros terpenoides usados en terapias contra el cáncer, Verapamilp, inhibidores de la Tirosina quinasa (Tirphostina), Ciclosporina A, Paclitaxel y derivados como 6- α -hidroxi-Paclitaxel, Baccatin, Taxotere, oligómeros sintéticos macrocíclicos del subóxido de carbono (MCS) y sus derivados, Mofebutazona, Acemetacina, Diclofenaco, Lonazolaco, Dapsona, ácido acético de Carbamoilphenoxi, Lidocaína, Ketoprofen, Ácido mefenámico, Piroxicam, Meloxicam, cloroquinofosfato, Penicilamina, Tumstatina, Avastina, D24851, SC-58125, hidroxicloroquina, Auranofina, aurotiomalato sódico, Oxaceprol, Celecoxib, β -Sitosterina, Ademetonina, Mirtecaína, Polidocanol, Nonivamida, Levomentol, Benzocaína, Aescina, Elipticina, D-24851 (Calbiochem), Colcemida, Citocalasina A-E, Indanocina, Nocardazole, proteína S 100, Bacitracina, antagonistas de los receptores de Vitronectina, Acelastina, estimulador de Guanidilciclasa, inhibidores de metalproteína-1 y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados a virus huéspedes, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor-1 del activador de Plasminógeno, inhibidor-2 del activador de Plasminógeno, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1, antibióticos como Cefadroxilo, Cefazolina, Cefaclor, Cefotixina, Tobramicina, Gentamicina, Penicilinas como Dicloxacilina, Oxacilina, Sulfonamida, Metronidazol, antitrombóticos como Argatroban, Aspirina, Abciximab, Antitrombina sintética, Bivalirudina, Coumadin, Enoxoparina, heparina desulfatada y N-reacetilada, Activador Tisular del Plasminógeno, receptor de la membrana plaquetaria GpIIb/IIIa, anticuerpo inhibidor de factor X_a , Heparina, Hirudina, r-Hirudina, PPACK, Protamina, sal sódica de ácido 2-metilthiazolidin-2,4-dicarboxílico (Thialin-Na), Prouroquinasa, Estreptoquinasa, Warfarina, Uroquinasa, Vasodilatadores como Dipiramidol, Trepidil, Nitroprusiato, antagonistas de PDGF como Triazolopirimidina y Seramina, inhibidores de ACE como Captopril, Cilazapril, Lisinopril, Enalapril, Losartan, inhibidores de Tioproteasa, Prostaciclina, Vapiprost, Interferón ' α ', ' β ' y ' γ ', antagonistas de la Histamina, bloqueadores de Serotonina, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis como p65, NF-kB u oligonucleótidos antisentido Bcl-xL, Halofuginon, Nifedipina, Tocoferol, Vitaminas B1, B2, B6 y B12, ácido fólico, Tranilast, Molsidomina, Teepolifenol, compuestos de té verde (Epicatechingallat), Epigallocatechingallat, ácido Boswelico y sus derivados, Leflunomida, Anakinra, Etanercept, Sulfasalazina, Etopósido, Dicloxacilina, Tetraciclina, Triamcinolona, Mutamicina, Procainamida, D24851, SC-58125, ácido retinoico, Quinidina, Disopirimida, Flecainida, Propafenona, Sotalol, Amiodarona, esteroides naturales y sintéticos como Brioflilina A, Inotodiol, Maquirosida A, Galaquinosida, Mansonin, Streblosid, Hidrocortisona, Betametasona, Dexametasona, sustancias no esteroideas (NSAIDS) como Fenoprofeno, Ibuprofeno, Indometacina, Naproxen, Fenilbutazona y otros agentes antivirales como Acyclovir, Ganciclovir y Zidovudina, antimicóticos como Clotrimazol, Flucitosisina, Griseofulvina, Ketoconazol, Miconazol, Nistatina, Terbinafina, agentes antiprozoarios como Cloroquina, Mefloquina, Quinina, Terpenoides naturales como Hipocoesculina, Barringtogenol-C21-angelato, 14-Dehidroagrostistaquina, Agroskerina, Agrostistaquina, 17-Hidroxiagrostistaquina, Ovatodioldio, ácido 4,7-oxicicloanisomélico, Bacarinoideos B1, B2, B3 y B7, Tubeimosida, Bruceanol A, B y C, Bruceantinosida C, Yadanziosida N y P, Isodeoxielefantopina, Tomenfantopina A y B, Coronarina A, B, C y D, Ácido ursólico, Ácido hiptático A, Zeorina, Iso-iridogermanal, Maitenfoliol, Efusantina A, Excisanina A y B, Longikaurina B, Esculponeatina C, Kamebaunina, Leucamenina A y B, 13,18-dehidro-6- α -senecioloioxichaparrina, Taxamairina A y B, Regenilol, Triptólido, Cimarina, Apocimarina, Ácido Aristolóquico, Anopterina, Hidroxianopterina, Anemonina, Protoanemonina, Berberina, Cloruro de Queliburina, Cicutoxina, Sinococulina, Combrestatina A y B, Cudraisoflavona A, Curcumina, Dihidronitidina, Cloruro de nitidina, 12- β -hidroxipregnadien-3,20-diona, Bilobol, Ginkgol, Ácido Ginkgólico, Helenalina, Indicina, Indicina-N-óxido, Lasiocarpina, Inotodiol, Glicosida 1a, Podofilotoxina, Justicidina A y B, Larreatina, Maloterina, Malotocromanol, Isobutirilmalotocromanol, Maquirosida A, Marcantina A, Maitansina, Licoridicina, Margetina, Pancreatistatina, Liriodenina, Oxoushinsunina, Aristolactam-All, Bispartenolidina, Periplocosida A, Galaquinosida A, Malaquinosida, Ácido ursólico, Deoxisorospermina, Psicorubina, Ricina A, Sanguinarina, Ácido de trigo manwu, Metilsorbifolina, Espateliacromos, Estizofilina, Mansonina, Streblosid, Akagerina, Dihidrousambarensina, Hidroxiusambarina, Estricnopentamina, Estricnofilina, Usambarina, Usambarensina, Berberina, Liriodenina, Oxoushinsunina, Dafnoretina, Lariciresinol, Metoxilariciresinol, Siringaresinol, Umbeliferona, Afromoson, Acetilvismiona B, Desacetilvismiona A, Vismiona A y B y aminoácidos que contienen sulfuros, como Cistina y sales similares y/o combinaciones de los agentes mencionados más arriba.

65

[0042] Otro aspecto de la presente invención está relacionado con los productos médicos que se obtienen aplicando uno de los procedimientos de revestimiento descritos más arriba. Más preferentemente, los productos médicos revestidos son stents.

5 **[0043]** Los agentes antiinflamatorios, antiprolífcos, antitrombóticos y/o anticoagulantes preferidos son los siguientes: Tacrolimus, Pimecrolimus, PI 88, Paclitaxel y sus derivados, Trapidil, Estradiol α - y β -, ácido 2-metilazolidin-2,4-dicarboxílico y sales relacionadas, preferiblemente sales de sodio, sales, macrocíclicos del subóxido de carbono (MCS) y sus derivados, Sirolimus, ácido fumárico y ésteres relacionados, proteína C activada, inhibidores de interleucina 1 β y hormonas estimulantes de melanocitos (α -MSH), Cistina, Elipticina, Bohemina, Indanocina, Colcemida y sus derivados, Metionina y sales de su clase y/o combinaciones de los agentes anteriormente mencionados. De entre todos ellos, Taxol® (Paclitaxel) es el agente antiinflamatorio, antiprolífcico, antitrombótico y/o anticoagulante preferido.

Ejemplos

15 **[0044]** La manera de actuar de los stents revestidos de acuerdo con la presente invención se estudió utilizando modelos animales.

20 **[0045]** 30 minutos después de una angioplastia con balón, se pudo detectar un aumento de las células musculares blandas con apoptosis en las arterias coronarias de los cerdos. Después, se analizaron por separado la túnica adventicia y la túnica neoíntima y se pudieron medir cambios de diferente grado en el nivel de apoptosis dependiendo del tiempo. Los mayores niveles de células musculares blandas, células inflamatorias y células de fibroblastos de la túnica adventicia que tenían apoptosis se detectaron, respectivamente, 18 horas, 6 horas, y 7 días después de la ACTP (angioplastia coronaria transluminal percutánea; en inglés, PTCA). Así, se procedió a determinar cuantitativamente el nivel de apoptosis de los diferentes tipos de células y de las capas de las paredes de los vasos después de haberse realizado una angioplastia con balón y un implante de stents:

30 Durante todo el test, se alimentó a cerdos domésticos de entre 20 y 30 kg con comida normal sin grasas suplementarias. Durante la noche, se dejó en ayunas a los cerdos y después fueron sedados utilizando 30mg/kg (peso corporal) de ketamina, 12 mg de acepromacina y una ampolla de rubinol. Antes de intubarlos, se les administraron 5 mg/kg de tiopental. Mediante intubación endotraqueal, se suministró respiración artificial a los cerdos usando una mezcla de un 20% de oxígeno puro y un 80% de aire normal. La intubación endotraqueal es un procedimiento en el que se inserta un tubo por la boca hasta la tráquea (la gran vía respiratoria que va desde la boca hasta los pulmones). Después de administrar 0,1 mg de fentanilo y 2,5 mg de acepromacina en el bolo, se mantuvo la anestesia administrando 0,08 mg/kg de fentanilo (una infusión de 0,05 mg/ml). Como medida de protección antibiótica, se administró por vía intramuscular Penicilina G Procaína (200.000 UI/ml) y dihidro estreptomocinsulfato (200 mg/10 kg de peso corporal).

40 **[0046]** Después, bajo condiciones de esterilización, se realizó una arteriotomía de la arteria carótida común derecha y se introdujo un catéter 7F. Durante toda la intervención, se midieron el pulso, la presión sanguínea arterial y la temperatura corporal. Además, se controlaron los gases presentes en la sangre y el metabolismo ácido-base usando muestras de sangre arterial. Después de administrar 200 UI/kg de masa corporal de heparina y 250 mg/kg de ácido acetilsalicílico, se introdujo un catéter 7F por la aorta ascendente. Mediante infusiones, se administraron 400 UI adicionales de heparina por hora. Después de administrar por vía intracoronaria 200 μ g de nitroglicerina, se realizó una angiografía de la arteria coronaria derecha e izquierda utilizando agentes de contraste no iónicos.

50 **[0047]** Una arteria del sistema vascular izquierdo (tanto A. interventricularis como A. circumflexa) fue seleccionada al azar para implantar los stents y la otra arteria se usó para una angioplastia con balón. La arteria coronaria se usó como vaso (sanguíneo) de control sin tratar.

[0048] Para realizar la angioplastia con balón, se utilizó un balón con un ratio balón/vaso de al menos 1,3 : 1 con el objetivo de dañar la arteria debido a una expansión excesiva. Se dilató (o expandió) el vaso sanguíneo tres veces en la misma posición durante 30 segundos y aplicando una presión de 6 atm (atmósferas).

55 **[0049]** Después, se implantaron stents con una longitud de 15 mm utilizando procedimientos estándar. El diámetro de los stents se seleccionó de manera que el ratio stent/vaso era de 1,1 : 1. Durante la implantación, el balón del stent se infló tres veces durante 30 segundos aplicando una presión de 6 bares.

60 **[0050]** Después de realizar una angiografía de control sobre los vasos tratados, se llevó a cabo una angiografía de la arteria coronaria derecha. Luego, se retiraron el catéter y la vía y, después de unir el área donde se había practicado la arteriotomía, se cosieron la fascia y la piel. Posteriormente, se detuvo la anestesia y se administraron los antibióticos trimetoprima y sulfadoxina junto con el analgésico metamizol. Además, después de la intervención se administraron oralmente 250 mg de ácido acetilsalicílico al día durante el tiempo de vida restante de los animales para prevenir trombosis agudas o subagudas a causa del stent.

65

[0051] Tras cuatro semanas, se llevó a cabo una angiografía de control del sistema coronario derecho e izquierdo. También se realizó un examen intravascular ultrasónico del stent y de la zona tratada con el balón inflable.

5 [0052] Después, los cerdos fueron eutanasiados utilizando una inyección intravenosa de 10 ml de una solución saturada de cloruro de potasio. Se conservaron los corazones de los cerdos y se lavaron con una solución de cloruro de sodio. Más tarde, se fijó la presión utilizando formaldehído amortiguado (4%) y unos 100 – 110 mmHG de presión de perfusión. Después, se cortaron las arterias coronarias del corazón, se guardaron durante 24 horas en formaldehído amortiguado (2%) y después en parafina. Para no dañar el vaso, se retiró el stent usando un microscopio y después se guardó el vaso en parafina.

10 [0053] En una serie de tres test, los inhibidores de caspasa Tyr-Val-Ala-Asp (YVAD) o SYSMEHFRWGKPV o Ac-His-Phe-Arg-Lys-Pro-Asp-CMK se administraron cada uno localmente durante el periodo de realización de los test utilizando un balón de perfusión y un catéter de varios lúmenes. Dicho catéter consta del conector para la infusión, el cuerpo del catéter y las regiones distales de la infusión, que están compuestas de 4 lúmenes separados.

15 [0054] Un grupo de animales de pruebas recibió el inhibidor de caspasa (YVAD o SYSMEHFRWGKPV o Ac-His-Phe-Arg-Lys-Pro-Asp-CMK), mientras que otro grupo se dejó sin tratar como grupo de control. La proliferación neointimal se evaluó macroscópicamente utilizando ultrasonidos intravasculares (IVUS), y los análisis se realizaron 4 semanas después de llevar a cabo la angioplastia con balón e implantar el stent. Todas las mediciones con IVUS se evaluaron off-line utilizando un sistema por ordenador para analizar los IVUS. El análisis cualitativo de los IVUS consta de una evaluación de la composición de las placas (duras o blandas, trombo, placa desgarrada o calcificación, respectivamente) y de la excentricidad. La proliferación neointimal se calculó obteniendo la media de 3 valores. Además, se realizaron análisis histológicos. Para ello, algunos pedazos de cada segmento de la arteria se colorearon con hematoxilina-eosina y con una tinción de Verhoeff-Van Gieson para detectar posibles lesiones del vaso causadas por la intervención.

20 [0055] Se realizó una evaluación cuantitativa de los daños en el vaso y de la respuesta neointimal a la implantación del stent. Para ello, se utilizaron las partes coloreadas con la tinción de Verhoeff-Van Gieson aplicando un método ideado por Schwartz et al. Cada cable del stent se examinó y clasificó atendiendo a la gravedad de los daños causados por el cable y a la posición del mencionado cable en las capas histológicas de la pared vascular.

25 [0056] Para identificar los macrófagos y las células musculares blandas, se utilizaron anticuerpos de ratones con macrófagos anticonejo (RAM 11, DAKO Corp.) y anticuerpos de ratón monoclonales con células musculares blandas anticonejo compuestas de alfa-actina. Las células proliferantes se detectaron marcando los fragmentos con anticuerpos de ratón contra un PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación; clone PC 10, DAKO). Para ello, el tejido se incubó durante 1 hora junto con anticuerpos primarios en una cámara humidificada y a una temperatura de 37° C. Se consiguió que los anticuerpos se unieran utilizando un método indirecto que incluía peroxidasa de rábano picante con biotina-estreptavidina (Amersham) o fosfatasa alcalina (Sigma). Los procedimientos se realizaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor.

35 [0057] Finalmente, se realizó una evaluación *in situ* de las células apoptóticas. Para ello, se utilizó -atendiendo a las instrucciones del proveedor- un kit de TUNEL ('terminal transferase-mediated dUTP nick end labeling', en inglés), es decir, un kit para visualizar la apoptosis *in situ*. Así, después de la fijación y la permeabilización, los resultados positivos se trataron con DNAsa para separar el ADN y obtener fragmentos de cadenas de ADN. De manera simultánea, los resultados negativos se tiñeron con una solución de tinción (sin transferasa terminal) en lugar de utilizar la mezcla reactiva de TUNEL. Se utilizó diaminobencidina (Pierce) para visualizar las uniones entre los anticuerpos. La reacción con diaminobencidina produce un color marrón.

40 [0058] Podría demostrarse que las mencionadas partes del vaso sanguíneo que se trataron con un inhibidor de apoptosis (en este caso, YVAD o SYSMEHFRWGKPV o Ac-His-Phe-Arg-Lys-Pro-Asp-CMK) mostraron una reducción del volumen de la placa de aproximadamente 1/6 a 1/7, una reducción del área máxima de la placa de aproximadamente 1/3 y una reducción del área estenosada (el área que entra en contacto con el stent implantado) de aproximadamente un 30 – 40% en comparación con los valores obtenidos con el grupo de control negativo. Para cada grupo (el grupo positivo y el grupo negativo de control) se utilizaron 7 cerdos.

45 [0059] Gracias a la descripción precedente, las realizaciones adicionales de la presente invención se harán evidentes de manera inmediata para las personas versadas en la materia.

Reivindicaciones

- 5 1. Un producto médico revestido con una composición farmacéutica que consta de un compuesto con la fórmula general R-Lys-X y de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, una matriz polimérica, un disolvente y/o diluyentes; donde X representa un oligopéptido seleccionado de un grupo que comprende lo siguiente: Pro-Thr, Pro-Ala, Pro-Arg, Pro-Asn, Pro-Asp, Pro-Cys, Pro-Glu, Pro-Gln, Pro-Gly, Pro-His, Pro-Ile, Pro-Leu, Pro-Lys, Pro-Met, Pro-Phe, Pro-Pro, Pro-Ser, Pro-Trp, Pro-Thr-Thr, Pro-Thr-Val, Pro-Thr-Ala, Pro-Thr-Arg, Pro-Thr-Asn, Pro-Thr-Asp, Pro-Thr-Cys, Pro-Thr-Glu, Pro-Thr-Gln, Pro-Thr-Gly, Pro-Thr-His, Pro-Thr-Ile, Pro-Thr-Leu, Pro-Thr-Lys, Pro-Thr-Met, Pro-Thr-Phe, Pro-Thr-Pro, Pro-Thr-Ser y Pro-Thr-Trp; y donde R representa un péptido que comprende el tetrapéptido His-Phe-Arg-Trp y/o donde R representa un péptido que comprende el tripéptido Phe-Arg-Trp y/o donde R representa un péptido que comprende el tripéptido His-Phe-Arg.
- 10 2. El producto médico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R representa un péptido que comprende al menos un aminoácido con configuración D y/o en el que R representa un péptido que está compuesto de aminoácidos que tienen una configuración D y/o en el que R representa un péptido que tiene un grupo acilo o un grupo acetilo en el extremo N-terminal.
- 15 3. El producto médico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X representa el oligopéptido Pro-Thr.
- 20 4. El producto médico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, en el que X representa un oligopéptido que tiene un grupo amino, un grupo monoalquilo o dialquilamino, un grupo alcoxi, una fluorometil cetona o una clorometil cetona en el extremo C-terminal.
- 25 5. El producto médico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X representa un oligopéptido que comprende al menos un aminoácido que tiene configuración D.
- 30 6. El producto médico de acuerdo con la reivindicación 1, que además tiene al menos un agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante.
- 35 7. Un método para la preparación de un producto médico con revestimiento hemocompatible, que incluye los siguientes pasos:
- a) preparar una superficie de un producto médico,
b) revestir dicha superficie con un compuesto de revestimiento que contenga al menos un compuesto de la fórmula R-Lys-X tal y como se define en la reivindicación 1.
- 40 8. Un método para la preparación de un producto médico con revestimiento hemocompatible, que incluye los siguientes pasos:
- a) preparar una superficie de un producto médico,
b) revestir dicha superficie con una primera capa compuesta de polímeros biológicamente estables y/o biodegradables, y
b") revestir la mencionada primera capa con un compuesto de revestimiento que comprenda al menos un compuesto con la fórmula R-Lys-X tal y como se define en la reivindicación 1.
- 45 9. El método explicado en las reivindicaciones 7 u 8, en el que la capa de polímeros biológicamente estables y/o biodegradables y/o la capa que contiene el ya mencionado compuesto con la fórmula general R-Lys-X comprenden, además, un agente antiinflamatorio, antiprolífico, antitrombótico y/o anticoagulante.
- 50 10. Un producto médico con revestimiento obtenido de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 7 – 9.

55

60

65