(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 574 522**

(51) Int. Cl.:

***C07D 498/18*** (2006.01)
***A61L 31/00*** (2006.01)
***A61F 2/00*** (2006.01)
***A61K 31/436*** (2006.01)
***A61P 35/00*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2013** **E 13727586 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016** **EP 2859001**

(54) Título: **Ésteres 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina, composiciones y procedimientos**

(30) Prioridad:

**08.06.2012 US 201261657049 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**20.06.2016**

(73) Titular/es:

**BIOTRONIK AG (100.0%)**
**Ackerstrasse 8**
**8180 Buelach, CH**

(72) Inventor/es:

**BETTS, RONALD E. y**
**NGUYEN, JOHN DANG**

(74) Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 574 522 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

Ésteres 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina, composiciones y procedimientos

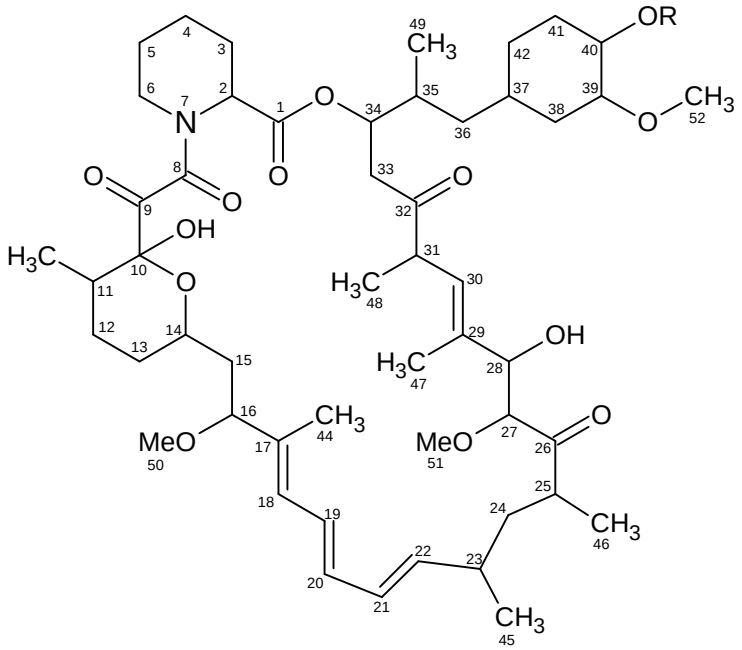
La presente invención se refiere a un éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina, a composiciones que contienen el éster y a procedimientos de uso del compuesto y las composiciones.

La rapamicina es un compuesto triénico macrocíclico extraído inicialmente de un estreptomiceto (*Streptomyces hygroscopicus*) aislado de una muestra de suelo de la Isla de Pascua (Vezina y col., J. Antibiot. 28: 721 (1975); patentes de los EE. UU 3.929.992 y 3.993.749). Se han descrito diversos derivados de rapamicina diseñados para mejorar su solubilidad, estabilidad y/o perfil farmacológico. Véanse, por ejemplo, Adamczyk y col. Lipase Mediated Hydrolysis of Rapamycin 42-Hemisuccinate Benzyl and Methyl Esters, Tetrahedron Letters, vol. 35, n.° 7, págs. 1019-1022, 1994 y las patentes de los EE. UU. 5.258.389, 5.665.772 y 6.440.990.

Uno de los principales usos terapéuticos de la rapamicina y sus derivados es el tratamiento de la reestenosis. La reestenosis después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) sigue suponiendo una limitación fundamental (Hamon, M. y col., Drug Therapy, 4: 291-301 (1998)). En un procedimiento de ACTP típico, la región del bloqueo vascular se expande mediante una angioplastia con balón y una endoprótesis se expande contra las paredes del vaso para mantener dicho vaso en un estado de diámetro expandido. Con una endoprótesis de metal desnudo, puede producirse una reestenosis del vaso en un plazo de tres a seis meses o más en más del 30 % de los casos, lo que hace necesaria una intervención adicional para que el vaso recupere el diámetro expandido. Se piensa que la reestenosis después de una ACTP es un proceso con dos componentes: hiperplasia de la íntima y remodelación vascular, en que la primera se produce inicialmente y la segunda se presenta posteriormente en el proceso (Hoffman, R. y col., Circulation, 94: 1247-1254 (1996); Oesterle, S. y col., Am. Heart J., 136: 578-599 (1998)).

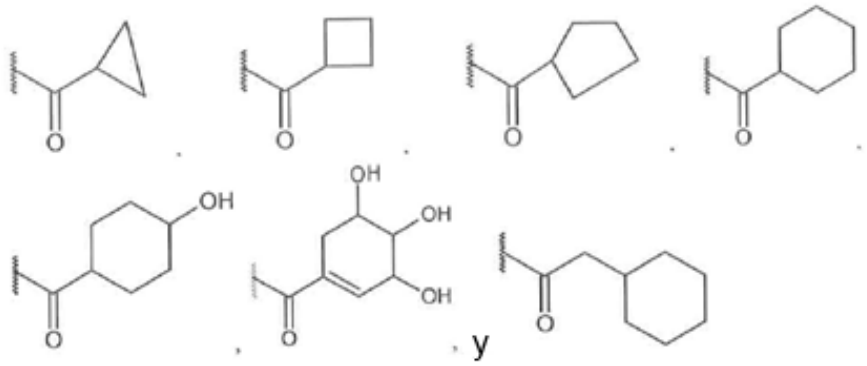
Para reducir la tasa de reestenosis en un procedimiento de ACTP, la endoprótesis puede recubrirse con rapamicina o un derivado de rapamicina en una forma que permita la liberación lenta del fármaco de la endoprótesis a las células endoteliales del vaso, típicamente en un periodo de dos semanas a varios meses. El recubrimiento de la endoprótesis puede consistir en un polímero, por ejemplo, un polímero bioerosionable con el fármaco encapsulado o el fármaco mismo puede formar un recubrimiento cohesivo. En ambos casos, el recubrimiento puede ser propenso al agrietamiento al expandirse la endoprótesis en el sitio de implantación y los fragmentos sueltos del recubrimiento que se desprenden pueden suponer un riesgo significativo de obstrucción en el torrente sanguíneo. Otro problema que se ha observado hasta la fecha en las endoprótesis con rapamicina es la relativamente baja estabilidad del fármaco, como se demuestra por medición del balance de masas de las cantidades de fármaco activo liberado de los recubrimientos de las endoprótesis, en que típicamente se recupera menos del 40 % de fármaco activo después de su elución de la endoprótesis.

En un aspecto, la invención incluye un éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina con la estructura:



en la que R es C(O)-$(CH_2)_n$-X, n es 0, 1 o 2, X es un hidrocarburo cíclico con 3-8 carbonos, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados, uno o más átomos de carbono de cadena lineal o cíclicos pueden contener un OH o una sustitución de haluro y la estructura parental de rapamicina puede contener sustituciones en otras posiciones.

Algunos grupos R ejemplares incluyen:




También se desvela un procedimiento para el tratamiento de cualquiera de las siguientes dolencias en un mamífero: (i) reestenosis; (ii) cicatrización; (iii) lesiones vasculares; (iv) inflamación vascular; (v) rechace de trasplantes; (vi) enfermedades oftálmicas proliferativas, incluida la degeneración macular húmeda relacionada con la edad (DMRE) y el edema macular diabético (EMD); (vii) uveítis; (viii) cáncer; (ix) diversas dolencias de la piel como dermatitis atópica, eccema, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, liquen plano y similares; (x) tratamientos otorrinolaringológicos como el tratamiento de la sinusitis con endoprótesis o balones para los senos nasales, mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéutica del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina. Para inhibición de la reestenosis en el sitio de una lesión vascular, el éster de rapamicina puede administrarse desde una endoprótesis farmacoactiva colocada en el sitio de la lesión vascular.

También se desvela una endoprótesis farmacoactiva que tiene un cuerpo de la endoprótesis formado por uno o más filamentos, en que uno o más de los filamentos presentan un recubrimiento que contiene el éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina anterior. El recubrimiento puede estar formado por el compuesto de rapamicina solamente o estar formado por un polímero, por ejemplo, un polímero bioerosionable como poli(ácido láctico), que contiene atrapado el éster de rapamicina. Otros polímeros adecuados incluyen policaprolactona, poli(carbonato de trimetileno), poliésteramida, poliglicolida, polihidroxialcanoatos incluidos polihidroxivalerato, polihidroxibutirato, poli(hidroxibutirato-co-valerato), poliortoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico). La endoprótesis se usa en un procedimiento para inhibición de la reestenosis en el sitio de una lesión vascular colocando dicha endoprótesis en el sitio de la lesión vascular.

Además, se desvelan composiciones farmacéuticas, incluidas composiciones de micropartículas como liposomas y composiciones de partículas de polímeros bioerosionables, que contienen el éster de rapamicina en forma encapsulada o capturada para su liberación con el tiempo desde el sitio de administración o implantación de la composición. Las micropartículas que contienen el análogo de rapamicina pueden ser de naturaleza porosa con tamaños de poro en el intervalo de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 10 µm de diámetro.

En otra realización más, la invención incluye una mejora en una endoprótesis vascular del tipo que tiene un cuerpo de la endoprótesis expandible formado por uno o más filamentos, como una endoprótesis de filamentos metálicos y, sobre uno o más de los filamentos, un recubrimiento de polímero que contiene del 40 % al 80 % de un polímero, tal como un polímero bioerosionable, y del 20 % al 60 % de un compuesto de rapamicina que tiene en la posición 40 un sustituyente -OH u -$O(CH)_nOH$, en que n = 1-5. La mejora, que reduce significativamente la tendencia del recubrimiento a desconcharse o agrietarse al expandirse el cuerpo de la endoprótesis, incluye la sustitución del compuesto de rapamicina por el éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de la invención.

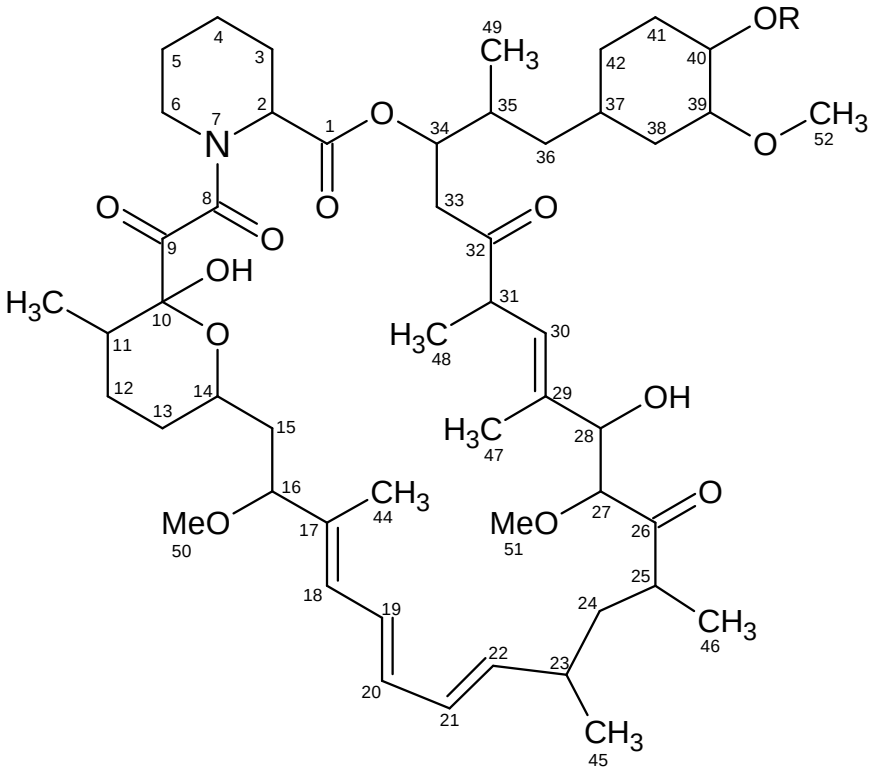
Estos y otros objetos y características de la invención serán plenamente evidentes al leer la descripción detallada siguiente de la invención junto con las figuras acompañantes.

Figura 1: muestra los efectos de la expansión de la endoprótesis en un recubrimiento de polímero que contiene el 50 % en peso de rapamicina en los filamentos de la endoprótesis.

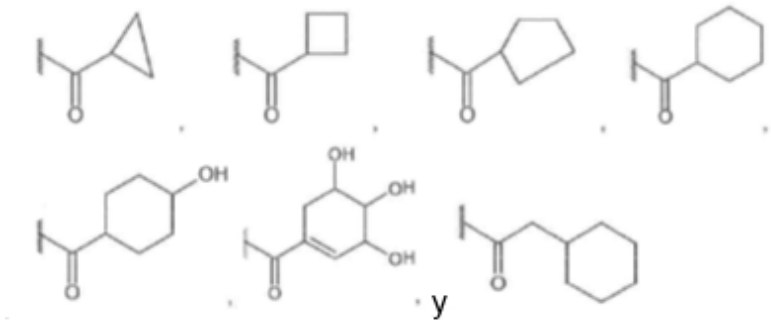
Figura 2: muestra los efectos de la expansión de la endoprótesis en un recubrimiento de polímero que contiene el 50 % en peso del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de acuerdo con un aspecto de la invención.

I. Definiciones

"Rapamicina" se refiere al compuesto triénico macrocíclico que tiene la estructura mostrada a continuación, en el que la posición 40 es la posición del carbono en el anillo mostrado a continuación al que hay unido un grupo OR, en que R es H para rapamicina. Aunque no se muestra, el término "rapamicina" también pretende abarcar análogos de rapamicina con sustituciones en posiciones distintas de la posición 40, como las sustituciones y modificaciones en posiciones distintas de la posición 40 que se muestran en las patentes de los EE. UU. n.° 4.316.885, 4.650.803, 5.102.876, 5.138.051, 5.118.678, 5.118.677, 5.100.883, 5.151.413, 5.120.842, 5.120.725, 5.120.727, 5.310.903, 5.665.772 y 6.440.990.



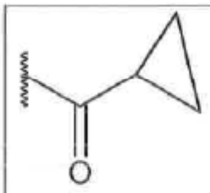
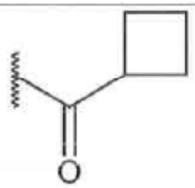
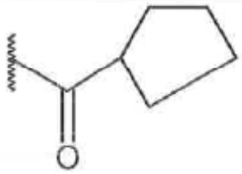
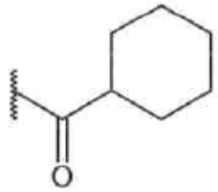
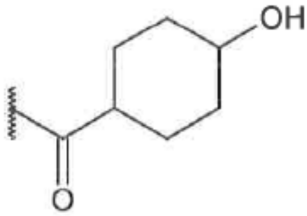
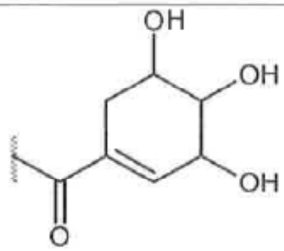
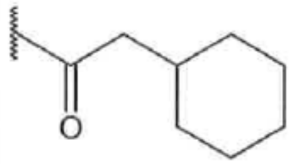

Un "éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina" se refiere a un análogo de rapamicina con un -OR en la posición 40, en que R es $C(O)-(CH_2)_n-X$, n es 0,1 o 2, X es un hidrocarburo cíclico con 3-8 carbonos, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados y uno o más átomos de carbono lineales ($(CH_2)_n$) y/o cíclicos (X) pueden contener un grupo OH o haluro. Opcionalmente, la estructura parental de rapamicina puede incluir sustituciones en otras posiciones distintas de la posición 40-O, según se describe anteriormente.




II. Síntesis de ésteres 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina

La tabla I a continuación muestra el grupo R de una serie de análogos ejemplares formados de acuerdo con la presente invención.

Tabla I

| | | |
|---|---|---|
|  1 |  2 |  3 |
|  4 |  5 |  6 |
|  7 | | |

Según se detalla más adelante, los compuestos 1-4 y 7 pueden prepararse mediante reacción de la rapamicina con el cloruro de carbonilo del grupo R del éster que ha de añadirse, en que el cloruro de carbonilo se prepara fácilmente por procedimientos conocidos o se obtiene comercialmente. Los compuestos 5 y 6, en los que R tiene uno o más sustituyentes OH pueden prepararse más fácilmente mediante reacción de la rapamicina con el ácido libre del grupo R deseado en presencia de carbodiimida, con lo que se evita la química algo complicada de la formación de un cloruro de carbonilo en presencia de un grupo OH libre. A partir de estos esquemas de síntesis, se apreciará cómo pueden prepararse otros grupos R, por ejemplo, en que R es un anillo cíclico de siete u ocho miembros con o sin sustituyentes OH o haluro.

IIA. Éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina con cloruro de ciclopropanocarbonilo (compuesto 1)

El compuesto 1 se preparo mediante la disolución de 200 mg de rapamicina en 1,0 ml de cloruro de metileno contenido en un vial de vidrio de borosilicato de 3,8 ml con barra de agitación y tapado. En agitación, se añadieron 30 µl de piridina y a continuación 100 µl de cloruro de ciclopropanocarbonilo, según se recibió. El recipiente de reacción se colocó a temperatura ambiente y la reacción se dejó continuar en agitación durante una hora. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación de 125 ml con una pipeta Pasteur. Se añadieron 50 ml de acetato de etilo a la disolución de reacción y la disolución resultante se lavó con 6 ml de HCl 1 N combinado con 30 ml de agua desionizada. La fase orgánica se recogió en un vaso y la fase acuosa restante volvió a extraerse con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas lavadas con ácido se combinaron y después se lavaron con 50 ml de salmuera de NaCl hasta alcanzar un pH de 7 en papel tornasol. A continuación, la disolución se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para resultar en un aceite amarillo claro.

El producto se purificó con un sistema CombiFlash por cromatografía de fase normal. Se usó una columna de sílice RediSep Rf Gold de 24 g con un sistema de disolventes de hexanos/acetato de etilo. La purificación se inició con una relación 80/20 de hexanos/acetato de etilo durante los primeros 20 minutos que se modificó gradualmente hasta

una fase móvil de hexanos/acetato de etilo 50/50 durante un periodo de 27 minutos. Según se determinó por el análisis de HPLC, las fracciones que contenían el producto éster se combinaron y concentraron al vacío para obtener aproximadamente el 50 % del rendimiento teórico. El producto purificado se reconstituyó en 280 µl de metanol y se precipitó en 2,6 ml de agua desionizada fría. El sólido blanco se filtró y se secó en un horno de vacío a 45 °C y una presión de -94,82 kPa (-28 pulgadas de Hg) durante 24 horas.

El producto se analizó por CLEM de alta resolución. La tabla II compara la masa exacta calculada y la masa exacta encontrada para el compuesto del título ($C_{55}H_{83}NO_{14}$) en forma de aducto con Na+. También se muestra la obtención de producto seco.

Tabla II

| **$C_{55}H_{83}NO_{14}Na$** | |
|---|---|
| Masa exacta calculada | 1004,5711 |
| Masa exacta encontrada | 1004,5696 |
| **Obtención** | |
| Sirolimus de partida | 200 mg |
| Cantidad de producto obtenido | 80 mg |

IIB. Éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina con cloruro de ciclobutanocarbonilo (compuesto 2)

El compuesto 2 se preparo de acuerdo con el mismo esquema que el compuesto 1, pero sustituyendo los 100 µl de cloruro de ciclopropanocarbonilo, por 100 µl de cloruro de ciclobutanocarbonilo, según se recibió. El compuesto se purificó según se describe para el compuesto 1 y se analizó por CLEM de alta resolución.

La tabla III compara la masa exacta calculada y la masa exacta encontrada para el compuesto del título ($C_{56}H_{85}NO_{14}$) en forma de aducto con Na+. También se muestra la obtención de producto seco.

Tabla III

| **$C_{56}H_{85}NO_{14}Na$** | |
|---|---|
| Masa exacta calculada | 1018,5868 |
| Masa exacta encontrada | 1018,5791 |
| **Obtención** | |
| Sirolimus de partida | 200 mg |
| Cantidad de producto obtenido | 73 mg |

IIC: Éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina con cloruro de ciclopentanocarbonilo (compuesto 3)

El compuesto 3 se preparo de acuerdo con el mismo esquema que el compuesto 1, pero sustituyendo los 100 µl de cloruro de ciclopropanocarbonilo, por 100 µl de cloruro de ciclopentanocarbonilo, según se recibió. El compuesto se purificó según se describe para el compuesto 1 y se analizó por CLEM de alta resolución.

La tabla IV compara la masa exacta calculada y la masa exacta encontrada para el compuesto del título ($C_{57}H_{87}NO_{14}$) en forma de aducto con Na+. También se muestra la obtención de producto seco.

Tabla IV

| **$C_{57}H_{87}NO_{14}Na$** | |
|---|---|
| Masa exacta calculada | 1032,6024 |
| Masa exacta encontrada | 1032,5951 |
| **Obtención** | |
| Sirolimus de partida | 200 mg |
| Cantidad de producto obtenido | 84 mg |

IID: Éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina con cloruro de ciclohexanocarbonilo (compuesto 4)

El compuesto 4 se preparo de acuerdo con el mismo esquema que el compuesto 1, pero sustituyendo los 100 µl de cloruro de ciclopropanocarbonilo, por 100 µl de cloruro de ciclohexanocarbonilo, según se recibió. El compuesto se purificó según se describe para el compuesto 1 y se analizó por CLEM de alta resolución.

La tabla V compara la masa exacta calculada y la masa exacta encontrada para el compuesto del título ($C_{58}H_{89}NO_{14}$) en forma de aducto con Na+. También se muestra la obtención de producto seco.

Tabla V

| **$C_{58}H_{89}NO_{14}Na$** | |
|---|---|
| Masa exacta calculada | 1046,6181 |
| Masa exacta encontrada | 1046,6123 |
| **Obtención** | |
| Sirolimus de partida | 200 mg |
| Cantidad de producto obtenido | 122 mg |

IIE. Éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina con ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico (compuesto 5)

El compuesto 5 se preparó mediante la disolución de 94 mg de rapamicina en 2,5 ml de cloruro de metileno en un vial de vidrio de borosilicato de 7,5 ml con una barra de agitación y tapado. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante dos minutos y después se le añadieron y dejaron disolver 78,0 mg de 4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina. A la mezcla de reacción se le añadieron 118 mg de ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico racémico y 204 mg de *N*,*N*-diciclohexilcarbodiimida. La reacción se siguió agitando a temperatura ambiente durante dos horas. La síntesis del producto se verificó tomando 2 µl de la mezcla de reacción que se diluyeron en 0,5 ml de acetonitrilo y se analizaron por CLEM de alta resolución. La tabla VI compara la masa exacta calculada y la masa exacta encontrada para el compuesto del título ($C_{58}H_{89}NO_{15}$) en forma de aducto con Na+.

Tabla VI

| **$C_{58}H_{89}NO_{15}Na$** | |
|---|---|
| Masa exacta calculada | 1062,6130 |
| Masa exacta encontrada | 1062,6130 |

IIF. Éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina con ácido siquímico (compuesto 6)

El compuesto 6 se preparó mediante la disolución de 14,0 mg de rapamicina en 100 µl de cloruro de metileno contenidos en un vial de vidrio para HPLC de 1,5 ml con barra de agitación y tapado. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante dos minutos y después se le añadió 1 mg de 4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina. En un segundo vial de vidrio para HPLC de 1,5 ml se combinaron y mezclaron 2,0 mg de ácido siquímico y 100 µl de dimetilformamida. La disolución mezcla de ácido siquímico y dimetilformamida se añadió gota a gota con una jeringa a la disolución de rapamicina. Se añadieron 3,0 mg de *N*,*N*-diciclohexilcarbodiimida y la reacción se dejó continuar en agitación durante 19 horas a temperatura ambiente. La síntesis del producto se verificó tomando 2 µl de la mezcla de reacción que se diluyeron en 0,5 ml de acetonitrilo y se analizaron por CLEM de alta resolución. La tabla VII compara la masa exacta calculada y la masa exacta encontrada para el compuesto del título ($C_{58}H_{87}NO_{17}$) en forma de aducto con Na+.

Tabla VII

| **$C_{58}H_{87}NO_{17}Na$** | |
|---|---|
| Masa exacta calculada | 1092,5872 |
| Masa exacta encontrada | 1092,5850 |

IIG. Éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina con cloruro de ciclohexanoacetilo (compuesto 7)

El compuesto 7 se preparó mediante la disolución de 20 mg de rapamicina en 100 µl de cloruro de metileno contenidos en un vial de vidrio para HPLC de 1,5 ml con barra de agitación y tapado. En agitación, se añadieron 3 µl de piridina y a continuación 10 µl de cloruro de ciclohexanoacetilo según se recibió. El recipiente de reacción se colocó a temperatura ambiente y la reacción se dejó continuar en agitación durante una hora.

El producto se analizó por CLEM de alta resolución. La tabla VIII compara la masa exacta calculada y la masa exacta encontrada para el compuesto del título ($C_{59}H_{91}NO_{14}$) en forma de aducto con Na+.

Tabla VIII

| **$C_{59}H_{91}NO_{14}Na$** | |
|---|---|
| Masa exacta calculada | 1060,6337 |
| Masa exacta encontrada | 1060,6337 |

III. Propiedades de los compuestos

IIIA. Aumento de la ductilidad de un recubrimiento formado por el análogo

Los ésteres 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de la invención están diseñados para uso en una diversidad de aplicaciones terapéuticas, según se detalla en la sección IV más adelante. Una de las aplicaciones importantes es la liberación lenta de un fármaco del recubrimiento de una endoprótesis en el tratamiento o la prevención de la reestenosis después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). En este procedimiento, la endoprótesis recubierta se administra al sitio de la lesión vascular en un estado contraído y de pequeño diámetro en un catéter con balón y después se expande hasta las dimensiones del vaso tratado en el sitio. En esta aplicación, es importante que el recubrimiento de fármaco sea suficientemente dúctil para no agrietarse o desconcharse de la superficie externa de la endoprótesis durante la expansión de la misma, ya que los fragmentos sueltos del recubrimiento pueden suponer un grave riesgo de obstrucción si se liberan al torrente sanguíneo.

De acuerdo con una de las ventajas inesperadas de la presente invención, se ha descubierto que un recubrimiento formado por los compuestos de la presente invención es sustancialmente más dúctil, es decir, menos propenso al agrietamiento, que un recubrimiento formado por rapamicina. Esta propiedad puede observarse en las fotomicrografías de las figuras 1 y 2, que muestran el estado del recubrimiento de una endoprótesis después de su expansión en una endoprótesis formada por un éster 40-O-hidrocarburo cíclico y poli(ácido láctico) en una relación 1:1 en peso (figura 1) y un recubrimiento formado por el compuesto 1 (tabla I) y poli(ácido láctico) en una relación 1:1 en peso (figura 2). Según puede observarse, el compuesto farmacéutico de la presente invención proporciona un recubrimiento más dúctil y más resistente a la deslaminación y el desprendimiento de partículas y, en general,

funciona como un plastificante para el recubrimiento de polilactato. Una ventaja importante del compuesto farmacéutico en este planteamiento es que puede prepararse un recubrimiento con una mayor relación fármaco:polímero sin necesidad de añadir un plastificante distinto, que podría causar respuestas tóxicas, afectar a la velocidad de elución del fármaco y prolongar el tiempo de desarrollo y aumentar los costes de producción.

En un aspecto, la invención incluye una mejora en una endoprótesis vascular del tipo que tiene un cuerpo de la endoprótesis expandible formado por uno o más filamentos, como una endoprótesis de filamentos metálicos y, sobre estos, un recubrimiento de polímero farmacoactivo que contiene del 20 % al 60 % de un compuesto de rapamicina con un enlace 40-O-H o 40-O-grupo alcohólico lineal. La mejora, que reduce significativamente la tendencia del recubrimiento a desconcharse o agrietarse al expandirse el cuerpo de la endoprótesis, incluye la sustitución del compuesto de rapamicina por el éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de la presente invención.

IIIB. Elución del fármaco y estabilidad

Esta sección examina la estabilidad de los compuestos de la invención cuando se liberan de un depósito durante un periodo de varios días a varias semanas. En un estudio, se preparó una serie de endoprótesis con un recubrimiento adecuado de una mezcla de fármaco y polímero. Las endoprótesis se fabricaron de acero inoxidable 316L cortado con láser y electropulido, con una longitud de 16 mm. La mezcla de recubrimiento contenía un peso igual de poli(ácido láctico) y de cada uno de los compuestos por evaluar. Los componentes de la mezcla se pesaron, se combinaron en un vial de vidrio con acetona a temperatura ambiente y después se agitaron con vórtex hasta la disolución de todos los materiales. Las endoprótesis individuales se pesaron mediante una balanza Mettler modelo XP105. Se usó una microjeringa de la marca Hamilton con una capacidad de 25 µl y una aguja dosificadora de calibre 26 para aspirar una columna del líquido de recubrimiento del vial de vidrio. Las endoprótesis se sujetaron en un mandril de recubrimiento situado bajo un microscopio estereoscópico con zoom a una ampliación de 60X.

El recubrimiento se aplicó a la superficie externa de cada una de las endoprótesis montando la jeringa en una bomba de jeringas KD Scientific modelo 100 y dosificando cuidadosamente la disolución en el soporte de la endoprótesis de manera uniforme. Después del recubrimiento, las endoprótesis se secaron a temperatura ambiente al vacío (84,66 kPa (25 pulgadas Hg)) durante un periodo de 72 horas. El peso del recubrimiento de fármaco se confirmó por repetición de la medida para cada endoprótesis y la sustracción del peso de la endoprótesis sin recubrimiento del peso de la endoprótesis recubierta. El peso objetivo del recubrimiento fue de 500 µg, lo que resultó en una dosis del fármaco de 250 µg para cada una de las endoprótesis recubiertas. Las endoprótesis se inspeccionaron también visualmente para confirmar la integridad del recubrimiento.

Después de la inspección visual, las endoprótesis se montaron en balones de angioplastia de 3,0 mm x 16 mm mediante unas tenacillas. Las endoprótesis recubiertas se expandieron seguidamente hasta un diámetro nominal de 3,0 mm mediante un dispositivo de hinchado/deshinchado de Braun Co. lleno con agua desionizada. La presión de hinchado apropiada se determinó usando la tabla de hinchado aplicable al catéter de angioplastia. Tras el deshinchado del balón, la endoprótesis se retiró cuidadosamente y se colocó en un vial de vidrio que se tapó y guardó para el análisis de elución.

Para comparación de la elución, las endoprótesis se transfirieron respectivamente a viales de borosilicato de 7 ml a los que se añadieron 4,0 ml de etanol al 25 % en agua (p/p) como medio de elución. Los viales se taparon y se incubaron estáticamente en un baño de agua a 37 °C. En puntos temporales específicos, se retiró el medio de elución de cada vial para su análisis y se reemplazó por 4,0 ml de medio de elución fresco. La cantidad de fármaco eluido durante cada intervalo de tiempo se determinó mediante HPLC. Después de una incubación acumulativa durante 168 horas, el fármaco restante en cada endoprótesis se determinó por extracción exhaustiva mediante la adición de 4,0 ml de acetonitrilo a cada endoprótesis durante 20 minutos a temperatura ambiente, seguida de la agitación con vórtex durante 10 segundos. Estas condiciones disuelven todos los restos del fármaco y del polímero en la endoprótesis. La medición del contenido de fármaco en cada extracción exhaustiva se determinó por análisis directo del acetonitrilo mediante HPLC como anteriormente. Para cada endoprótesis, se sumaron la cantidad de fármaco recuperada en cada punto temporal y la extracción exhaustiva para determinar la cantidad de fármaco recuperada total y en la tabla siguiente se muestran los resultados para rapamicina y para un éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina.

| | Endoprótesis | Cantidad de fármaco (µg) | Fármaco recuperado total (µg) | % de recuperación |
|---|---|---|---|---|
| Rapamicina | 1 | 238 | 84,6 | 35,6 |
| | 2 | 238 | 103,4 | 43,4 |
| | 3 | 236 | 125,2 | 53,1 |
| | 4 | 236 | 71,6 | 32,8 |
| | 5 | 241 | 109,1 | 45,3 |
| **Media** | | | | **42,0** |
| **Desviación estándar** | | | | **8,1** |
| | | | | |
| Éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina | 6 | 228 | 192,5 | 84,6 |
| | 7 | 233 | 202,2 | 87,0 |
| | 8 | 233 | 198,7 | 85,3 |
| | 9 | 236 | 202,4 | 85,8 |
| | 10 | 241 | 197,8 | 82,2 |
| **Media** | | | | **85,0** |
| **Desviación estándar** | | | | **1,8** |

La media del porcentaje de recuperación para rapamicina y el éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina fue de 42,0 ± 8,1 y 85,0 ± 1,8, respectivamente. Esto indica que, inesperadamente, los compuestos farmacéuticos de la presente invención son más estables que la rapamicina durante las condiciones de elución. Esta propiedad es importante, ya que permite el uso de una menor dosis del fármaco para el tratamiento del paciente y también es beneficiosa para la autorización regulatoria del producto farmacéutico y con fines de control de calidad, porque una alta recuperación por elución *in vitro* se toma como evidencia de que la sustancia farmacéutica es estable, el procedimiento de prueba es un dispositivo de control preciso de la calidad de fabricación y es posible mantener un buen rendimiento del producto farmacéutico.

IIIC. Inhibición de la reestenosis

Ensayo A

Se compararon endoprótesis coronarias de acero inoxidable recubiertas con un éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de la invención en cuanto a su capacidad de controlar la reestenosis inducida en un modelo de extensión arterial porcino de 28 días. Se evaluaron cuatro grupos de endoprótesis diferentes con el compuesto farmacéutico y con diferentes configuraciones de recubrimiento. El grupo 1 constó de cinco endoprótesis de acero inoxidable que primeramente se recubrieron con una capa básica consistente en un copolímero de policaprolactona y poli(ácido L-láctico). Después se les aplicó una capa superior de poli(ácido D,L-láctico) y 225 µg del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina. El grupo 2 constó de cinco endoprótesis de acero inoxidable con el mismo recubrimiento básico y un recubrimiento superior de poli(ácido D,L-láctico) y 100 µg del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina. El grupo 3 constó de cinco endoprótesis con un recubrimiento superior de fármaco consistente solo en 100 µg del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina aplicado directamente sobre el recubrimiento básico del copolímero de policaprolactona y poli(ácido L-láctico). Finalmente, el grupo 4 constó de cinco endoprótesis con un

recubrimiento básico del polímero parileno y una capa superior de poli(ácido D,L-láctico) y 225 µg del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina. Todas las endoprótesis tenían 16 mm de longitud, se montaron en sistemas estándar de administración de balones y se esterilizaron después con óxido de etileno gaseoso. La relación entre balón y arteria de las endoprótesis implantadas fue de aproximadamente 1,20:1,00. La matriz de capas de recubrimiento y las dosis de fármaco se eligieron con la intención de optimizar la adhesión del compuesto farmacéutico activo a la superficie de la endoprótesis y determinar el mejor medio de transferir el fármaco a la pared del vaso circundante al implantar la endoprótesis.

El principal objetivo de este estudio fue evaluar el recubrimiento de compuestos farmacéuticos en endoprótesis para el tratamiento de vasos en los que se había inducido una lesión intencionadamente. Las mediciones de las arterias coronarias se llevaron a cabo a partir de imágenes angiográficas antes de la implantación de las endoprótesis, inmediatamente después de la implantación y 28 días después de la implantación para determinar la eficacia de la endoprótesis recubierta en la reducción de la reestenosis. La determinación de la pérdida angiográfica tardía se realizó por sustracción del diámetro mínimo de la luz del vaso con la endoprótesis a los 28 días después de la implantación del diámetro mínimo de la luz del vaso en el momento de la implantación. La determinación del porcentaje de estenosis de diámetro se llevó a cabo a los 28 días después de la implantación mediante el cálculo de 100(1-DML/diaref.), en que DML representa en diámetro mínimo de la luz del vaso a los 28 días después de la implantación y diaref. es el diámetro medio de las secciones del vaso adyacentes al vaso con la endoprótesis. En estudios porcinos anteriores, los vasos con endoprótesis implantadas de acero inoxidable sin recubrir mostraron valores medios de pérdida angiográfica tardía de 1 mm o más y valores angiográficos medios del porcentaje de estenosis de diámetro de aproximadamente el 23 %. Entre las endoprótesis recubiertas con fármacos del grupo 1, el valor de la pérdida tardía fue de 0,53 mm y la estenosis de diámetro media del 11 %. El valor de la pérdida tardía del grupo 2 fue de 0,42 mm y la estenosis de diámetro media del 11 %. El valor de la pérdida tardía del grupo 3 fue de 0,49 mm y la estenosis de diámetro media del 12 %. El valor de la pérdida tardía del grupo 4 fue de 0,28 mm y la estenosis de diámetro media del 10 %. La reducción significativa de los valores de pérdida angiográfica tardía y estenosis de diámetro en los cuatro grupos con recubrimiento de fármaco con respecto a los valores esperados para las endoprótesis sin recubrir indica una reducción de la reestenosis en el vaso debido al efecto del fármaco.

Ensayo B

Se diseñó otro conjunto de evaluaciones *in vivo* para comparar los efectos de dos fármacos diferentes como recubrimiento de endoprótesis de magnesio. Los dispositivos se implantaron en arterias coronarias porcinas usando una relación entre balón y arteria de 1,15:1,00. Estas endoprótesis de magnesio se recubrieron primeramente con parileno C, un polímero elástico, duradero y permanente. Las endoprótesis se recubrieron después con una matriz de recubrimiento específica que comprendía un fármaco y un polímero. Al aplicar primeramente el recubrimiento de parileno, se supone que los elementos de magnesio del implante quedan protegidos de la corrosión durante periodos de tiempo que exceden el tiempo requerido para liberar el fármaco desde la matriz de fármaco y polímero. El grupo 1 de endoprótesis se recubrió con una matriz que comprendía el fármaco rapamicina y poli(ácido láctico), de manera que la dosis total del fármaco fue de 223 µg. Los grupos 2 y 3 de endoprótesis se recubrieron con una matriz de poli(ácido láctico) y como fármaco un éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina, de manera que la dosis total de dicho fármaco fue de 160 µg. Todas las endoprótesis se montaron sobre catéteres de administración con balones que después se envasaron y se esterilizaron con óxido de etileno gaseoso. Las endoprótesis de cada uno de los tres grupos independientes se implantaron en una de tres arterias coronarias porcinas y se expandieron hasta un diámetro de aproximadamente 3,0 mm. A los 28 días después de la implantación se llevó a cabo la determinación de la pérdida angiográfica tardía y del porcentaje de estenosis de diámetro para cada vaso con implante. Los resultados se exponen en la tabla siguiente.

| **Fármaco** | **Cantidad del fármaco en peso (µg)** | **Cantidad molar del fármaco (pM)** | **Pérdida angiográfica tardía (mm)** | **Diámetro de estenosis (%)** |
|---|---|---|---|---|
| Rapamicina - grupo 1<br><br>(n = 5)* | 223 | 240 | 0,42 | 13,1 |
| Éster 40-O-hidrocarburo cíclico - grupo 2<br><br>(n = 2)* | 160 | 150 | 0,17 | 11,4 |

| Fármaco | Cantidad del fármaco en peso (µg) | Cantidad molar del fármaco (pM) | Pérdida angiográfica tardía (mm) | Diámetro de estenosis (%) |
|---|---|---|---|---|
| Éster 40-O-hidrocarburo cíclico - grupo 3<br><br>(n = 5)* | 160 | 150 | 0,24 | 11,9 |

* n = número de endoprótesis

Aunque la dosificación de fármaco de los ésteres 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de los grupos 2 y 3 fue prácticamente un 30 % inferior en peso y un 37,5 % inferior en concentración molar que la dosificación de fármaco de la rapamicina en el grupo 1, se observaron reducciones significativas en los valores de la pérdida angiográfica tardía y la estenosis de diámetro en ambos grupos de ésteres 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina en comparación con los valores del grupo de la rapamicina. Estos datos demuestran que con una dosis inferior, un éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina es más eficaz para el tratamiento de la reestenosis vascular que la rapamicina.

IV. Composiciones y aplicaciones

IVA. Composiciones

En otro aspecto, la invención incluye una composición que incorpora un éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de la invención, en que la composición sirve como depósito para la liberación, típicamente de manera controlada, del compuesto en un sitio de tratamiento.

Micro y macropartículas

Una composición ejemplar incluye una suspensión de partículas de polímero que puede introducirse en un sitio adecuado de tratamiento *in vivo* por medio de una inyección o administrarse a través de un catéter. Las partículas de polímero pueden ser microporosas, macroporosas o no porosas y pueden estar formadas por un polímero que actúa como depósito del fármaco adecuado. Algunas partículas de polímero ejemplares se describen, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. n.° 5.135.740, incorporada en este documento por referencia. También se contemplan las partículas liposómicas que incorporan el compuesto en forma encapsulada o atrapada en una membrana. Los polímeros adecuados para la formación de partículas incluyen, pero no se limitan a poli(ácido D,L-láctico), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D-láctico), poli(ácido glicólico) y copolímeros y mezclas de polilactato y poliglicolato. Otros polímeros adecuados incluyen polímeros de metacrilato, como metacrilato de polibutilo, copolímero de etileno y alcohol vinílico (EVOH), ε-caprolactona, glicolida, copolímero de etileno y acetato de vinilo hidroxilado (EVA), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(óxidos de etileno) (PEO), poliésteramidas y copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos. Típicamente, la composición se formula para contener entre el 20 y el 80 % en peso del polímero y entre el 20 y el 80 % en peso del compuesto de rapamicina. Una formulación ejemplar contiene entre el 20 y el 60 % en peso del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina y entre el 40 y el 80 % en peso de un polímero de polilactato o poliglicolato o un copolímero o polímero mixto de polilactato/poliglicolato. Las partículas tienen tamaños típicos de entre aproximadamente 0,1 µm y aproximadamente 100 µm de diámetro, preferentemente de aproximadamente 0,5 µm a aproximadamente 20 µm y pueden administrarse como líquido, pasta o suspensión de gel.

Endoprótesis recubierta con un fármaco

En otra realización general, la invención incluye una endoprótesis vascular recubierta con el fármaco solamente o el fármaco formulado en un recubrimiento de polímero, como las formulaciones de fármaco y polímero descritas anteriormente. Tales endoprótesis son típicamente estructuras cilíndricas, de armazón metálico expansible, cuyos soportes o filamentos pueden estar recubiertos en sus superficies externas con un recubrimiento farmacoactivo. Cuando se coloca en la luz de un cuerpo, la endoprótesis se expande para presionar contra la pared del vaso y mantenerse en el sitio, mientras que el fármaco se eluye de la endoprótesis hacia la pared del vaso.

Un recubrimiento ejemplar contiene cantidades iguales en peso del compuesto 1 y material de poli(ácido D,L-láctico), que puede formularse y aplicarse a la superficie externa de la endoprótesis de acuerdo con procedimientos bien conocidos. Un producto de endoprótesis ejemplar se describe en la patente de los EE. UU. 7.214.759, en la que se aplican polímeros que contienen poliésteres y agentes terapéuticos opcionales a sustratos implantables, incluidas endoprótesis. Los recubrimientos aplicados sobre la superficie de las endoprótesis pueden incorporar materiales excipientes junto con los ésteres 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina que mejoren las propiedades de adhesión

o el perfil de elución del fármaco o que impartan otras propiedades beneficiosas al sistema. El recubrimiento puede contener o estar compuesto de depósitos de fármaco micro o macroporosos. El recubrimiento puede estar compuesto del compuesto farmacéutico solamente. Los expertos en la técnica serán conscientes de que estos ejemplos no limitan el alcance de la invención.

IVB. Tratamiento de la reestenosis: liberación de un compuesto desde un catéter con balón

En otra aplicación vascular, los ésteres 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina pueden aplicarse como recubrimiento sobre la superficie de la porción del balón hinchable en un catéter con balón de una angioplastia vascular percutánea, de manera que cuando el balón se coloca adyacente a una lesión vascular diana y se hincha, el fármaco se separa de la superficie del balón para transferirse al tejido afectado. En este procedimiento de administración de fármacos, el balón distribuye el fármaco homogéneamente a lo largo de la pared arterial, mientras que en las endoprótesis farmacoactivas, la mayor concentración se encuentra bajo los componentes filamentosos de las endoprótesis. Aunque generalmente, las endoprótesis alteran permanentemente la pared del vaso, el balón recubierto con el fármaco se retira después de su colocación, dejando solo el fármaco y el recubrimiento restantes. En la patente de los EE. UU. 7.572.245, Herweck y col. describen un medio de administrar un agente terapéutico a la luz de un vaso mediante la colocación de un balón recubierto dentro de un vaso diana y, a través del hinchado del balón, la distribución del agente de recubrimiento sobre la lesión vascular de manera no traumática, con lo que se transfiere un porción mediante una acción de absorción lipófila. En la patente de los EE. UU. 7.750.041, Speck y col. desvelan un catéter angiográfico que comprende un recubrimiento de paclitaxel e iopromida aplicado a la porción del balón del catéter que se libera al tejido circundante al hinchar el balón.

Los recubrimientos aplicados sobre la superficie de balones vasculares pueden incorporar materiales excipientes junto con los ésteres 40-O-hidrocarburo cíclico que mejoren las propiedades de adhesión o el perfil de elución del fármaco o que impartan otras propiedades beneficiosas al sistema. El recubrimiento puede contener o estar compuesto de depósitos micro o macroporosos del fármaco. El recubrimiento puede estar compuesto solamente del compuesto farmacéutico.

IVC. Tratamiento de trastornos oculares

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de trastornos oculares. La rapamicina misma ha sido evaluada clínicamente para el tratamiento de la degeneración macular. En ensayos clínicos, las inyecciones subconjuntivas de rapamicina en dosis en el intervalo de 220 µg a 880 µg aumentaron la agudeza visual en un espacio de tiempo de 180 días. La rapamicina también se ha aplicado sistémicamente junto con corticosteroides para el tratamiento de la uveítis no infecciosa. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en endoprótesis/derivaciones con o sin válvulas usados para el drenaje del glaucoma. En la presente invención, los trastornos oculares se tratan mediante la administración de una cantidad terapéutica del análogo éster alquílico de rapamicina de la presente invención a un sujeto mamífero con necesidad de tratamiento.

IVD. Tratamiento de cánceres

Los compuestos de la presente invención son útiles también en el tratamiento del cáncer. La rapamicina misma se usa actualmente en ensayos clínicos de cáncer de páncreas así como de cáncer de piel y cáncer de mama. El efecto terapéutico de la rapamicina y compuestos relacionados en el tratamiento del cáncer y tumores malignos es debido probablemente a la alteración de las rutas metabólicas implicadas en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. También se ha encontrado que la rapamicina, cuando se combina con el fármaco contra el cáncer carboplatino, mejora potencialmente la eficacia del tratamiento del cáncer ovárico. También se ha demostrado que la rapamicina inhibe la progresión del sarcoma de Kaposi dérmico. Otros inhibidores de mTOR, como temsirolimus y everolimus están probándose actualmente para uso contra cánceres como el glioblastoma multiforme y el linfoma de células del manto. En la presente invención, se trata un cáncer mediante la administración de una cantidad terapéutica del análogo éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de la presente invención a un mamífero con necesidad de tratamiento.

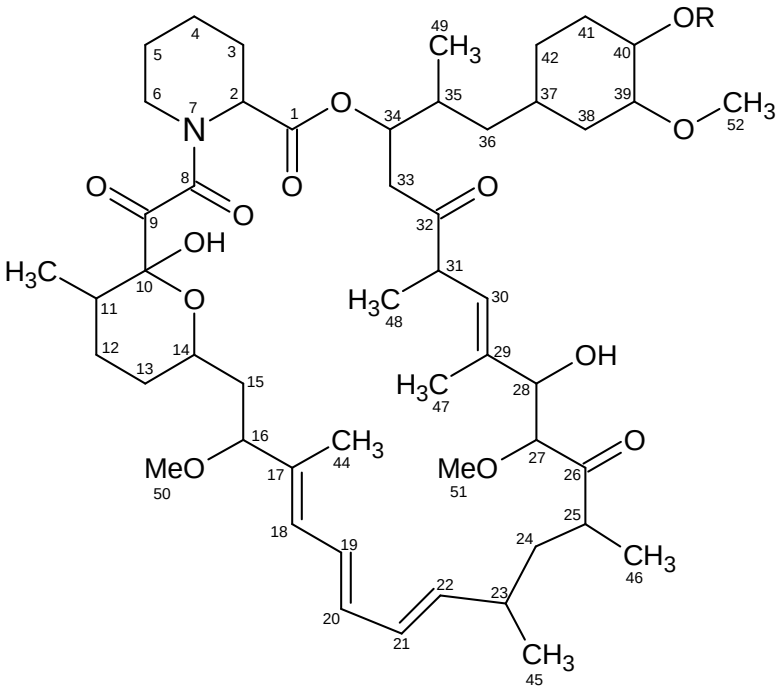
IVE. Prevención del rechazo de trasplantes

La rapamicina y sus análogos pueden usarse solos o junto con inhibidores de calcineurina, tales como tacrolimus, para proporcionar regímenes inmunosupresores. Los pacientes de trasplantes pueden recibir medicaciones por vía oral que incluyen rapamicina con el nombre comercial de Rapamun® o everolimus, un análogo de rapamicina con el nombre comercial de Certican®, para reducir la incidencia del rechazo de tejidos. Estos tratamientos tienen la ventaja de su menor toxicidad para el riñón. En la presente invención, el sujeto se trata mediante la administración de una cantidad terapéutica de un análogo éster alquílico de rapamicina de la presente invención.

Aunque la invención se ha descrito con respecto a realizaciones y aplicaciones concretas, se apreciará que pueden llevarse a cabo diversas modificaciones adicionales de las aplicaciones coherentes con el alcance de las reivindicaciones.

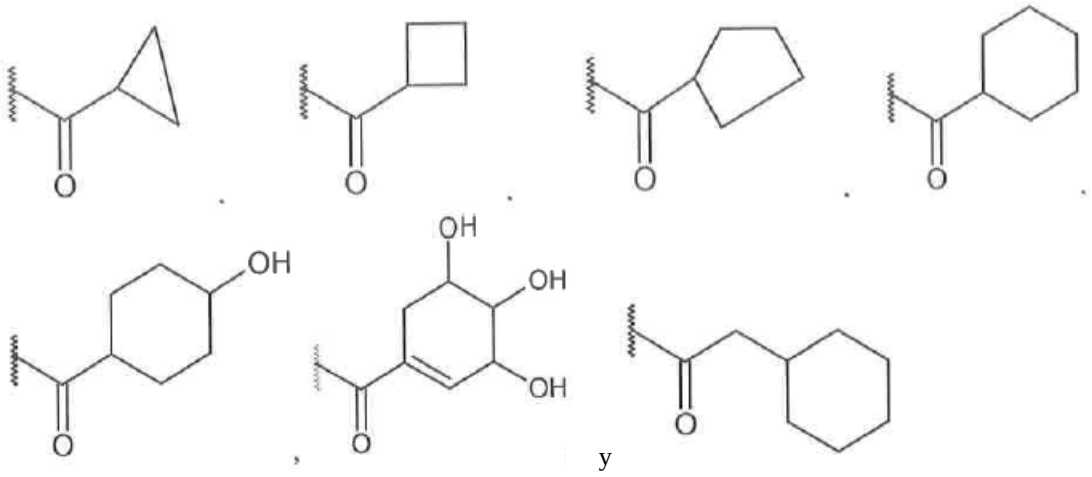
**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina con la estructura:



en la que R es $C(O)-(CH_2)_n-X$, n es 0, 1 o 2, X es un hidrocarburo cíclico con 3-8 carbonos, opcionalmente con uno o más enlaces insaturados, uno o más átomos de carbono de cadena lineal o cíclicos pueden contener un OH o una sustitución de haluro y la estructura parental de rapamicina puede contener sustituciones en otras posiciones distintas de la posición 40.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que $C(O)-(CH_2)_n-X$ tiene una de las estructuras siguientes:



y

3. Un compuesto éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de la reivindicación 1 o 2 para uso en el tratamiento de la (i) reestenosis; (ii) cicatrización; (iii) lesiones vasculares; (iv) inflamación vascular; (v) rechace de trasplantes; (vi) enfermedades oftálmicas proliferativas, incluida la degeneración macular húmeda relacionada con la edad (DMRE) y el edema macular diabético (EMD); (vii) uveítis; (viii) cáncer en un mamífero; (ix) diversas dolencias de la piel o (x) tratamientos otorrinolaringológicos.

4. Un compuesto éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de la reivindicación 1 o 2 para uso en la inhibición de la reestenosis en el sitio de una lesión vascular, en que el éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina se administra desde una endoprótesis farmacoactiva colocada en el sitio de la lesión vascular.

5. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en que la endoprótesis farmacoactiva tiene un cuerpo de la endoprótesis expansible formado por uno o más filamentos y, sobre estos, un recubrimiento que contiene entre el 20 y el 100 % en peso del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina y entre 0 y el 80 % en peso de un polímero.

6. El compuesto para el uso de la reivindicación 5, en que el recubrimiento de la endoprótesis contiene entre el 20 y el 60 % en peso del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina y entre el 40 y el 80 % en peso de al menos un polímero seleccionado del grupo que consta de polianhídrido, poli(ácido glicólico), poliglicolida, poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), policaprolactona, poli(carbonato de trimetileno), poliesteramida, polihidroxialcanoato, polihidroxivalerato, poli(lactida-co-glicolida), polihidroxibutirato, poli(hidroxibutirato-co-valerato) y poliortoéster.

7. Una endoprótesis farmacoactiva con un cuerpo de la endoprótesis expansible formado por uno o más filamentos y, sobre estos, un recubrimiento que contiene entre el 20 % y el 100 % del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de la reivindicación 1 y entre el 0 y el 80 % en peso de un polímero.

8. La endoprótesis de la reivindicación 7, en que el recubrimiento de la endoprótesis contiene entre el 20 y el 60 % en peso del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina y entre el 40 y el 80 % en peso de al menos un polímero seleccionado del grupo que consta de polianhídrido, poli(ácido glicólico), poliglicolida, poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), policaprolactona, poli(carbonato de trimetileno), poliesteramida, polihidroxialcanoato, polihidroxivalerato, poli(lactida-co-glicolida), polihidroxibutirato, poli(hidroxibutirato-co-valerato) y poliortoéster.

9. Endoprótesis vascular del tipo que tiene un cuerpo de la endoprótesis expansible formado por uno o más filamentos, como una endoprótesis de filamentos metálicos, y, sobre estos, un recubrimiento de polímero farmacoactivo que contiene del 40 al 80 % en peso del polímero y del 20 al 60 % en peso de un compuesto de rapamicina con un enlace 40-O-H o un 40-O-grupo alcohólico lineal, una mejora que reduce significativamente la tendencia del recubrimiento a desconcharse o agrietarse al expandirse el cuerpo de la endoprótesis y comprende la sustitución del compuesto de rapamicina por el éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de la reivindicación 1.

10. La endoprótesis de la reivindicación 9, en que el recubrimiento de polímero farmacoactivo contiene entre el 20 y el 60 % en peso del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina y entre el 40 y el 80 % en peso de al menos un polímero seleccionado del grupo que consta de polianhídrido, poli(ácido glicólico), poliglicolida, poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), policaprolactona, poli(carbonato de trimetileno), poliesteramida, polihidroxialcanoato, polihidroxivalerato, poli(lactida-co-glicolida), polihidroxibutirato, poli(hidroxibutirato-co-valerato) y poliortoéster.

11. Una composición farmacéutica que comprende micropartículas con el 10 al 80 % en peso del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de la reivindicación 1 en forma atrapada en las partículas.

12. La composición de la reivindicación 11, en que el recubrimiento de polímero farmacoactivo contiene entre el 20 y el 60 % en peso de al menos un polímero seleccionado del grupo que consta de polianhídrido, poli(ácido glicólico), poliglicolida, poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), policaprolactona, poli(carbonato de trimetileno), poliesteramida, polihidroxialcanoato, polihidroxivalerato, poli(lactida-co-glicolida), polihidroxibutirato, poli(hidroxibutirato-co-valerato) y poliortoéster.

13. Una endoprótesis farmacoactiva con un cuerpo de la endoprótesis expansible formado por uno o más filamentos y, sobre estos, un primer recubrimiento que contiene un polímero y un segundo recubrimiento que contiene entre el 20 y el 100 % del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina de la reivindicación 1 y entre el 0 y el 80 % en peso de un polímero.

14. La endoprótesis de la reivindicación 13, en que el primer recubrimiento de la endoprótesis contiene al menos un polímero seleccionado del grupo que consta de polianhídrido, poli(ácido glicólico), poliglicolida, poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), policaprolactona, poli(carbonato de trimetileno), poliesteramida, polihidroxialcanoato, polihidroxivalerato, poli(lactida-co-glicolida), polihidroxibutirato, poli(hidroxibutirato-co-valerato) y poliortoéster y el segundo recubrimiento de la endoprótesis contiene entre el 20 y el 100 % en peso del éster 40-O-hidrocarburo cíclico de rapamicina y del 0 al 80 % en peso de al menos un polímero seleccionado del grupo que consta de polianhídrido, poli(ácido glicólico), poliglicolida, poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), policaprolactona, poli(carbonato de trimetileno), poliesteramida, polihidroxivalerato, poli(lactida-co-glicolida), polihidroxibutirato, poli(hidroxibutirato-co-valerato) y poliortoéster.

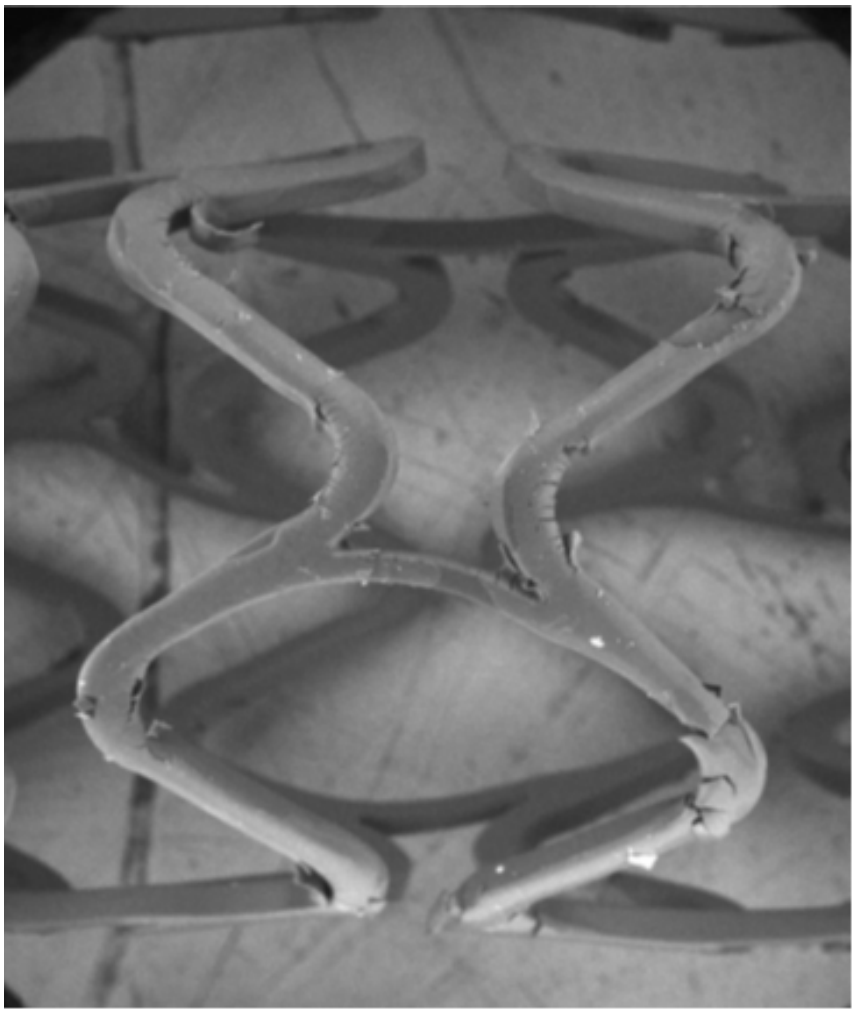


FIG. 1

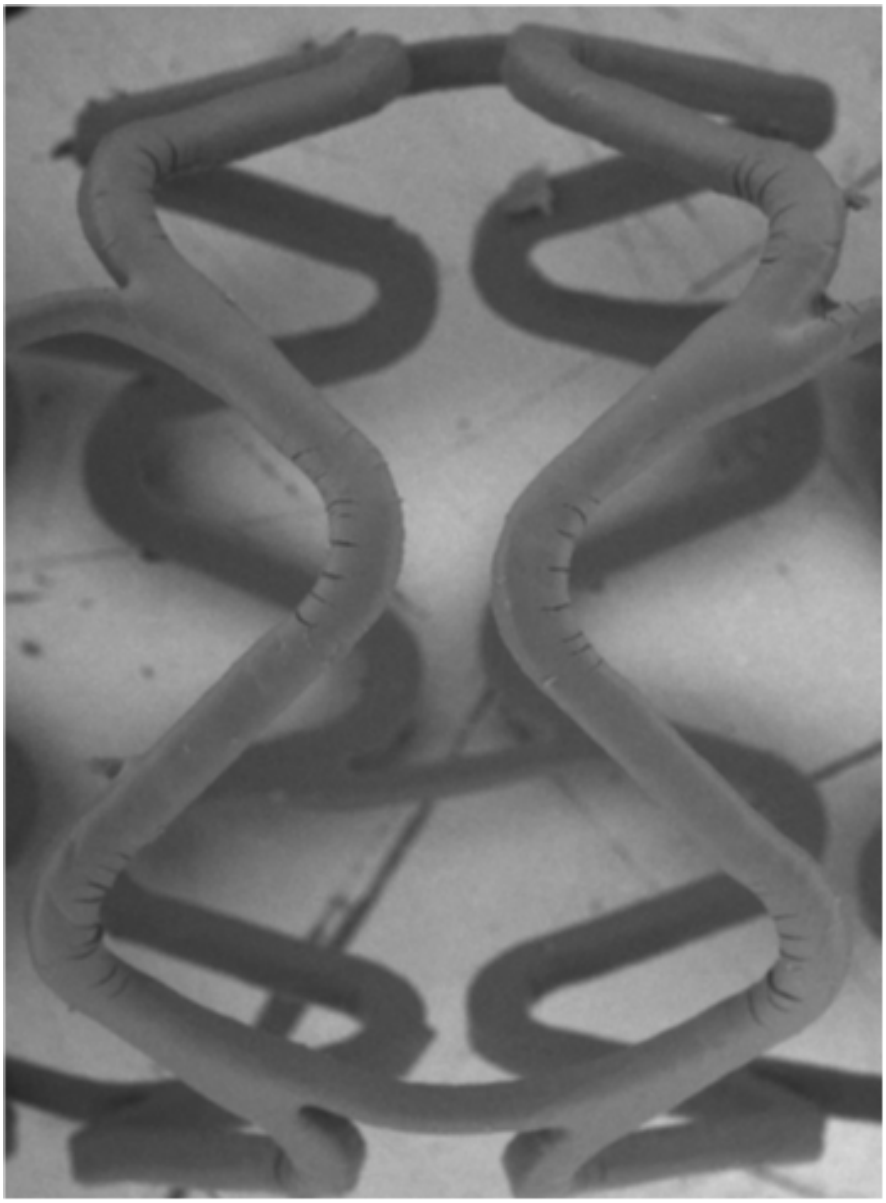


FIG. 2