

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 853**

51 Int. Cl.:

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2002 PCT/US2002/28798**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2003 WO03022324**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2002 E 02770496 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 1427457**

54 Título: **Dispositivos médicos que contienen análogos de rapamicina**

30 Prioridad:

10.09.2001 US 950307

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

07.11.2016

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
D-377 AP6A-1 100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064-6008, US**

72 Inventor/es:

**MOLLISON, KARL, W.;
LECAPTAIN, ANGELA, M.;
BURKE, SANDRA, E.;
CROMACK, KEITH, R. y
TARCHA, PETER, J.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 588 853 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivos médicos que contienen análogos de rapamicina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a dispositivos médicos que comprenden compuestos químicos que tienen actividad inmunomoduladora y, en particular, a inmunomoduladores de macrólidos. Más particularmente, la invención se refiere a dispositivos médicos que comprenden análogos semisintéticos de rapamicina.

10

Antecedentes de la invención

El compuesto ciclosporina (ciclosporina A) ha encontrado un amplio uso desde su introducción en los campos de los trasplantes de órganos y la inmunomodulación, y ha dado lugar a un aumento significativo en la tasa de éxito de los procedimientos de trasplante. Recientemente, se han descubierto varias clases de compuestos macrocíclicos que tienen actividad inmunomoduladora potente. Okuhara et al., en la solicitud de patente europea n.º 184,162, publicada el 11 de junio de 1986, divulga un número de compuestos macrocíclicos aislados del género *Streptomyces*, incluyendo el inmunosupresor FK-506, una lactona macrocíclica de 23 miembros, que se aisló a partir de una cepa de *S. tsukubaensis*.

15

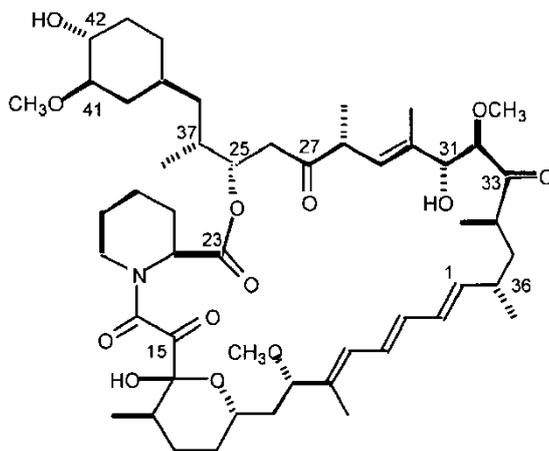
Otros productos naturales relacionados, tales como FR-900520 y FR-900523, que difieren de FK-506 en su sustituyente alquilo en C-21, se han aislado de *S. hygroscopicus yakushimnaensis*. Otro análogo, FR-900525, producido por *S. tsukubaensis*, difiere de FK-506 en la sustitución de un resto de ácido pipercolico por un grupo de prolina. Los efectos secundarios insatisfactorios asociados a la ciclosporina y a FK-506, tales como nefrotoxicidad, han conducido a una continua búsqueda de compuestos inmunosupresores que tengan una mejor eficacia y seguridad, incluyendo un agente inmunosupresor que sea eficaz tópicamente, pero ineficaz sistémicamente (patente de Estados Unidos n.º 5.457.111).

20

La rapamicina es un antibiótico trieno macrocíclico producido por *Streptomyces hygroscopicus*, que se descubrió que tenía actividad antifúngica, particularmente contra *Candida albicans*, tanto *in vitro* como *in vivo* (C. Vezina et al., J. Antibiot. 1975, 28, 721; S. N. Sehgal et al., J. Antibiot. 1975, 28, 727; H. A. Baker et al., J. Antibiot. 1978, 31, 539; patente de Estados Unidos n.º 3.929.992; y patente de Estados Unidos n.º 3.993.749).

25

30



35

Rapamicina

La rapamicina sola (patente de Estados Unidos n.º 4.885.171) o en combinación con picibanil (patente de Estados Unidos n.º 4.401.653) ha demostrado tener actividad antitumoral. En 1977 se demostró que la rapamicina era eficaz también como un inmunosupresor en un modelo experimental de encefalomielititis alérgica, un modelo para esclerosis múltiple; en el modelo de artritis adyuvante, un modelo para artritis reumatoide; y se ha demostrado que inhibe eficazmente la formación de anticuerpos tipo IgE (R. Martel et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 1977, 55, 48).

40

Los efectos inmunosupresores de la rapamicina también se han divulgado en *FASEB* 1989, 3, 3411, ya que tiene capacidad para prolongar el tiempo de supervivencia de injertos de órganos en roedores histocompatibles (R. Morris, Med. Sci. Res., 1989, 17, 877). M. Strauch (*FASEB*, 1989, 3, 3411) divulgó la capacidad de la rapamicina para inhibir la activación de células T. Estos y otros efectos biológicos de la rapamicina se revisan en *Transplantation Reviews*, 1992, 6, 39-87.

45

Se ha demostrado que la rapamicina reduce la proliferación de la neointima en modelos animales y que reduce la tasa de reestenosis en los seres humanos. Se ha publicado evidencia que muestra que la rapamicina también

50

exhibe un efecto antiinflamatorio, una característica que apoya su selección como agente para el tratamiento de la artritis reumatoide. Debido a que se cree que tanto la proliferación celular como la inflamación son factores causantes en la formación de lesiones reestenóticas después de la angioplastia con balón y la colocación de endoprótesis vascular, la rapamicina y sus análogos han sido propuestos para la prevención de la reestenosis.

5 Se ha demostrado que los derivados monoéster y diéster de la rapamicina (esterificada en las posiciones 31 y 42) son útiles como antimicóticos (patente de Estados Unidos 4.316.885) y como profármacos solubles en agua de la rapamicina (patente de Estados Unidos 4.650.803).

10 La fermentación y purificación de rapamicina y 30-desmetoxi rapamicina se han descrito en la bibliografía (C. Vezina et al. J. Antibiot. (Tokio), 1975, 28 (10), 721; S. N. Sehgal et al., J. Antibiot. (Tokio), 1975, 28(10), 727; 1983, 36(4), 351; N. L. Pavia et al., J. Natural Products, 1991, 54(1), 167-177).

15 Se han intentado numerosas modificaciones de rapamicina. Estas incluyen la preparación de derivados mono- y diéster de rapamicina (WO 92/05179), 27-oximas de rapamicina (EPO 467606); análogo 42-oxo de rapamicina (patente de Estados Unidos n.º 5.023.262), rapamicinas bicíclicas (patente de Estados Unidos n.º 5.120.725); dímeros de rapamicina (patente de Estados Unidos n.º 5.120.727); éteres silílicos de rapamicina (patente de Estados Unidos n.º 5.120.842); y arilsulfonatos y sulfamatos (patente de Estados Unidos n.º 5.177.203). La rapamicina se ha sintetizado recientemente en sus formas enantioméricas naturales (K. C. Nicolaou et al., J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 4419-4420; S. L. Schreiber, J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 7906-7907; S. J. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 9345-9346).

20 Se sabe que la rapamicina, tal como FK-506, se une aFKBP-12 (Siekierka, J. J.; Hung, S. H. Y.; Poe, M.; Lin, C. S.; Sigal, N. H. Nature, 1989, 341, 755-757; Harding, M. W.; Galat, A.; Uehling, D. E.; Schreiber, S. L. Nature 1989, 341, 758-760; Dumont, F. J.; Melino, M. R.; Staruch, M. J.; Koprak, S. L.; Fischer, P. A.; Sigal, N. H. J. Immunol. 1990, 144, 1418-1424; Bierer, B. E.; Schreiber, S. L.; Burakoff, S. J. Eur. J. Immunol. 1991, 21, 439-445; Fretz, H.; Albers, M. W.; Galat, A.; Standaert, R. F.; Lane, W. S.; Burakoff, S. J.; Bierer, B. E.; Schreiber, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 1409-1411). Recientemente se ha descubierto que el complejo rapamicina /FKBF-12 se une aún a otra proteína, que es distinta de calcineurina, la proteína que inhibe el complejo FK-506/FKBP-12 (Brown, E. J.; Albers, M. W.; Shin, T. B.; Ichikawa, K.; Keith, C. T.; Lane, W. S.; Schreiber, S. L. Nature 1994, 369, 756-758; Sabatini, D. M.; Erdjument-Bromage, H.; Lui, M.; Tempest, P.; Snyder, S. H. Cell, 1994, 78, 35-43).

25 Andreas Gruntzig desarrolló la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en la década de 1970. La primera dilatación coronaria canina se realizó el 24 de septiembre de 1975; se presentaron estudios que mostraban el uso de la ACTP en la reunión anual de la American Heart Association al año siguiente. Poco después, se estudió el primer paciente humano en Zúrich, Suiza, seguido de los primeros pacientes humanos americanos en San Francisco y Nueva York. Si bien este procedimiento ha cambiado la práctica de la cardiología intervencionista con respecto al tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva, el procedimiento no ofrecía soluciones a largo plazo. Los pacientes que recibieron solo reducción temporal del dolor en el pecho asociado con oclusión vascular; a menudo era necesario repetir los procedimientos. Se determinó que la existencia de lesiones reestenóticas limitaba seriamente la utilidad del nuevo procedimiento. A finales de la década de 1980, se introdujeron las endoprótesis vasculares para mantener la permeabilidad del vaso después de la angioplastia. La colocación de la endoprótesis vascular está involucrada en el 90 % de las angioplastias que se realizan hoy en día. Antes de la introducción de endoprótesis vasculares, la tasa de reestenosis varió de 30 % a 50 % de los pacientes que fueron tratados con angioplastia con balón. La tasa de recurrencia después de la dilatación de la reestenosis intraendoprótesis vascular puede ser tan alta como 70 % en los subgrupos de pacientes seleccionados, mientras que la tasa de reestenosis angiográfica en la colocación de una endoprótesis vascular *de novo* es de aproximadamente 20 %. La colocación de la endoprótesis vascular redujo la tasa de reestenosis a del 15 % hasta el 20 %. Este porcentaje representa probablemente los mejores resultados que se pueden obtener con la colocación de endoprótesis vascular puramente mecánica. La lesión reestenosis está causada principalmente por hiperplasia de la neoíntima, que es claramente diferente de la enfermedad aterosclerótica tanto en el curso de tiempo como en el aspecto histopatológico. La reestenosis es un proceso de curación de las paredes arteriales coronarias dañadas, con tejido de la neoíntima que incide de manera significativa en la luz del vaso. La braquiterapia vascular parece ser eficaz contra las lesiones de reestenosis en la endoprótesis vascular. No obstante, la radiación tiene limitaciones de funcionalidad y costes, y persistentes preguntas sobre la seguridad y la durabilidad.

50 El documento US 6 273 913 da a conocer la liberación de rapamicina localmente, particularmente desde una endoprótesis intravascular, directamente desde los microporos en el cuerpo de la endoprótesis vascular o mezclada o unida a un recubrimiento de polímero aplicado sobre la endoprótesis vascular para inhibir la proliferación del tejido de la neoíntima y, de ese modo, prevenir la reestenosis. La presente invención también facilita el funcionamiento de la endoprótesis vascular para inhibir la reestenosis.

65 En consecuencia, se desea reducir la tasa de reestenosis en al menos un 50 % de su nivel actual. Es por esta razón que la comunidad de dispositivos intervencionistas están realizando un esfuerzo importante para fabricar y evaluar las endoprótesis vascular que liberan fármacos. Tales dispositivos podrían tener muchas ventajas si tuvieran éxito, principalmente ya que tales sistemas no necesitarían terapias auxiliares, ya sea en forma de técnicas de peri-

procedimiento o de farmacoterapia oral crónica.

Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 muestra las concentraciones en sangre \pm SEM (n = 3) de análogos de rapamicina que contienen tetrazol dosificados en monos.

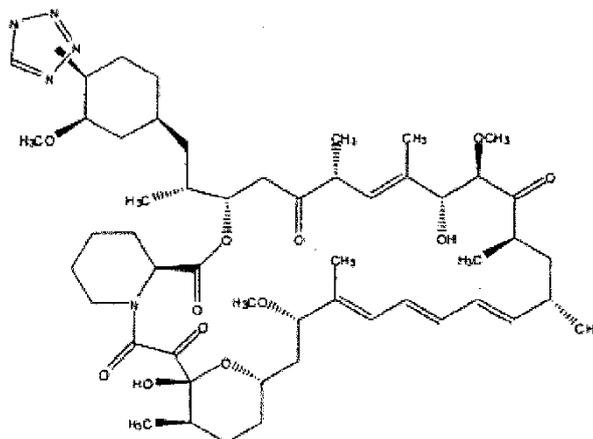
La figura 2 es una vista lateral en alzado que muestra una endoprótesis vascular adecuada para su uso en la presente invención.

10 La figura 3A es una vista en sección transversal de un segmento del vaso donde se colocó una endoprótesis vascular recubierta solo con polímero.

15 La figura 3B es una vista en sección transversal de un segmento del vaso donde se colocó una endoprótesis vascular recubierta con un polímero más fármaco.

Sumario de la invención

20 La presente invención proporciona un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1. Se describe en el presente documento están representados por la fórmula estructural:



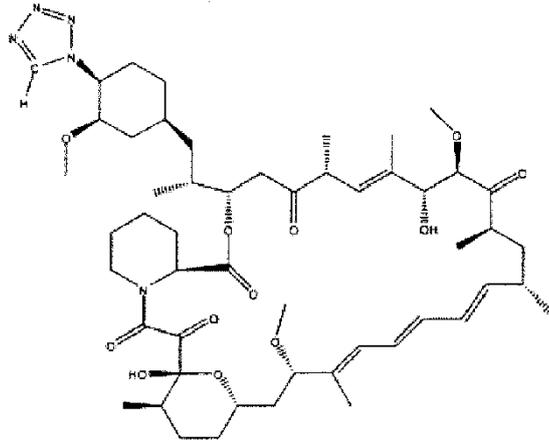
o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En el presente documento también se describen procesos de síntesis para la preparación de tales compuestos a partir de materiales de partida obtenidos por fermentación, así como intermedios químicos útiles en tales procesos de síntesis.

30 En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, al menos uno de los anteriores compuestos.

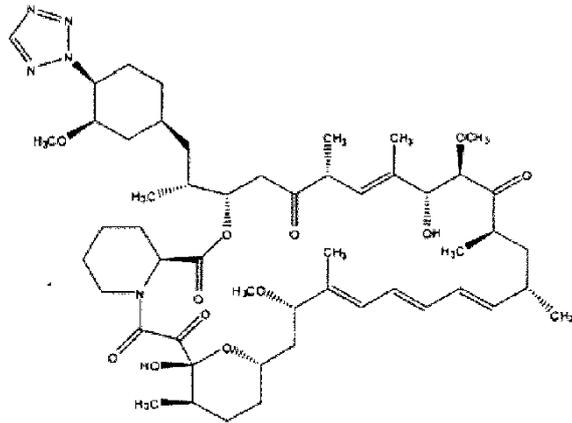
35 En el presente documento también se describe un método de tratamiento de diversos estados de enfermedad, entre los que se incluyen restenosis, rechazos de tejidos tras el trasplante, disfunciones inmunitarias y autoinmunes, crecimiento fúngico y cáncer.

40 La presente invención proporciona un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1. Preferiblemente, la estructura de soporte tiene un recubrimiento sobre la superficie de la misma, conteniendo el recubrimiento que contiene la sustancia terapéutica. Estructuras de apoyo para los dispositivos médicos que son adecuadas para su uso en la presente invención son endoprótesis vasculares coronarias, endoprótesis vasculares periféricas, catéteres, injertos arterio-venosos, injertos de derivación y balones de administración de fármacos utilizados en la vasculatura. Los medicamentos que son adecuados para su uso en la presente invención son,

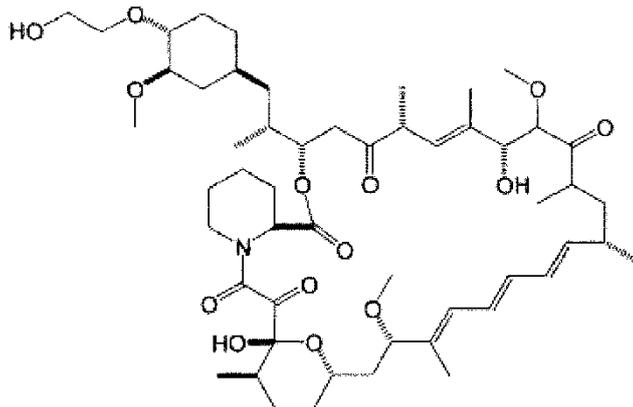


o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, (en lo sucesivo denominado como alternativa A-179578) donde el profármaco es como se define en el presente documento, y

5

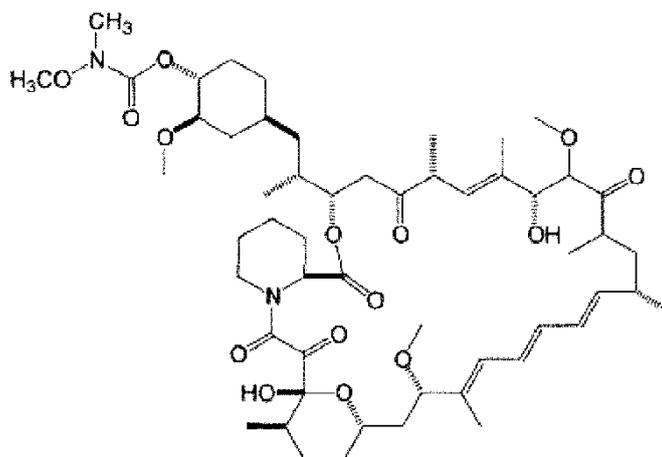


o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo (no dentro del alcance de la invención);



10

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, (en lo sucesivo denominado como alternativa SDZ RAD o 40-O-(2-hidroxietil) -rapamicina) (no dentro del alcance de la invención);



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, (en lo sucesivo denominado como alternativa A-94507) (no dentro del alcance de la invención).

- 5 Los recubrimientos que son adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, recubrimientos poliméricos que pueden comprender cualquier material polimérico donde el agente terapéutico, es decir, el fármaco, es sustancialmente soluble. El recubrimiento puede ser hidrófilo, hidrófobo, biodegradable o no biodegradable. Este dispositivo médico reduce la reestenosis en la vasculatura. Se espera que la administración coronaria directa de un fármaco, tal como A-179578, reduzca la tasa de reestenosis a un nivel de aproximadamente
- 10 0 % a 25 %.

Descripción detallada de la invención

Definición de los términos

- 15 El término "profármaco", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que rápidamente se transforman *in vivo* para dar el compuesto parental de la fórmula anterior mediante, por ejemplo, hidrólisis en sangre. En T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en "Bioreversible Carriers in Drug Design," American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 de
- 20 Edward B. Roche, ed., se proporciona una discusión exhaustiva.

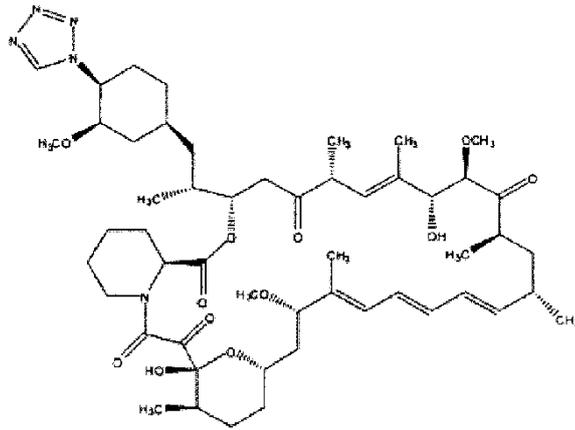
- La expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables" tal como se usa en el presente documento, se refiere a los profármacos del compuesto de la presente invención que son, dentro del ámbito del juicio médico sólido, adecuados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y de mamíferos sin indebida toxicidad, irritación
- 25 respuesta alérgica, son proporcionales con un cociente razonable de beneficios/riesgos y son eficaces para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, del compuesto de la invención. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de la presente invención son ésteres del profármaco de grupo hidroxilo en C-31 del compuesto de la presente invención.

- 30 La expresión "ésteres del profármaco", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera de varios grupos que forman éster que se hidrolizan en condiciones fisiológicas. Entre los grupos de éster del profármaco de la invención se incluyen acetilo, etanoilo, pivaloilo, pivaloiloimetilo, acetoximetilo, ftalidilo, metoximetilo e indanilo, así como grupos éster derivados del acoplamiento de aminoácidos naturales o no naturales con el grupo hidroxilo en
- 35 C-31 de los compuestos de la presente invención.

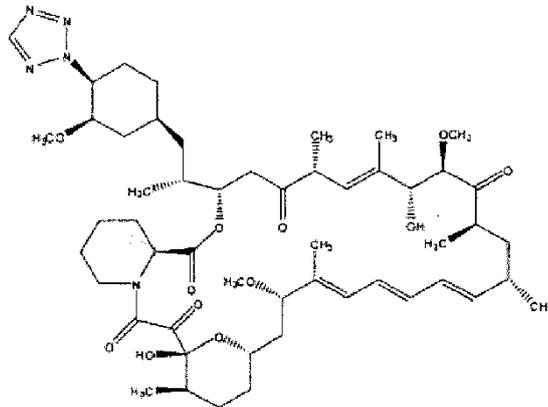
- El término "estructura de soporte" se refiere a un armazón que puede contener o soportar un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde el vehículo o excipiente pueden contener un agente terapéutico, por ejemplo, un fármaco u otro compuesto. La estructura de soporte está formada típicamente de metal o de un material
- 40 polimérico.

Realizaciones

En una realización, el dispositivo médico de la invención comprende un compuesto de fórmula



También se describe un compuesto de fórmula



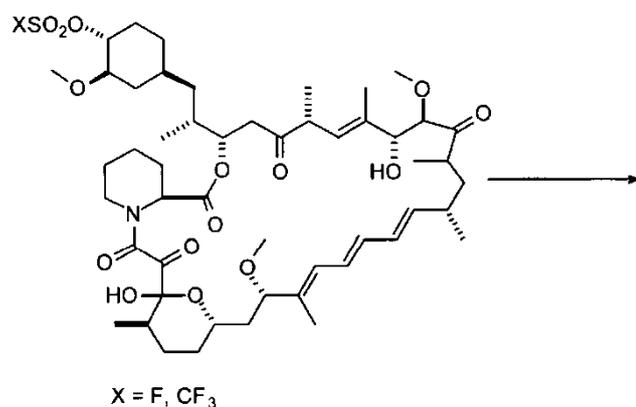
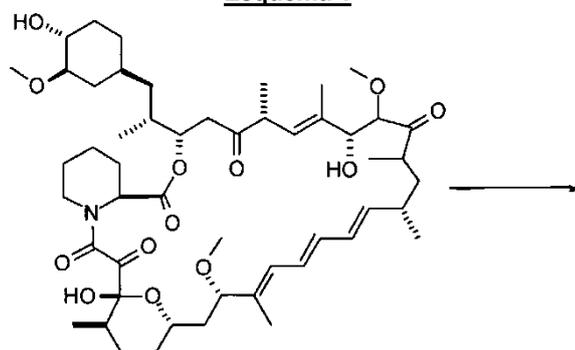
5

Preparación de compuestos de la presente invención

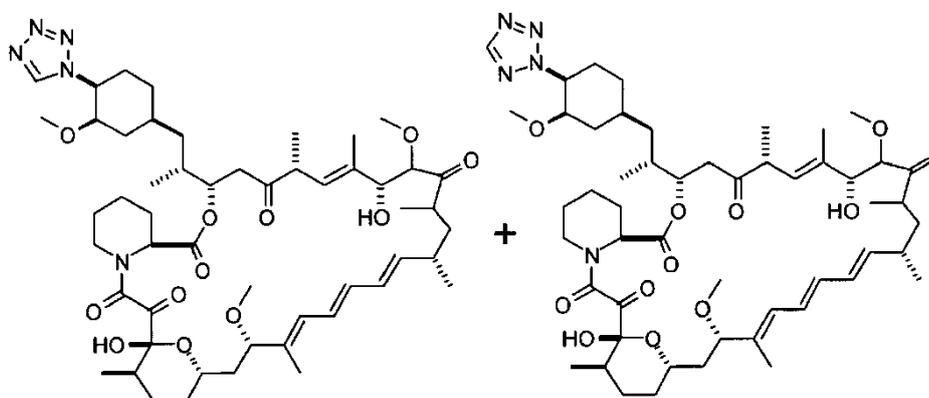
10 Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los procedimientos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la invención.

Los compuestos de la presente invención y otros compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar mediante diversas rutas de síntesis. Un procedimiento representativo se muestra en el Esquema 1.

15

Esquema 1

A



mezcla epimérica (B/C)

- 5 Como muestra el Esquema I, la conversión del hidroxilo de C-42 de la rapamicina en un grupo saliente trifluorometanosulfonato o fluorosulfonato proporcionó A. El desplazamiento del grupo saliente con tetrazol en presencia de una base no-nucleófila impedida, tal como 2, 6-lutidina, o, preferiblemente, diisocpropiletilamina proporcionó los epímeros B y C, que se separan y purifican mediante cromatografía instantánea en columna.

10 Métodos de síntesis

Lo anterior se comprenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos, que ilustran los métodos por los que se pueden preparar los compuestos de la invención y otros compuestos descritos en el presente documento.

15 **Ejemplo 1**

42-Epi- (tetrazolil)-rapamicina (isómero menos polar) (no está incluido en el alcance de la invención)

Ejemplo 1A

Una solución de rapamicina (100 mg, 0,11 mmoles) en diclorometano (0,6 ml) a -78 °C, EN atmósfera de nitrógeno, se trató secuencialmente con 2,6-lutidina (53 µl, 0,46 mmol, 4,3 equivalentes) y anhídrido trifluoro-metanosulfónico (37 µl, 0,22 mmol) y se agitó después durante 15 minutos, se calentó hasta la temperatura ambiente y se eluyó a través de una almohadilla de gel de sílice (6 ml) con éter dietílico. Las fracciones que contenían triflato se juntaron y se concentraron, para proporcionar el compuesto designado como una espuma de color ámbar.

Ejemplo 1B42-Epi-(tetrazolil)-rapamicina (isómero menos polar)

Una solución del ejemplo 1A en acetato de isopropilo (0,3 ml) se trató secuencialmente con diisopropiletilamina (87 DL, 0,5 mmol) y 1H-tetrazol (35 mg, 0,5 mmol) y después se agitó durante 18 horas. La mezcla se repartió entre agua (10 ml) y éter (10 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La concentración de las fases orgánicas proporcionó un sólido amarillo pegajoso que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3,5 g, malla de 70-230) eluyendo con hexano (10 ml), hexano-éter (4:1 (10 ml), 3:1 (10 ml), 2:1 (10 ml), 1:1 (10 ml, éter (30 ml), hexano:acetona (1:1 (30 ml). Uno de los isómeros se recogió en las fracciones de éter. EM (ESI) m/e 966 (M)-;

Ejemplo 242-Epi-(tetrazolil)-rapamicina (isómero más polar)**Ejemplo 2A**42-Epi-(tetrazolil)-rapamicina (isómero más polar)

La recogida de la banda de movimiento más lento de la columna de cromatografía utilizando la fase móvil de hexano:acetona (1:1) del ejemplo 1B proporcionó el compuesto designado. EM (ESI) m/e 966 (M)-.

Ensayo *in vitro* de la actividad biológica

La actividad inmunosupresora de un compuesto de la presente invención se comparó con la rapamicina y dos análogos de rapamicina: 40-epi-N-[2'-piridona]-rapamicina y 40-epi-N-[4'-piridona]-rapamicina, ambas divulgadas en la patente de Estados Unidos n.º 5.527.907. La actividad se determine usando el ensayo de reacción de linfocitos humanos mixtos (MLR) descrito por Kino, T. et al. in Transplantation Proceedings, XIX(5):36-39, Supl. 6 (1987). Los resultados del ensayo demuestran que los compuestos de la invención son inmunomoduladores eficaces a concentraciones nanomolares, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	CI ₅₀ de MLR humanos ± S.E.M.(nM)
Rapamicina (comparativo)	0,91 ± 0,36
2-piridona (comparativo)	12,39 ± 5,3
4-piridona (comparativo)	0,43 ± 0,20
Ejemplo 1 (comparativo)	1,70 ± 0,48
Ejemplo 2	0,66 ± 0,19

Los comportamientos farmacocinéticos del ejemplo 1 y el ejemplo 2 se caracterizaron después de una sola dosis de 2,5 mg/kg por vía intravenosa en mono cinomolgo (n=3 por grupo). Cada compuesto se preparó como una solución de 2,5 mg/ml en etanol al 20 %: propilenglicol al 30 %: cremofor EL al 2 %: 48 % de dextrosa al 5 % en vehículo acuoso. Se administró una dosis intravenosa de 1 ml/kg en forma de bolo lento (~1-2 minutos) en la vena safena de los monos. Las muestras de sangre se obtuvieron de la arteria o la vena femoral de cada animal antes de recibir la dosis y 0,1 (solamente i.v.), 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 9, 12, 24 y 30 horas después de la dosis. Las muestras conservadas en EDTA se mezclaron a fondo y se extrajeron para el posterior análisis.

Se hemolizó una parte alícuota de sangre (1,0 ml) con 20 % de metanol en agua (0,5 ml) que contenía un patrón interno. Las muestras hemolizadas se extrajeron con una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:1 (v/v), 6,0 ml). La capa orgánica se evaporó hasta sequedad con una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente. Las muestras se reconstituyeron en metanol: agua (1:1, 150 µl). Los compuestos del título (inyección de 50 µl) se separaron de los contaminantes utilizando HPLC de fase inversa con detección UV. Las muestras se mantuvieron frías (4 °C) durante toda la carrera. Todas las muestras se cada estudio se analizaron como un solo lote en la HPLC.

Las medidas del área bajo la curva (AUC) del ejemplo 1, el ejemplo 2 y el patrón interno se determinaron utilizando el software Sciex MacQuan™. Las curvas de calibración derivaron de una proporción del área máxima (fármaco parental/patrón interno) de los patrones de sangre enriquecidos usando regresión lineal de mínimos cuadrados de la proporción frente a la concentración teórica. Los métodos fueron lineales para ambos compuestos sobre el intervalo de la curva patrón (coeficiente de correlación > 0,99) con un límite de cuantificación estimado de 0,1 ng/ml. La concentración máxima en sangre (C_{MAX}) y el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima en sangre (T_{MAX}) directamente de los datos observados concentración en sangre-tiempo. Los datos de la concentración en sangre se sometieron a ajuste de curva multiexponencial utilizando CSTRIP para obtener estimaciones de los parámetros farmacocinéticos. Los parámetros estimados se definieron además utilizando NONLIN84. El área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo de 0 a t horas (tiempo de la última concentración en sangre mensurable) tras la dosis (AUC_{0-t}) se calculó usando la norma trapezoidal lineal para los perfiles sangre-tiempo. El área residual se extrapoló al infinito, determinada como la concentración en sangre final medida (C_t) dividida por la constante de la velocidad de eliminación terminal (β) y se añadió a la AUC_{0-t} para producir el área total bajo la curva (AUC_{0-∞}).

Como se muestra en la figura 1 y en la tabla 2, tanto el ejemplo 1 como el ejemplo 2 tenían una semivida de eliminación terminal (t_{1/2}) sorprendentemente sustancialmente más corta en comparación con la de la rapamicina. Por lo tanto, solo los compuestos de la invención proporcionan tanto una eficacia suficiente (Tabla 1) como una semivida terminal más corta (Tabla 2).

Tabla 2

Compuesto	AUC ng.h/ml	t _{1/2} (horas)
Rapamicina (comparativo)	6,87	16,7
2-piridona (comparativo)	2,55	2,8
4-piridona (comparativo)	5,59	13,3
Ejemplo 1 (comparativo)	2,35	5,0
Ejemplo 2	2,38	6,9

Métodos de tratamiento

Los compuestos de la invención, incluyendo, aunque sin limitaciones a los mismos, los especificados en los ejemplos, poseen actividad inmunomoduladora en mamíferos (especialmente seres humanos). Como inmunosupresores, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades mediadas por inmunidad, tales como la resistencia al transplante de órganos o tejidos tales como corazón, riñones, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, *intestino delgado*, extremidades, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado, células de los islotes pancreáticos; enfermedades del injerto contra el huésped provocadas por transplante de médula ósea; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, *lupus eritematoso* sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis y similares. Otros usos incluyen el tratamiento y profilaxis de enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas, y manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas inmunológicamente, tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermolisis ampollosa, urticaria, angioedemas vasculitides, eritemas, eosinofilia cutánea, *lupus eritematoso*, acné y alopecia areata, varias enfermedades oculares (autoinmunes y de otros tipos) tales como queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal y pénfigo ocular. Además de la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible que incluye afecciones tales como asma (por ejemplo asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca y asma al polvo), particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo, asma tardía e hiperrespuestas de las vías respiratorias), bronquitis, rinitis alérgica, y similares son objetivos de los compuestos de la presente invención. La inflamación de la mucosa y los vasos sanguíneos, tales como úlcera gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis. Además, se pueden tratar o prevenir con los compuestos de la presente invención enfermedades vasculares hiperproliferativas tales como hiperplasia de las células de músculo liso íntimo, reestenosis y oclusión vascular, particularmente, después de una lesión vascular mediada biológica o mecánicamente. Los compuestos o fármacos descritos en el presente documento se pueden aplicar a endoprótesis vasculares que se han recubierto con un compuesto polimérico. La incorporación del compuesto o fármaco en el recubrimiento polimérico de la endoprótesis vascular puede llevarse a cabo sumergiendo la endoprótesis vascular recubierta de polímero en una solución que contiene el compuesto o fármaco durante un período suficiente de tiempo (tal como, por ejemplo, cinco minutos) y luego secar la endoprótesis vascular recubierta, preferiblemente por medio de secado al aire durante un período de tiempo suficiente (tal como, por ejemplo, 30 minutos). La endoprótesis vascular recubierta de polímero que contiene el compuesto o fármaco puede liberarse en el vaso coronario mediante despliegue de un catéter de balón. Además de las endoprótesis vasculares, otros dispositivos que se pueden utilizar para introducir los fármacos de la presente invención a la vasculatura son injertos, catéteres, y globos. Además, otros compuestos o fármacos que se pueden utilizar en lugar de los fármacos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, A-94507 y SDZ RAD (que no están dentro del alcance de la invención). Cuando se utiliza en la presente invención, el recubrimiento puede comprender cualquier material polimérico donde el agente terapéutico, es decir, el fármaco, es sustancialmente soluble. El propósito del recubrimiento es servir como vehículo de liberación controlada para el

agente terapéutico o como un depósito para un agente terapéutico que se va a liberar en el sitio de una lesión. El recubrimiento puede ser polimérico y además puede ser hidrófilo, hidrófobo, biodegradable o no biodegradable. El material para el recubrimiento polimérico se puede seleccionar del grupo que consiste en ácidos policarboxílicos, polímeros celulósicos, gelatina, polivinilpirrolidona, polímeros de anhídrido maleico, poliamidas, alcoholes de polivinilo, óxidos de polietileno, glicosaminoglicanos, polisacáridos, poliésteres, poliuretanos, siliconas, poliortoésteres, polianhídridos, policarbonatos, polipropileno, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, policaprolactonas, valeratos de polihidroxibutirato, poliacrilamidas, poliéteres, y mezclas y copolímeros de los anteriores.

Los revestimientos preparados a partir de dispersiones poliméricas, tales como dispersiones de poliuretano (BAYHYDROL, etc.) y dispersiones de látex de ácido acrílico, también se pueden utilizar con los agentes terapéuticos de la presente invención.

Los polímeros biodegradables que se pueden utilizar en la presente invención incluyen polímeros tales como ácido poli(L-láctico), ácido poli(DL-láctico), policaprolactona, poli(hidroxibutirato), poliglicólico, poli(diáxanona), poli(hidroxi valerato), poliortoéster; copolímeros tales como poli(láctida-co-glicólido), polihidroxi(butirato-co-valerato), carbonato de poliglicólico-co-trimetileno; polianhídridos; polifosfoéster; polifosfoéster-uretano; poliaminoácidos; policianoacrilatos; biomoléculas tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico; y mezclas de los anteriores. Los materiales bioestables que son adecuados para su uso en la presente invención incluyen polímeros tales como poliuretano, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliamidas, policaprolactama, poliimida, cloruro de polivinilo, éter metil polivinílico, alcohol polivinílico, polímeros y copolímeros acrílicos, poliacrilonitrilo, copolímeros de poliestireno de monómeros de vinilo con olefinas (tales como copolímeros de estireno acrilonitrilo, copolímeros de metacrilato de etileno metilo, acetato de etilenvinilo), poliéteres, rayones, celulósicos (tales como acetato de celulosa, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, etc.), parileno y derivados de los mismos; y mezclas y copolímeros de los anteriores.

Otro polímero que se puede utilizar en la presente invención es poli(MPC_w:LAM_x:HPMA_y:TSMA_z), donde w, x, y, y z representan las relaciones molares de los monómeros usados en la alimentación para preparar el polímero y MPC representa la unidad de 2- metacriolioxietilfosforilcolina, LMA representa la unidad de metacrilato de laurilo, HPMA representa la unidad de 2-hidroxiopropilmetacrilato y TSMA representa la unidad de metacrilato de 3-trimetoxisililpropilo. La endoprótesis vascular impregnada de fármaco se puede utilizar para mantener la permeabilidad de una arteria coronaria previamente ocluida por un trombo y / o placa aterosclerótica. La liberación de un agente antiproliferativo reduce la tasa de reestenosis en la endoprótesis vascular.

Otras afecciones que pueden tratarse incluyen, sin limitaciones a las mismas, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades intestinales inflamatorias, enterocolitis necrotizante, inflamaciones/alergias intestinales, tales como enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; enfermedades nerviosas tales como miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis y radiculopatía; enfermedades endocrinas tales como hipertiroidismo y enfermedad de Basedow; enfermedades hemáticas tales como aplasia pura de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica y aneritropiasia; enfermedades óseas tales como osteoporosis; enfermedades respiratorias tales como sarcoidosis, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática; enfermedad de la piel tal como dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica y linfoma de linfocitos T cutáneo; enfermedades circulatorias tales como arterioesclerosis, ateroesclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa y miocardosis; enfermedades del colágeno tales como esclerodermia, granuloma de Wegener y síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinófila; enfermedad periodontal, tal como lesiones de la encía, periodonto, hueso alveolar y sustancia ósea de los dientes; síndrome nefrótico, tal como glomerulonefritis; alopecia de patrón masculino o alopecia senil por prevención de la caída de pelo o proveyendo la germinación del cabello y/o estimulando la generación y el crecimiento del cabello; distrofia muscular; piodermia y síndrome de Sezary; enfermedad de Addison; enfermedades mediadas por oxígeno activo, como, por ejemplo, lesión de órganos tales como lesión por perfusión-isquemia de órganos (tales como del corazón, el hígado, los riñones y el tracto digestivo) que tiene lugar tras conservación, trasplante o enfermedad isquémica (por ejemplo, trombosis o infarto cardíaco); enfermedades intestinales tales como choque endotóxico, colitis pseudomembranosa y colitis causada por fármacos o radiación; enfermedades renales tales como insuficiencia renal aguda isquémica e insuficiencia renal crónica; enfermedades pulmonares tales como toxinosis causada por oxígeno en los pulmones o fármacos (por ejemplo, paracort y bleomicinas), cáncer de pulmón y enfisema pulmonar, enfermedades oculares, tales como cataratas, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrices vítreas y quemaduras corneales por álcali; dermatitis, tales como eritema multiforme, dermatitis ampollosa de IgA lineal y dermatitis del cemento, y otras tales como gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por contaminación ambiental (por ejemplo, contaminación del aire), envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía; enfermedades causadas por liberación de histamina o leucotrieno-C₄; enfermedad de Behcet tal como enfermedad de Behcet intestinal, vascular o nerviosa, y también la enfermedad de Behcet que afecta a la cavidad oral, la piel, los ojos, la vulva, las articulaciones, el epidídimo, los pulmones, los riñones, etc. Adicionalmente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades hepáticas, tales como enfermedades inmunogénicas (por ejemplo, enfermedades autoinmunes crónicas del hígado tales como hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante), resección parcial del hígado, necrosis hepática aguda (por ejemplo, necrosis causada por toxinas, hepatitis vírica, shock o anoxia), hepatitis producida por el virus B, hepatitis noA/no B,

5 cirrosis (tal como cirrosis alcohólica) e insuficiencia hepática, tal como insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía e insuficiencia hepática “aguda sobre crónica” (insuficiencia hepática aguda sobre enfermedades hepáticas crónicas) y, además, son útiles para varias enfermedades debido a su actividad útil, tal como aumento de los efectos quimioterapéuticos, infección por citomegalovirus, particularmente infección por HCMV, actividad inflamatoria, enfermedades esclerosantes y fibróticas, tales como nefrosis, esclerodermia, fibrosis pulmonar, arterioesclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular, adherencias y cicatrices posquirúrgicas, ictus, infarto de miocardio y lesiones asociadas con isquemia y reperusión, y similares.

10 Adicionalmente, los compuestos de la invención poseen propiedades antagonistas de FK-506. Por tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en el tratamiento de la depresión inmunológica o de un trastorno que implique depresión inmunológica.

15 Entre los ejemplos de trastornos que implican depresión inmunológica se incluyen SIDA, cáncer, infecciones fúngicas, demencia senil, traumatismo (incluyendo cicatrización de heridas, cirugía y shock) infección bacteriana crónica y ciertos trastornos del sistema nervioso central. La depresión inmunológica que se va a tratar puede estar causada por sobredosis de un compuesto macrocíclico inmunosupresor, por ejemplo derivados de 12-(2-ciclohexil-1-metilvinil)-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo-[22.3.1.0⁴.⁹]octacos-18-eno, tal como FK-506 o rapamicina. La sobredosis de estos medicamentos por los pacientes es bastante habitual cuando estos se dan cuenta de que han olvidado tomar su medicación en el momento prescrito, lo que puede conducir a efectos secundarios graves.

20 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar enfermedades proliferativas se puede demostrar de acuerdo con los métodos descritos en Bunchman ET y CA Brookshire, Transplantation Proceed. 23 967-968 (1991); Yamagishi, et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 191 840-846 (1993); y Shichiri, et al., J. Clin. Invest. 87 1867-1871 (1991). Entre las enfermedades proliferativas se incluyen proliferación de músculo liso, esclerosis sistémica, cirrosis hepática, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocardiopatía idiopática, lupus eritematoso, retinopatía diabética, u otras retinopatías, psoriasis, esclerodermia, hiperplasia prostática, hiperplasia cardíaca, reestenosis secundaria a lesión arterial u otras estenosis patológicas de los vasos sanguíneos. Además, estos compuestos antagonizan las respuestas celulares a varios factores de crecimiento y, por tanto, poseen propiedades antiangiogénicas, lo que les convierte en agentes útiles para controlar o invertir el crecimiento de determinados tumores, así como enfermedades fibróticas del pulmón, el hígado y los riñones.

30 Las composiciones líquidas acuosas, tal como se describe en el presente documento, son particularmente útiles para el tratamiento y la prevención de varias enfermedades de los ojos, tales como enfermedades autoinmunes (que incluyen, por ejemplo, córnea cónica, queratitis, disofia epitelial de la córnea, leucoma, úlcera de Morent; escleritis y oftalmopatía de Graves) y rechazo de trasplante de córnea.

40 Cuando se usa en los tratamientos anteriores u otros, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente invención se puede usar en forma pura o en forma de sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable, cuando el profármaco es como se define en el presente documento. Como alternativa, el compuesto puede administrarse como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, en una proporción beneficios/riesgos razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. No obstante, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico responsable dentro del alcance de un juicio médico sólido. El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y su gravedad, la actividad del compuesto específico usado, la composición específica usada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente o sujeto; la hora de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento, los fármacos usados en combinación o coincidiendo con el compuesto específico usado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está dentro de la experiencia en la técnica empezar un paciente con dosis del compuesto a niveles más bajos que los requeridos para alcanzar el efecto terapéutico deseado e ir aumentando gradualmente la dosis hasta alcanzar el efecto deseado.

55 La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención administrada a un ser humano o a un animal inferior puede variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día. Para los fines de la administración oral, las dosis pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 3 mg/kg/día. A los efectos de la liberación local a partir de una endoprótesis vascular, la dosis diaria que recibirá un paciente depende de la longitud de la endoprótesis vascular. Por ejemplo, una endoprótesis vascular coronaria de 15 mm puede contener un fármaco en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 120 microgramos y puede liberar dicho fármaco durante un período de tiempo que va desde varias horas a varias semanas. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis para los fines de administración; en consecuencia, las composiciones de una sola dosis pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para formar la dosis diaria. La administración tópica puede implicar dosis que varían desde 0,001 a 3 % mg / kg / día, dependiendo del sitio de aplicación.

Composiciones farmacéuticas

5 La composición farmacéuticamente descrita en el presente documento comprende un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, que se puede administrar por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como, polvos, pomadas, gotas o parches transdérmicos), por boca o como inhalación oral o nasal (que no están dentro del alcance de la invención), o localmente, como en una endoprótesis vascular colocada en el interior de la vasculatura (dentro del alcance de la invención).

10 La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” quiere decir una carga no tóxica sólida, semisólida o líquida, diluyente, material de encapsulación o formulación auxiliar de cualquier tipo. El término “parenteral”, como se usa en el presente documento, se refiere a los modos de administración que incluyen inyección intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular, infusión y colocación, tal como, por ejemplo, en la vasculatura.

15 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para inyección parenteral comprenden soluciones acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usar. Ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicero, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas
20 adecuadas de la misma, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

25 Estas composiciones pueden también contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenes, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares. Una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede
30 efectuar mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y/o gelatina.

35 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. Por tanto, la tasa de absorción del fármaco depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un fármaco administrado parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

40 Las formas depot inyectables se fabrican formando matrices en microcapsulares del fármaco en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre el fármaco y el polímero, y la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Entre los ejemplos de otros polímeros biodegradables se incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables se preparan también por atrapamiento del fármaco en liposomas o microemulsiones que son
45 compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de usar.

50 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico; y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede también comprender agentes tampón.

65 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas, semisólidas y duras o cápsulas rellenas líquidas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y coberturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición tal que liberen el o los ingredientes activos únicamente o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de un modo retardado. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Esas composiciones incluidas que contienen un fármaco pueden colocarse en dispositivos médicos, tales como endoprótesis vasculares injertos, catéteres y globos.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente inerte de uso habitual en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, puede contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, y mezclas de los mismos.

La administración tópica incluye la administración a la piel o a la mucosa, incluidas las superficies del pulmón y del ojo. Las composiciones para administración tópica, que incluyen las composiciones para inhalación, se pueden preparar como polvo seco que puede estar presurizado o no presurizado. En las composiciones de polvos no presurizados se puede emplear el principio activo en forma finamente dividida mezclado con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable de mayor tamaño que comprende partículas que tienen un tamaño, por ejemplo, de hasta 100 micrómetros de diámetro. Los vehículos inertes adecuados incluyen azúcares tales como lactosa. Deseablemente, al menos el 95 % en peso de las partículas del principio activo tienen un tamaño de partícula eficaz en el intervalo de 0,01 a 10 micrómetros. Las composiciones para uso tópico sobre la piel incluyen también pomadas, cremas, lociones y geles.

Como alternativa, la composición puede estar presurizada y contener un gas comprimido, tal como nitrógeno o un propelente de gas licuado. El medio propelente licuado y, de hecho, la composición total es, preferiblemente, tal que el ingrediente activo no se disuelve en él en ninguna medida sustancial. La composición presurizada puede contener también un agente de superficie activa. El agente de superficie activa puede ser un agente de superficie activa no iónico líquido o sólido o puede ser un agente de superficie activa aniónico sólido. Es preferible la utilización del agente de superficie aniónico sólido en forma de una sal de sodio.

Una forma adicional de administración tópica es en los ojos, como para el tratamiento de afecciones oculares mediadas por el sistema inmunológico, tales como enfermedades autoinmunes, afecciones alérgicas o inflamatorias, y trasplantes de córnea. Los compuestos descritos en el presente documento se pueden liberar en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable, de manera que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir al compuesto penetrar en las regiones corneales e internas del ojo, como, por ejemplo, la cámara anterior, la cámara posterior, el cuerpo vítreo, el humor acuoso, el humor vítreo, la córnea, el iris/cuerpo ciliar, el cristalino, la coroides /retina y la esclerótica. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, una pomada, aceite vegetal o un material de encapsulación.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios o enemas de retención, que se pueden preparar mezclando los compuestos descritos en el presente documento con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden administrar en forma de liposomas. Tal como se sabe en la técnica, generalmente, los liposomas derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multilaminares que están dispersados en un medio acuoso. Puede utilizarse cualquier lípido metabolizable no tóxico fisiológicamente aceptable capaz de formar liposomas. Las composiciones descritas en el presente en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferentes son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volumen

XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), pág. 33 y siguientes.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar junto con uno o más agentes inmunosupresores. Los agentes inmunosupresores dentro del alcance de la presente invención incluyen, sin limitaciones a los mismos, azatioprina sódica IMURAN®, brequinar sódico, trihidrocloruro de gusperimus SPANDIN® (conocido también como desoxiespergualina), mizoribina (conocida también como bredinina), micofenolato mofetilo CELLCEPT®, ciclosporina A NEORAL® (comercializada también como una formulación diferente de ciclosporina A bajo la marca comercial SANDIMMUNE®), tacrolimus PROGRAL® (conocido también como FK-505), sirolimus y RAPAMUNE®, leflunomida (conocida también como HWA-486), glucocorticoides, tales como prednisolona y sus derivados, terapias de anticuerpos tales como ortoclona (OKT3) y Zenapax®, y globulinas de antitimocitos, tales como timoglobulinas.

Ejemplo 3

El propósito de este ejemplo era determinar los efectos de un análogo de la rapamicina sobre la formación de la neointima en arterias coronarias porcinas que contienen endoprótesis vasculares. Este ejemplo ilustra que el análogo de rapamicina A-179 578, cuando se combina y se libera desde la endoprótesis vascular coronaria Biocompatibles BiodivYsio PC afecta de forma favorable a la hiperplasia de la neointima y al tamaño de la luz en las arterias coronarias porcinas. Este hallazgo sugiere que una combinación de este tipo puede tener un beneficio clínico sustancial si se aplica adecuadamente en los seres humanos mediante la limitación de la hiperplasia de la neointima.

El agente A-179 578 es un análogo de rapamicina. El estudio expuesto en este ejemplo se diseñó para evaluar la capacidad del análogo de la rapamicina A-179578 para reducir la hiperplasia de la neointima en un modelo de endoprótesis vascular coronaria porcina. La eficacia de A-179578 en este modelo sugiere su potencial clínico para la limitación y el tratamiento de la reestenosis coronaria en endoprótesis vasculares después de la revascularización percutánea. Se utilizó la especie porcina doméstica, ya que este modelo parece dar resultados comparables a otras investigaciones que tratan de limitar la hiperplasia de la neointima en sujetos humanos.

El ejemplo analizado A-179578 se eluyó de las endoprótesis vasculares coronarias colocadas en cerdos de granja juveniles y se compararon estos resultados con las endoprótesis vasculares control. Los endoprótesis vasculares control tenían polímero solo que cubre sus puntales. Esto es importante porque el propio polímero no debe estimular la hiperplasia de la neointima en un grado sustancial. A medida que el fármaco eluido desaparece, una respuesta inflamatoria al polímero posiblemente podría dar lugar a un "fenómeno compensatorio" tardío donde el proceso de reestenosis no se detiene, sino que se ralentiza. Este fenómeno daría lugar a la reestenosis en fechas tardías en sujetos humanos.

Las endoprótesis vasculares se implantaron en dos vasos sanguíneos en cada cerdo. Los cerdos utilizados en este modelo tenían, generalmente, 2-4 meses de edad y pesaban 30-40 kg. Por tanto, se implantaron en cada cerdo dos endoprótesis vasculares coronarias mediante evaluación visual de una proporción endoprótesis vascular:arteria "normal" de 1,1-1,2.

Empezando en el día del procedimiento, se administró a los cerdos aspirina por vía oral (325 mg diarios) y continuó durante el resto de su curso. La anestesia general se consiguió por medio de inyección intramuscular, seguida de ketamina intravenosa (30 mg / kg) y xilazina (3 mg / kg). Entre los medicamentos adicionales en el momento de la inducción se incluyeron atropina (1 mg) y flocilina (1 g), administradas por vía intramuscular. Durante el procedimiento de colocación de endoprótesis vasculares se administró un bolo intraarterial de 10.000 unidades de heparina.

El acceso arterial se obtuvo mediante disección en la carótida externa derecha y la colocación de una vaina 8F. Después del procedimiento, los animales se mantuvieron en una dieta normal sin colesterol u otros suplementos especiales.

La endoprótesis vascular BiodivYsio se utilizó con un tamaño diana de vaso nominal de 3,0 mm. Véase la figura 2. Dos arterias coronarias por cerdo fueron asignadas al azar para el despliegue de las endoprótesis vasculares. La endoprótesis vascular era una endoprótesis vascular de elución del fármaco (endoprótesis vascular de polímero más fármaco) o una endoprótesis vascular recubierta con un polímero solamente (endoprótesis vascular de polímero solamente). Los endoprótesis vasculares se liberaron por medio de catéteres y vías guía estándar. Los globos para endoprótesis vascular se inflaron hasta los tamaños apropiados durante menos de 30 segundos.

Cada cerdo tenía una endoprótesis vascular con únicamente polímero y una endoprótesis vascular con polímero más fármaco colocada en arterias coronarias distintas, de modo que cada cerdo tendría una endoprótesis vascular para el fármaco y una para el control.

Se eligió un tamaño de muestra de 20 cerdos total para detectar una diferencia proyectada en el grosor de la neointima de 0,2 mm con una desviación estándar de 0,15 mm, a una potencia de 0,95 y 0,02 beta.

5 Se sacrificó a los animales a los 28 días para el examen histopatológico y la cuantificación. Después de la retirada del corazón del sistema de perfusión con bomba, el apéndice auricular izquierdo se retiró para el acceso a las arterias coronarias proximales. Se separó el epicardio de los segmentos arteriales coronarios con lesiones. Se aislaron los segmentos que contenían las lesiones, permitiendo de ese modo que tejido suficiente contuviera los vasos sanguíneos no afectados en cada extremo. Los segmentos anteriores, cada uno de aproximadamente 2,5 cm de longitud, se incluyeron y procesaron por medio de técnicas de inclusión plástica estándar. Los tejidos se procesaron posteriormente y se tiñeron con hematoxilina-eosina y técnicas elásticas de van Gieson.

10 Se usó microscopia óptica de baja y alta potencia para hacer las mediciones de longitud en el plano de vista microscópica por medio de una retícula de calibrado y un sistema de microscopia digital conectada a un ordenador que emplea software de análisis de calibrado.

15 La gravedad de la lesión del vaso y la respuesta de la neointima se midieron mediante microscopia digital calibrada. La importancia de la integridad de la lámina elástica interna es bien conocida para los expertos en la técnica. Una puntuación de la lesión histopatológica en vasos sanguíneos con endoprótesis vasculares se ha validado como estrechamente relacionada con el grosor de la neointima. Esta puntuación está relacionada con la profundidad de la lesión y es la siguiente:

<u>Puntuación</u>	<u>Descripción de la lesión</u>
0	lámina elástica interna intacta; endotelio habitualmente desnudo, media comprimida pero no lacerada.
1	lámina elástica interna lacerada; media habitualmente comprimida pero no lacerada.
2	lámina elástica interna lacerada; media visiblemente lacerada; lámina elástica externa intacta pero comprimida.
3	lámina elástica externa lacerada; habitualmente laceraciones grandes en la media que se extienden hacia la lámina elástica externa; en ocasiones hay alambres del muelle en la adventicia.

20 Esta medición cuantitativa de la lesión se evaluó para todos los alambres de la endoprótesis vascular de cada sección de la endoprótesis vascular. La imagen digital calibrada también se utilizó para medir en cada lugar donde hay un alambre de la endoprótesis el grosor de la neointima. El área de la luz, el área contenida con la lámina elástica interna y el área dentro de la lámina elástica externa también se midieron.

25 En cada lugar con alambre de la endoprótesis vascular para una sección dada se realizó un promedio del grosor de la neointima para obtener una puntuación media de la lesión para cada sección. La medición del grosor de la neointima se realizó en el lado abluminal del alambre de la endoprótesis vascular debido a que la neointima en todos los casos incluye este grosor.

30 El segmento central de la endoprótesis vascular se utilizó para medición, análisis y comparación. También se registraron datos para los segmentos proximales y distales (y se han incluido en la sección de datos de este informe).

35 No era necesario que los métodos de análisis de datos para este estudio tuvieran en cuenta la lesión arterial variable a través de los grupos de tratamiento / control, ya que la lesión leve o moderada es lo bastante sensible como para detectar las diferencias de tratamiento. Se realizó una prueba t pareada para comparar las variables a través de las endoprótesis vasculares solo con polímero (grupo control) y de las endoprótesis vasculares con polímero más fármaco (grupo de tratamiento). En este estudio no murió ningún animal antes de los puntos de tiempo programados.

40 En la tabla 3 se muestran los cerdos y las arterias utilizados. En la Tabla 3, CFI significa la rama circunfleja de la arteria coronaria izquierda, DAI significa la arteria coronaria descendente anterior izquierda y ACD significa la arteria coronaria derecha.

45

Tabla 3

Cerdos y vasos usados		
1	2000-G-693	ACD – Control
	2000-G-693	CFI- Prueba
2	2000-G-698	ACD – Prueba
	2000-C-698	DAI – Control
3	2000-G-702	ACD – Prueba
	2000-G-702	DAI – Control
4	2000-G-709	ACD – Control
	2000-G-709	DAI – Prueba
5	2000-G-306	ACD – Control
	2000-G-306	DAI – Prueba

Cerdos y vasos usados		
	2000-G-306	*CFI- Prueba
6	2000-G-672	ACD – Prueba
	2000-G-672	DAI – Control
7	2000-G-712	ACD – Control
	2000-G-712	CFI- Prueba
8	2000-G-735	ACD – Control
	2000-G-735	DAI – Prueba
9	2000-G-736	ACD – Control
	2000-G-736	CFI- Prueba
10	2000-G-740	ACD – Prueba
	2000-G-740	DAI – Control
11	2000-G-742	DAI – Prueba
	2000-G-742	OM (CFI) – Control
12	2000-G-744	ACD – Prueba
	2000-G-744	DAI – Control
13	2000-G-748	ACD – Prueba
	2000-G-748	DAI – Control
14	2000-G-749	ACD – Control
	2000-G-749	CFI- Prueba
15	2000-G-753	KCA – Control
	2000-G-753	DAI – Prueba
16	2000-G-754	ACD – Prueba
	2000-G-754	CFI –Control
17	2000-G-755	ACD – Control
	2000-G-755	DAI – Prueba
18	2000-G-756	ACD – Prueba
	2000-G-756	DAI – Control
19	2000-G-757	DAI – Control
	2000-G-757	CFI- Prueba
20	2000-G-760	DAI – Prueba
	2000-G-760	CFI –Control

En la tabla 4 se muestran los resultados resumidos para todos los datos de la lesión en la media y el grosor de la neoíntima para cada endoprótesis vascular, incluidos los segmentos próximo, central y distal. En la tabla 4 también muestra el tamaño de la luz, el porcentaje de estenosis y el tamaño de la arteria medidos por la lámina elástica interna (LEI) y la lámina elástica externa (LEE).

5

Tabla 4

Resumen: Todas las medidas (distal, central, próxima)									
ID	Ref. prox.	Ref. dist.	luz	LEI	LEE	Lesión media	% estenosis	Área de la neoíntima	NIT
Control	Distal								
Media	4,46	3,96	4,88	7,66	9,00	0,22	36,10	2,79	0,41
DE	1,20	1,16	1,30	1,15	1,10	0,26	15,41	1,29	0,17
Control	Central								
Media	4,46	3,96	4,94	7,71	9,08	0,14	36,23	2,77	0,38
DE	1,20	1,16	1,44	1,07	1,15	0,14	14,93	1,20	0,16
Control	Proximal								
Media	4,46	3,96	5,11	7,89	9,30	0,15	35,35	2,78	0,38
DE	1,20	1,16	1,38	1,33	1,42	0,22	11,94	1,04	0,12
Prueba	Distal								
Media	4,26	3,41	6,04	7,70	9,01	0,26	22,35	1,66	0,25
DE	1,26	0,96	1,55	1,49	1,47	0,43	8,58		0,06
Prueba	Central								
Media	4,26	3,41	6,35	7,75	8,98	0,04	18,71	1,41	0,22
DE	1,26	0,96	1,29	1,18	1,31	0,07	5,68	0,33	0,05

Resumen: Todas las medidas (distal, central, próxima)									
ID	Ref. prox.	Ref. dist.	luz	LEI	LEE	Lesión media	% estenosis	Área de la neoíntima	NIT
Prueba	Proximal								
Media	2,56	2,15	3,31	4,06	4,66	0,19	16,79	1,29	0,18
DE	1,66	1,37	2,39	3,48	4,15	0,13	9,97	0,80	0,12

5 No hubo diferencias estadísticamente significativas para el área o el grosor de la neoíntima a través de los segmentos proximal, central o distal dentro del grupo de prueba (endoprótesis vasculares con polímero más fármaco) o grupos control (endoprótesis vasculares solo con polímero). Esta observación es bastante consistente con los estudios anteriores y, por lo tanto, permite el uso de solo el segmento central para la comparación estadística de los dispositivos de prueba (endoprótesis vasculares con polímero más fármaco) frente a los dispositivos de control (endoprótesis vasculares solo con polímero).

10 En la tabla 5 se muestran las comparaciones estadísticas de la prueba t entre los grupos de prueba y los grupos de control. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el grosor de la neoíntima, el área de la neoíntima, el tamaño de la luz y el porcentaje de estenosis luminal, con un claro beneficio para la endoprótesis vascular que libera fármaco. Por el contrario, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de prueba (endoprótesis vasculares con polímero más fármaco) y el grupo control (endoprótesis vasculares solo con polímero) para la puntuación media de las áreas de lesión, la lámina elástica externa o la lámina elástica interna.

15

Tabla 5

Comparación estadística de los parámetros de prueba frente a control datos de la sección central							
Estadística de la prueba t							
Parámetro	Diferencia	Prueba t	DF	Error estándar	Límite inferior del IC del 95 %	Límite superior del IC del 95 %	p
Luz	-1,17	-2,28	38	0,52	-2,21	-0,13	0,029
LEI	0,03	0,088	38	0,36	-0,71	0,78	0,93
LEE	0,2	0,499	38	0,39	-0,599	0,99	0,62
Grosor de la NI	0,18	5,153	38	0,034	0,106	0,244	<.0001
Área de la NI	1,21	3,62	38	0,33	0,53	1,88	0,0008
Lesión media	0,038	1,137	38	0,033	-0,02	0,106	0,26
% estenosis	14,54	2,97	38	4,9	4,61	14,47	0,005

20 Se observaron y se cuantificaron las arterias de referencia proximal y distal a los segmentos con endoprótesis vascular. Estos vasos parecían normales en todos los casos, sin lesiones, tanto en el grupo control (endoprótesis vasculares solo con polímero) y el grupo de prueba (endoprótesis vasculares con polímero más fármaco). Véanse las figuras 3A y 3B. Los datos siguientes muestran que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el tamaño entre las endoprótesis vasculares en el grupo de control y las endoprótesis vasculares en el grupo de prueba.

	Diámetro de referencia proximal (mm)	Diámetro de referencia distal (mm)
Control (media ± DE)	4,46 ± 1,20	3,96 ± 1,16
Prueba (media ± DE)	4,26 ± 1,26	3,41 ± 0,96

25 Los datos sugieren que existen diferencias estadísticamente significativas y estas diferencias favorecen a la endoprótesis vascular que eluye A-179578. La endoprótesis vascular de la presente invención da como resultado un área menor de la neoíntima, menor grosor de la neoíntima y mayor área de la luz. No hubo diferencias significativas en el grupo de prueba (endoprótesis vasculares con polímero más fármaco) y el grupo de control (endoprótesis vasculares con polímero solo) para los parámetros de la neoíntima o la lesión. No hubo diferencias significativas en los tamaños de las arterias (incluida la endoprótesis vascular) para el grupo de control en comparación con el grupo de prueba. Estos últimos hallazgos sugieren que no hay diferencias significativas en las características de remodelación arterial del recubrimiento polimérico que contiene el fármaco.

30

A lo sumo, se encontró una leve inflamación en la endoprótesis vascular con polímero más fármaco y en la endoprótesis vascular con polímero solo. Este hallazgo sugiere que el polímero exhibe una biocompatibilidad satisfactoria, incluso sin la carga de fármaco. Otros estudios muestran que cuando el fármaco ha salido completamente del polímero, el propio polímero crea suficiente inflamación de la neointima. Este fenómeno puede ser responsable del fenómeno compensatorio tardío de la reestenosis clínica tardía. Debido a que el polímero en este ejemplo no causa inflamación en las arterias coronarias, los últimos problemas relacionados con el polímero después que se ha agotado el fármaco son poco probables.

En conclusión, una endoprótesis vascular que contiene el compuesto A-179 578 con un polímero mostró una reducción de la hiperplasia de la neointima en el modelo porcino cuando se coloca en una arteria coronaria.

Ejemplo 4

El propósito de este ejemplo es determinar la velocidad de liberación del fármaco A-179578 desde recipientes de acero inoxidable electropulido 316L recubiertos con un polímero biocompatible que contiene grupos laterales de fosforilcolina.

Los tabiques de caucho de las de tapas de los viales de HPLC se retiraron de los viales y se colocaron en viales de vidrio con el lado del "teflón" hacia arriba. Estos tabiques sirven como soportes para las muestras de prueba. Las muestras de prueba eran recipientes de acero inoxidable 316L que se habían recubierto previamente con un polímero biocompatible que contiene grupos laterales de fosforilcolina (polímero PC). Los endoprótesis vasculares coronarios normalmente están hechos de acero inoxidable 316L y se pueden recubrir con el polímero PC para proporcionar un sitio de depósito para la carga de fármacos. Los recipientes recubiertos, que sirven para simular endoprótesis vasculares, se colocaron sobre los tabiques. Utilizando una jeringa Hamilton de vidrio se aplicó una solución de A-179578 y etanol (10 µl) en la superficie de cada recipiente. La solución contenía A-179578 (30,6 mg) disuelto en etanol al 100 % (3,0 ml). La jeringa se limpió con etanol entre cada aplicación. La tapa del vial de vidrio se colocó en el vial sin apretar, asegurando de este modo una ventilación adecuada. El recipiente se dejó secar durante un mínimo de 1,5 horas. Se cargaron doce (12) recipientes de esta manera y seis se usaron para determinar la cantidad promedio de fármaco cargado en el dispositivo y seis se usaron para medir el tiempo necesario para liberar el fármaco de los dispositivos.

Para determinar la cantidad total de A-179 578 cargado en un recipiente, se retiró un recipiente del vial y se colocó en 50/50 de acetonitrilo / tampón de fosfato 0,01 M (pH 6,0, 5,0 ml). El recipiente se colocó sobre un sonicador Branson 5210 durante una hora. A continuación, el recipiente se retiró de la solución y la solución se analizó mediante HPLC.

Se realizaron estudios de liberación en el tiempo mediante inmersión y eliminación de los recipientes individuales a de las fracciones alícuotas recientes (10,0 ml) de tampón de fosfato 0,01M a un pH de 6,0 en cada uno de los siguientes intervalos de tiempo, 5, 15, 30 y 60 minutos. Para los puntos de tiempo restantes de 120, 180, 240, 300, 360 minutos, se utilizaron volúmenes de 5,0 ml de tampón. Para facilitar la mezcla durante la fase de liberación del fármaco, las muestras se colocaron en un agitador Eberbach fijado a baja velocidad. Todas las alícuotas de la solución se analizaron mediante HPLC después de completar la prueba de la última muestra.

El análisis HPLC se realizó con un instrumento de la serie 1100 de Hewlett Packard que tiene la siguiente configuración:

Volumen de inyección	=	µl
Tiempo de adquisición	=	40 minutos
Caudal	=	1,0 ml/min
Temperatura de la columna	=	40 °C
Longitud de onda	=	278 nm
Fase móvil	=	65 % de acetonitrilo/35 % de H ₂ O
Columna	=	YMC ODS-A S5 µm,4,6 x 250mm parte n.º A12052546WT

Los resultados del experimento anterior mostraron los siguientes datos de liberación:

Tabla 6

Tiempo (min)	Porcentaje de liberación	Desviación estándar
0,00	0,00	0,00
5,00	1,87	1,12
15,00	2,97	1,47
30,00	3,24	1,28
60,00	3,29	1,29
120,00	3,92	1,28
180,00	4,36	1,33

Tiempo (min)	Porcentaje de liberación	Desviación estándar
240,00	4,37	1,35
300,00	6,34	2,07
360,00	7,88	1,01

Ejemplo 5

5 El propósito de este ejemplo era determinar la carga y la liberación de A-179 578 desde endoprótesis vasculares de 15 mm de liberación del fármaco BiodivYsio.

10 Para cargar las endoprótesis vasculares con fármaco se preparó una solución de A-179578 en etanol a una concentración de 50 mg / ml y se dispensó en doce viales. Se colocaron doce endoprótesis vasculares individuales recubiertas con polímero sobre soportes diseñados para mantener la endoprótesis vascular en una posición vertical y las endoprótesis vasculares se sumergieron verticalmente en la solución de fármaco durante cinco minutos. Las endoprótesis vasculares y se retiraron los soportes de los viales y la solución de fármaco en exceso se transfirió a distancia poniendo en contacto las endoprótesis vasculares con un material absorbente. Después, se dejaron secar las endoprótesis vasculares al aire durante 30 minutos en una posición vertical invertida.

15 Las endoprótesis vasculares se retiraron de los soportes y cada endoprótesis vascular se colocó en 50/50 de acetonitrilo / tampón de fosfato (pH 5,1, 2,0 ml) y se sonicó durante una hora. Las endoprótesis vasculares se retiraron de la solución y las soluciones se analizaron para determinar la concentración de fármaco, lo que permitió el cálculo de la cantidad de fármaco que estaba inicialmente sobre las endoprótesis vasculares. Se demostró que este método retiraba de forma independiente al menos el 95 % del fármaco desde el recubrimiento de la endoprótesis vascular. De media, las endoprótesis vasculares contenían 60 microgramos de fármaco \pm 20 microgramos.

25 Las endoprótesis vasculares cargados con el fármaco se colocaron sobre los soportes y se introdujeron en tampón de fosfato 0,01M (pH = 6,0, 1,9 ml) en viales individuales. Estas muestras se colocaron en un agitador Eberbach fijado a baja velocidad para proporcionar agitación hacia delante y hacia atrás. Para evitar acercarse a la saturación de fármaco en el tampón, las endoprótesis vasculares se transfirieron periódicamente a viales de tampón recién preparado en los siguientes puntos: 15, 30, 45, 60, 120, 135, 150, 165, 180, 240, 390 minutos. Los viales de tampón de disolución se analizaron mediante HPLC para determinar la concentración de fármaco al final del período de liberación del fármaco estudiado. Los datos, representados como el % de liberación acumulad del fármaco en función del tiempo, se muestran en forma de tabla a continuación:

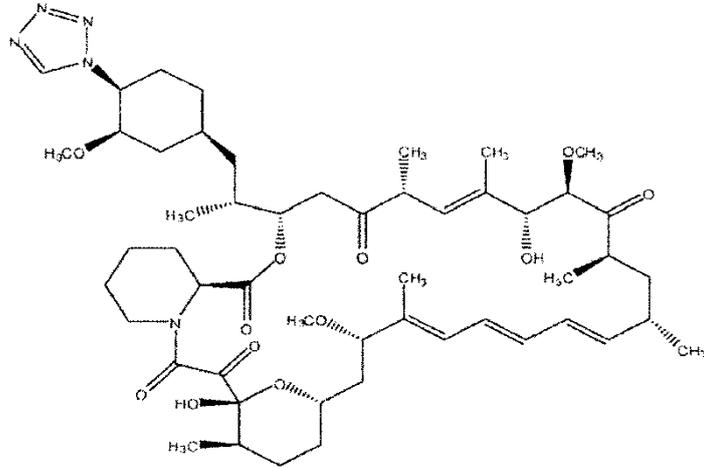
Tabla 7

Tiempo (min)	% de liberación acumulada de fármaco
15	0,3
30	1,1
45	2,1
60	3,2
120	4,3
135	5,9
150	6,3
165	6,8
180	7,4
240	10,8
390	13,2

35 Debe entenderse que tanto la descripción detallada anterior como los ejemplos que la acompañan son únicamente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones del alcance de la invención, que únicamente está definida por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico que comprende una estructura de soporte y la sustancia terapéutica



5

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 donde el profármaco es un éster de profármaco del grupo hidroxilo en C-31, donde el grupo éster del profármaco incluye acetilo, etanoilo, pivaloilo, pivaloioximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, metoximetilo, indanilo o el profármaco es un grupo éster derivado del acoplamiento de aminoácidos de origen natural o no naturales al grupo hidroxilo en C-31; y

15 donde dicha estructura de soporte se selecciona del grupo que consiste en endoprótesis vasculares coronarias, endoprótesis vasculares periféricas, catéteres, injertos arterio-venosos, injertos de derivación y globos de liberación de fármacos utilizados en la vasculatura.

2. El dispositivo médico de la reivindicación 1, donde dicha estructura de soporte comprende, además, un recubrimiento, conteniendo dicho recubrimiento dicha sustancia terapéutica.

20 3. El dispositivo médico de la reivindicación 2, donde dicho recubrimiento es polimérico.

4. El dispositivo médico de la reivindicación 3, donde dicho recubrimiento es bioestable.

5. El dispositivo médico de la reivindicación 3, donde dicho recubrimiento polimérico es biodegradable.

25

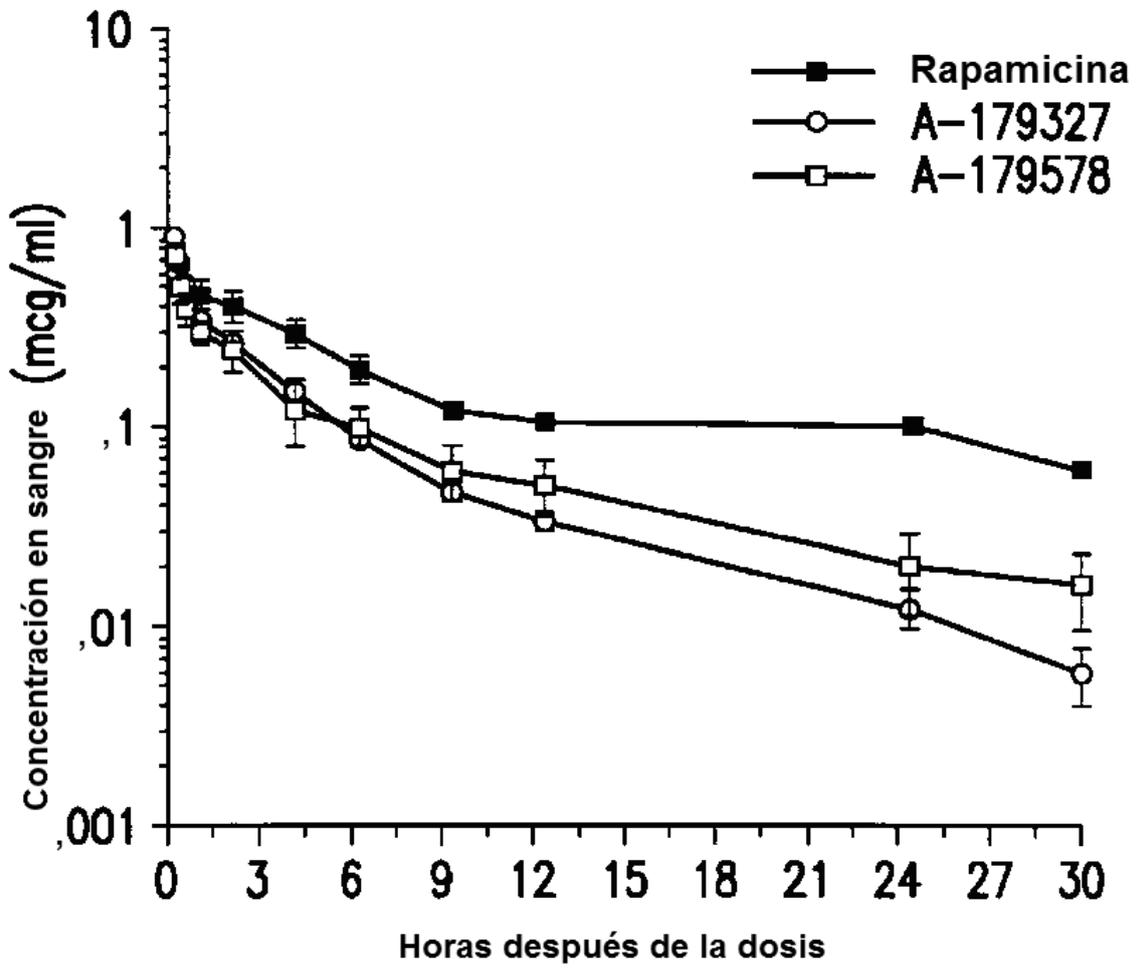


FIG.1

Endoprótesis vascular recubierta con PC Biodiv-Ysio

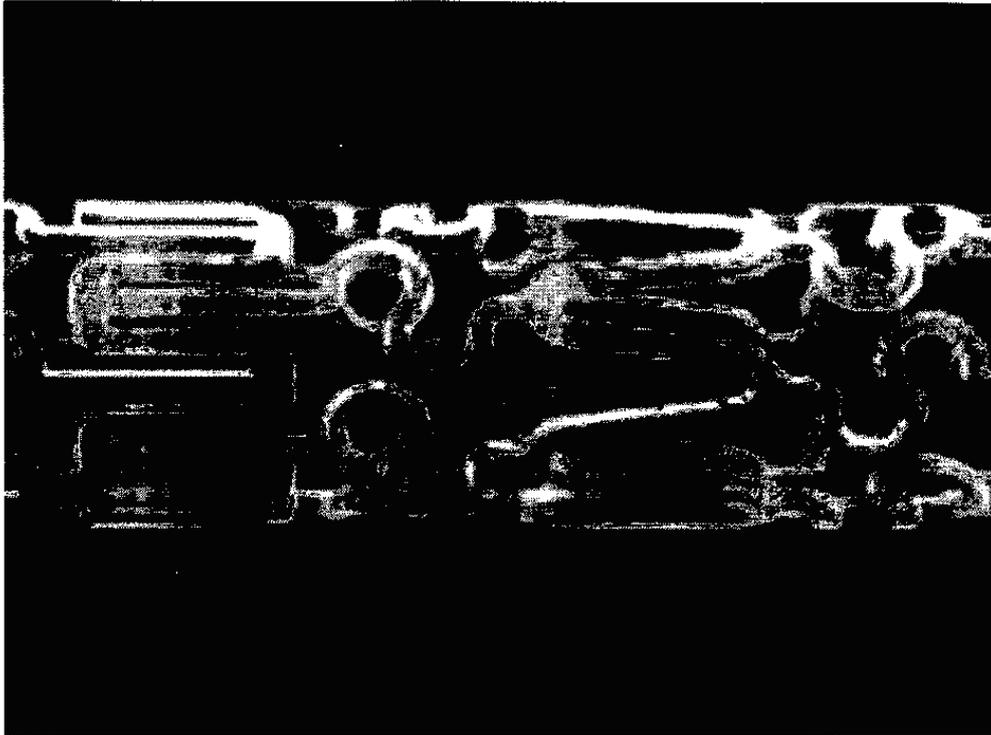


FIG.2

Solo polímero

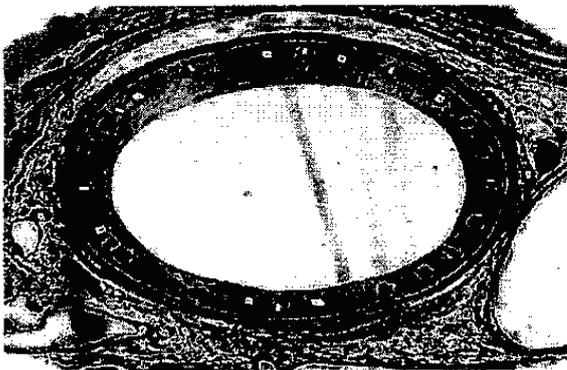


FIG.3A

Polímero más fármaco

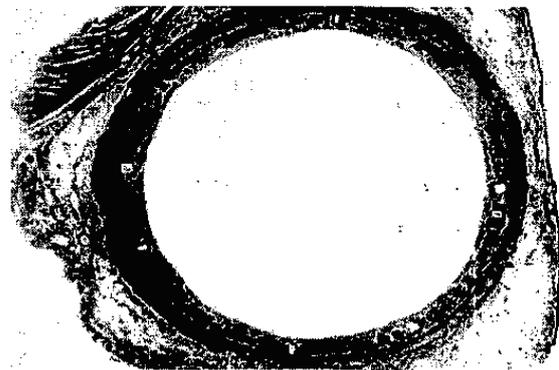


FIG.3B