(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 663 495**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61L 31/08 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2006** **PCT/US2006/005799**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2006** **WO06089207**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2006** **E 06720876 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018** **EP 1861070**

(54) Título: **Fármacos con hidrofobicidad mejorada para incorporación en dispositivos médicos**

(30) Prioridad:

18.02.2005 US 654175 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.04.2018

(73) Titular/es:

ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (100.0%)
11755 Wilshire Boulevard
Los Angeles, CA 90025, US

(72) Inventor/es:

DESAI, NEIL, P.;
TAO, CHUNLIN;
YU, CHENGZHI;
WANG, QINWEI y
SOON-SHIONG, PATRICK

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 663 495 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

Fármacos con hidrofobicidad mejorada para incorporación en dispositivos médicos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos de suministro revestidos con agentes terapéuticamente activos. Más particularmente, la presente invención se refiere a endoprótesis vasculares y similares revestidas con análogos hidrófobos de agentes terapéuticamente activos y a un método de uso de las mismas.

Antecedentes de la invención

Existen numerosos conductos en el cuerpo que permiten el flujo de materiales esenciales. Estos incluyen, por ejemplo, arterias y venas, el esófago, estómago, intestino delgado y grueso, tracto biliar, uréter, vejiga urinaria, uretra, conductos nasales, tráquea y otras vías aéreas, y el tracto reproductor masculino y femenino. Las lesiones, diversos procedimientos quirúrgicos, o la enfermedad pueden dar como resultado el estrechamiento, debilitación y/o obstrucción de tales conductos corporales, dando como resultado graves complicaciones y/o incluso la muerte.

La enfermedad cardiaca coronaria es la causa principal de muerte en los hombres de más de 40 años de edad y en las mujeres de más de cincuenta años de edad en el mundo occidental. La mayoría de las muertes relacionadas con la arteria coronaria se deben a aterosclerosis. Las lesiones ateroscleróticas que limitan u obstruyen el flujo sanguíneo coronario son la causa principal de mortalidad relacionada con enfermedad cardiaca isquémica y dan como resultado 500.000-600.000 muertes en los Estados Unidos de América anualmente. Para detener el proceso de la enfermedad y prevenir las patologías más avanzadas en las que el propio músculo cardíaco se ve comprometido, se ha empleado intervención directa a través de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) o injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG).

PTCA es un procedimiento en el que un catéter con un pequeño balón en la punta se hace pasar a través de una arteria coronaria estrechada y a continuación se expande para reabrir la arteria. La ventaja principal de esta terapia es que los pacientes en los que el procedimiento tiene éxito no necesitan experimentar el procedimiento quirúrgico más invasivo de injerto de derivación de arteria coronaria. Una dificultad principal de la PTCA es el problema del cierre del vaso posterior a la angioplastia, tanto inmediatamente después de la PTCA (reoclusión aguda) como a largo plazo (reestenosis).

El mecanismo de la reoclusión aguda parece implicar varios factores y puede resultar del retroceso vascular con cierre resultante de la arteria y/o deposición de plaquetas sanguíneas a lo largo de la longitud dañada del vaso sanguíneo recién abierto seguido de formación de un trombo de fibrina/eritrocitos. Las endoprótesis vasculares actúan como andamios, funcionando para mantener físicamente abierta y, si se desea, expandir la pared del conducto. Por lo general, las endoprótesis vasculares son capaces de comprimirse, de un modo tal que se puedan insertar a través de pequeñas cavidades mediante catéteres, y a continuación expandirse hasta un diámetro mayor una vez se encuentran en la ubicación deseada. Algunos ejemplos en la literatura de patentes que divulgan endoprótesis vasculares que se han aplicado en procedimientos de PTCA incluyen el documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.733.665 publicado por Palmaz, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.800.882 publicado por Gianturco, y el documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.886.062 publicado por Wiktor. La intervención mecánica a través de endoprótesis vasculares ha reducido la tasa de reestenosis en comparación con la angioplastia con balón. Aún así, la reestenosis aún es un problema clínico significativo con tasas que varían de un 20-40 %. Cuando la reestenosis no se produce en el segmento sometido a endoprótesis vascular, su tratamiento puede ser complicado, dado que las opciones clínicas son más limitadas en comparación con las decisiones que se trataron únicamente con un balón.

Más recientemente, la solución se ha desplazado de los dispositivos puramente mecánicos y hacia una combinación dispositivos con agentes farmacológicos. En ocasiones denominada endoprótesis vascular "revestida" o "medicada", una endoprótesis vascular de elución de fármaco es una endoprótesis vascular de metal normal que se ha revestido con un agente farmacológico (fármaco) que se conoce que interfiere con el proceso de reestenosis. Los médicos y las compañías comenzaron a someter a ensayo a una diversidad de fármacos que se conocía que interrumpía el proceso biológico que causaba la reestenosis. La endoprótesis vascular de elución de fármaco ha tenido un gran éxito en la reducción de la reestenosis del intervalo de un 20-30 % a cifras individuales. En la actualidad, dos endoprótesis vasculares de elución de fármaco, la endoprótesis vascular de elución de sirolimus CYPHER™ de Cordis y el sistema de endoprótesis vascular de elución de paclitaxel TAXUS™ de Boston Scientific, han recibido la aprobación de la FDA para su comercialización en los Estados Unidos de América (la endoprótesis vascular Cypher en abril de 2003; la endoprótesis vascular Taxus™ se aprobó en marzo de 2004) así como la marca CE para comercialización en Europa. Además, la Cook V Flex Plus está disponible en Europa. Tanto Medtronic como Guidant tienen programas de endoprótesis vascular de elución de fármaco en estadios tempranos de ensayos clínicos y están pensando en 2005 o 2006 para su posible aprobación.

Mecanismo de la reestenosis

En la pared arterial normal, las células del músculo liso (SMC) proliferan a una velocidad baja (<0,1 %/día; ref). Las SMC de la pared del vaso existen en un fenotipo "contráctil" caracterizado por un 80 a un 90 % del volumen citoplasmático celular ocupado por el aparato contráctil. El retículo endoplásmico, los cuerpos de Golgi, y los ribosomas libres son pocos y están situados en la región perinuclear. La matriz extracelular rodea a las SMC y es rica en heparina tal como glicosilaminoglicanos que se cree que son responsables del mantenimiento de las SMC en el estado fenotípico contráctil.

Tras la expansión de presión de un catéter de balón intracoronario durante angioplastia/endoprótesis vascular, las células endoteliales y las células del músculo liso de la pared arterial desarrollan una lesión. Las células que derivan de factores de crecimiento, por ejemplo, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), etc., que se liberan de las plaquetas (por ejemplo, PDGF) adheridas a la superficie luminal arterial dañada, macrófagos invasores y/o leucocitos, o directamente de las SMC (por ejemplo, BFGF), provocan la proliferación y la respuesta migratoria en las SMC mediales. Estas células experimentan un cambio fenotípico del fenotipo contráctil a un fenotipo sintético caracterizado por solo unos pocos haces de filamentos contráctiles, pero un amplio retículo endoplasmático rugoso, Golgi, y ribosomas libres. La proliferación/migración comienza habitualmente 1-2 días después de la lesión y tiene un pico a los 2 días en los medios, disminuyendo rápidamente después de eso (Campbell et ál., en Vascular Smooth Muscle Cells in Culture, Campbell, J. H. y Campbell, G. R., Eds, CRC Press, Boca Raton, 1987, pág. 39-55); Clowes, A. W. y Schwartz, S. M., Circ. Res. 56:139-145,1985).

Las células sintéticas hijas migran a la capa intimal del músculo liso arterial y continúan la proliferación. La proliferación y la migración continúan hasta que la pared endotelial luminal dañada se regenera, momento en el que cesa la proliferación en la capa intimal, habitualmente 7-14 días después de la lesión. El aumento remanente en el espesamiento intimal que se produce a lo largo de los siguientes 3-6 meses se debe a un aumento en la matriz extracelular más que en el número de células. De ese modo, la migración y la proliferación de SMC son una respuesta aguda a la lesión del vaso mientras que la hiperplasia intimal es una respuesta más crónica (Liu et ál., Circulation, 79:1374-1387, 1989).

Uso de colocación de endoprótesis vasculares en aplicaciones no vasculares

Numerosos tipos de tumores (tanto benignos como malignos) pueden dar como resultado una lesión de la pared de un conducto corporal o una obstrucción del lumen, ralentizando o evitando de ese modo el flujo de materiales a través del conducto. La obstrucción de los conductos corporales que se ven afectados por el cáncer no solo es en y por sí misma mortal, sino que también limita la calidad de vida del paciente.

El tratamiento primario para la mayoría de los tumores que causan obstrucción neoplásica es retirada quirúrgica y/o quimioterapia, terapia de radiación, o terapia con láser. Desafortunadamente, en las ocasiones en las que un tumor causa una obstrucción en un conducto corporal es frecuentemente inoperable y generalmente no responderá a las terapias tradicionales. Un enfoque para este problema ha sido la inserción de endoprótesis vasculares endoluminales. Sin embargo, una desventaja significativa del uso de endoprótesis vasculares en obstrucción neoplásica es que el tumor es a menudo capaz de crecer en el lumen a través de los intersticios de la endoprótesis vascular. Además, la presencia de una endoprótesis vascular en el lumen puede inducir el crecimiento hacia el interior de tejido reactivo o inflamatorio (por ejemplo, vasos sanguíneos, fibroblastos y leucocitos) sobre la superficie de la endoprótesis vascular. Si este crecimiento hacia el interior (compuesto por células tumorales y/o células inflamatorias) alcanza la superficie interior de la endoprótesis vascular y compromete el lumen, el resultado es un nuevo bloqueo del conducto corporal en el que se había insertado la endoprótesis vascular para corregirlo.

Otras enfermedades, que aunque no son neoplásicas implican no obstante proliferación, pueden obstruir del mismo modo los conductos corporales. Por ejemplo, el estrechamiento de la uretra prostática debido a hiperplasia prostática benigna es un problema grave que afecta a un 60 % de todos los hombres de más de 60 años de edad y a un 100 % de todos los hombres de más de 80 años de edad. Los tratamientos farmacológicos presentes, tales como inhibidores de la 5α-reductasa (por ejemplo, Finasteride®), o bloqueantes α-adrenérgicos (por ejemplo, Terazozan®) solo son eficaces generalmente en una población limitada de pacientes.

Además, los procedimientos quirúrgicos que se pueden llevar a cabo (por ejemplo, resección transuretral de la próstata (TURP), prostatectomía abierta, o procedimientos endourológicos tales como prostatectomía con láser, uso de microondas, hipotermia, criocirugía, o colocación de endoprótesis vasculares), por lo general dan como resultado numerosas complicaciones tales como hemorragia, infección, incontinencia, impotencia y enfermedad recurrente.

El documento de Patente WO-A-01/01890 se refiere a revestimientos de endoprótesis vascular capaces de liberar agentes a lo largo del tiempo. Herdeg et ál., Semin Intervent Cardiol 1998, 3, 197 a 199 describe revestimientos de endoprótesis vascular antiproliferativos con paclitaxel. El documento de Patente US-A-2004/0064093 se refiere a dispositivos y a métodos para el tratamiento de vasos sanguíneos. El documento de Patente WO-A-03/024500 divulga métodos de tratamiento de una endoprótesis vascular. Creel et ál., Circulation Research 2000, 86, 879 a 884

describe una distribución y deposición arterial de paclitaxel. Hwang et ál., Circulation Research 2001, 104, 600 a 605 estudiaron un suministro de fármacos basado en endoprótesis vascular. El documento de Patente WO-A-03/037398 se refiere a una endoprótesis vascular expandible revestida con un agente biológico y un polímero que controla la liberación del agente biológico.

Breve sumario de la invención

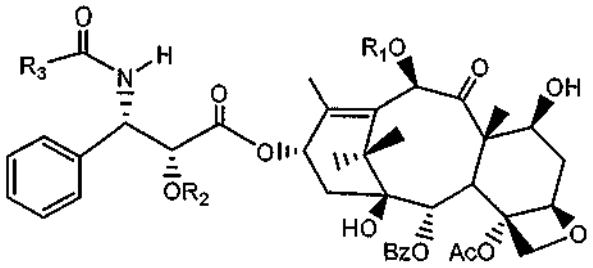
La invención proporciona un dispositivo médico que comprende un análogo hidrófobo de un taxano que es un medicamento conocido por inhibir la proliferación y migración celulares. El medicamento se puede incorporar a o revestir sobre el dispositivo.

La invención también proporciona el análogo hidrófobo para su uso en un método de tratamiento de un estrechamiento en un conducto corporal que comprende colocar un dispositivo médico implantable que comprende dicho análogo hidrófobo de taxano que es un medicamento conocido por inhibir la proliferación y migración celulares. Los medicamentos se pueden incorporar a o revestir sobre el dispositivo.

La invención proporciona además análogos hidrófobos de un taxano que es un medicamento conocido por inhibir la proliferación y migración celulares. Los medicamentos se pueden incorporar a o revestir sobre el dispositivo.

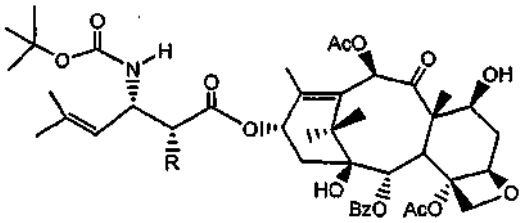
La invención se define mediante las reivindicaciones.

La invención proporciona un dispositivo médico que comprende un medicamento que comprende un análogo hidrófobo de un taxano de fórmula:

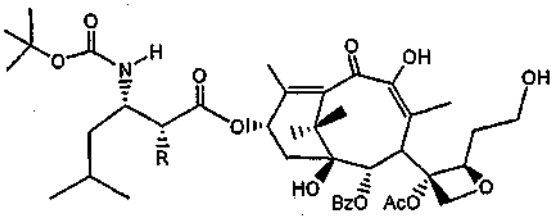


donde, R_1 es H; R_2 es COPh o $CO(CH_2)_4CH_3$; y R_3 es OtBu, donde el análogo de taxano no es paclitaxel o docetaxel.

En el presente documento también se divulga un dispositivo médico que comprende un medicamento que comprende un análogo hidrófobo de un taxano de fórmula:



donde R es OH, OCOPh o $OCO(CH_2)_4CH_3$,
o



donde R es OH, OCOPh u $OCO(CH_2)_4CH_3$.

Descripción detallada de la invención

Hidrofobicidad y eficacia de los fármacos

La invención proporciona un dispositivo médico y un método de tratamiento de un estrechamiento en un conducto corporal que comprende colocar un dispositivo médico, que comprende el análogo hidrófobo de un medicamento conocido por inhibir la proliferación y migración celulares, en un conducto corporal. Los dispositivos médicos de la invención incluyen una endoprótesis vascular, un catéter, un balón, una guía de cable, una cánula, línea central, válvulas vasculares, prótesis para el tratamiento de aneurismas, y similares.

En la actualidad, las endoprótesis vasculares revestidas con paclitaxel y rapamicina (sirolimus) están aprobadas para su uso en procedimientos de PTCA coronaria y son útiles en la reducción de la tasa de reestenosis en comparación con las endoprótesis vasculares metálicas desnudas. Aunque el centro de atención de las compañías de endoprótesis vasculares ha sido perseguir este y otros compuestos que pueden ser eficaces en la reducción de hiperplasia y reestenosis en el sitio de la endoprótesis vascular, lo que no se reconoce fácilmente es que la hidrofobicidad del fármaco desempeña un papel importante en la penetración, persistencia, retención, y eficacia del fármaco en el tejido, por ejemplo, un vaso sanguíneo, una vez se libera del dispositivo, por ejemplo una endoprótesis intravascular.

Los compuestos de la presente invención son nuevos análogos o profármacos de compuestos precursores conocidos y su objetivo es aumentar la hidrofobicidad en comparación con los compuestos precursores de actividad citotóxica conocida, por ejemplo paclitaxel o docetaxel. Se ha determinado sorprendentemente para los compuestos de actividad citotóxica conocida, por ejemplo, paclitaxel, docetaxel, rapamicina, que los análogos hidrófobos de los compuestos se unen a componentes celulares en los vasos sanguíneos, por ejemplo, proteínas, membranas celulares, con mayor afinidad dependiendo de su hidrofobicidad. Tales compuestos tienen uso en dispositivos tales como dispositivos intravasculares, incluyendo endoprótesis vasculares, donde el fármaco liberado debe persistir en el vaso sanguíneo para prevenir o reducir la incidencia de reestenosis.

En otro aspecto, se ha descubierto que los compuestos que inhiben el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son útiles para la prevención de proliferación y migración de células y útiles para el tratamiento de reestenosis.

Papel del receptor de EGF en la proliferación y migración de células

La fijación como diana de la genisteína (Gen) (5,7,4' trihidroxiisoflavona), un inhibidor de tirosina quinasa de origen natural presente en las habas de soja (Aikyama et ál., 1987, J. Biol. Chem, 262:5592-5595; Uckun et ál., 1995, Science 267:886-891), en los complejos de receptor de EGF/PTK en células de cáncer de mama usando el conjugado EGF Gen dio como resultado una inhibición considerable de la tirosina quinasa receptora de EGF y la familia PTK de Src asociada al receptor de EGF (Uckun et ál., 1998, Clinical Cancer Research, 4: 901-912).

La proliferación de células de músculo liso vascular también expresa altos niveles de receptor de EGF (Saltis et ál., 1995, Atherosclerosis, 118:77-87). Además, un modelo de animal pequeño no invasivo de reestenosis, que emplea rosa de bengala fotoactivado para inducir lesión vascular en las arterias femorales de ratones C57B 1/6 que conduce a hiperplasia neointimal que mimetiza la reestenosis posterior a PTCA de arterias coronarias, demostró que los miofibroblastos de la capa neointimal fueron positivos a receptores de EGF en 8 de 8 ratones (100 %) analizados (Trieu et ál, 2000, J. Cardiovasc. Pharmacology, 35: 595-605). De forma notable, la capa neointimal de las arterias femorales lesionadas se tiñó más intensamente con el anticuerpo antireceptores de EGF que los medios y/o la capa intimal de las arterias femorales no lesionadas (Trieu et ál., 2000, J. Cardiovasc. Pharmacology, 35: 595-605). En un experimento de prueba de concepto, se mostró que la genisteína de EGF era eficaz en este modelo de ratón de reestenosis (Trieu et ál., 2000, J. Cardiovasc. Pharmacology, 35: 595-605).

Estos descubrimientos sugieren que la función de los receptores de EGF y los sucesos de transducción de señal asociados a los receptores de EGF pueden ser esenciales para la migración y la proliferación de miofibroblastos que contribuyen a la hiperplasia neointimal después de lesión vascular. De ese modo, se postuló que el receptor de EGF en las células de músculo liso vasculares puede ser una diana adecuada para la profilaxis de reestenosis usando inhibidores de tirosina quinasa dirigidos a receptor de EGF. Recientemente, se ha mostrado que la proteína de choque térmico multichaperona (Hsp) 90 media en la maduración y la estabilidad de una diversidad de proteínas que incluyen EGFR (Zhang et ál. (2004) J. Mol. Med. 82: 488-499.). Los compuestos de la presente invención son inhibidores eficaces de HSP 90 y por lo tanto son útiles en la reducción de la proliferación y migración de células y en el tratamiento de reestenosis.

Polímeros y revestimiento de dispositivos

La carga de fármacos sobre una endoprótesis vascular u otro dispositivo médico adecuado se puede conseguir mediante una diversidad de métodos, tales como los que se describen por Hossainy et ál. (documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.153.252).

Los polímeros formadores de película que se pueden usar para los revestimientos en la presente solicitud pueden ser absorbibles o no absorbibles y deben ser biocompatibles para minimizar la irritación en la pared del vaso. El polímero puede ser bioestable o bioabsorbible dependiendo de la tasa de liberación deseada o el grado de estabilidad del polímero deseado, pero un polímero bioabsorbible es preferente dado que, a diferencia de un polímero bioestable, no estará presente mucho después de la implantación para causar cualquier respuesta local adversa, crónica. Además, los polímeros bioabsorbibles no presentan el riesgo de que durante periodos prolongados de tiempo pudieran ser una pérdida de adhesión entre la endoprótesis vascular y el revestimiento causada por las tensiones del entorno biológico que podrían sacar el revestimiento e introducir problemas adicionales incluso después de que la endoprótesis vascular esté encapsulada en el tejido.

Algunos polímeros bioabsorbibles formadores de película adecuados que se podrían usar incluyen polímeros seleccionados entre el grupo que consiste en poliésteres alifáticos, poli(aminoácidos), con poli(éter ésteres), oxalatos de polialquileno, poliamidas, poli(iminocarbonatos), poliortoésteres, polioxaésteres, poliamidoésteres, polioxaésteres que contienen grupos amido, poli(anhídridos), polifosfacenos, biomoléculas y las mezclas de los mismos. Para los fines de la presente invención, los poliésteres alifáticos incluyen homopolímeros y copolímeros de lactida (incluyendo ácido láctico D-, L- y *meso*-lactida), ε-caprolactona, glicólido (incluyendo ácido glicólico), hidroxibutirato, hidroxivalerato, *para*-dioxanono, carbonato de trimetileno (y sus derivados de alquilo), 1,4-dioxepan 2 ona, 1,5-dioxepan 2 ona, 6,6-dimetil 1,4-dioxin-2-ona y las mezclas de polímeros de los mismos. El poli(iminocarbonato), para los fines de la presente invención, incluye los que describen Kemnitzer y Kohn, en Handbook of Biodegradable Polymers, editado por Domb, Kost y Wisemen, Hardwood Academic Press, 1997, páginas 251-272. Los copoli(éter ésteres) para los fines de la presente invención incluyen los copoliéster éteres que se describen en Journal of Biomaterials Research, vol. 22, páginas 993-1009, 1988 por Cohn y Younes y Cohn, Polymer Preprints (ACS Division of Polymer Chemistry) vol. 30(1), página 498, 1989 (por ejemplo PEO/PLA). Los oxalatos de polialquileno para los fines de la presente invención incluyen los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.208.511; 4.141.087; 4.130.639; 4.140.678; 4.105.034; y 4.205.399. Polifosfacenos, co, ter, y de orden superior polímeros basados en monómeros mixtos preparados a partir de L lactida, D,L lactida, ácido láctico, glicólido, ácido glicólico, *para*-dioxanono, carbonato de trimetileno y ε-caprolactona tales como se describen por Allcock en The Encyclopedia of Polymer Science, vol. 13, páginas 31-41, Wiley Intersciences, John Wiley & Sons, 1988 y por Vandorpe, Schacht, Dejardin y Lemmouchi en Handbook of Biodegradable Polymers, editado por Domb, Kost y Wisemen, Hardwood Academic Press, 1997, páginas 61-182. Polianhídridos de diácidos de la forma HOOC C_6H_4-O-$(CH_2)_m$-O-C_6H_4-COOH donde m es un número entero en el intervalo de 2 a 8 y copolímeros de los mismos con alfa omega diácidos alifáticos de hasta 12 carbonos. Los polioxaésteres polioxaamidas y polioxaésteres que contienen aminas y/o grupos amido se describen en uno o más de los siguientes documentos de Patente de Estados Unidos: 5.464.929; 5.595.751; 5.597.579; 5.607.687; 5.618.552; 5.620.698; 5.645.850; 5.648.088; 5.698.213 y 5.700.583. Poliortoésteres tales como los que se describen por Heller en Handbook of Biodegradable Polymers, editado por Domb, Kost y Wisemen, Hardwood Academic Press, 1997, páginas 99-118. Las biomoléculas poliméricas formadoras de película para los fines de la presente invención incluyen materiales de origen natural que se pueden degradar enzimáticamente en el cuerpo humano y son hidrolíticamente inestables en el cuerpo humano tales como fibrina, fibrinógeno, colágeno, elastina, y polisacáridos biocompatibles absorbibles tales como quitosano, almidón, ácidos grasos (y ésteres de los mismos), glucoso glicanos y ácido hialurónico.

También se podrían usar polímeros bioestables formadores de película adecuados con respuesta tisular crónica relativamente baja, tales como poliuretanos, siliconas, poli(met)acrilatos, óxidos de polialquilo (óxido de polietileno), alcoholes polivinílicos, polietilenglicoles y polivinilpirrolidona, así como hidrogeles tales como los que se forman a partir de polivinilpirrolidona reticulada y poliésteres. También se podrían usar otros polímeros si se pueden disolver, curar o polimerizar sobre la endoprótesis vascular. Estos incluyen poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno y alfaolefina; polímeros y copolímeros acrílicos (tales como metacrilato), polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como cloruro de polivinilo; polivinil éteres, tales como polivinil metil éter; haluros de polivinilideno tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno; poliacrilonitrilo, polivinil cetonas; compuestos polivinil aromáticos tales como poliestireno; ésteres de polivinilo tales como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, tales como copolímeros de etileno y metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo y estireno, resinas ABS y copolímeros de etileno y acetato de vinilo; poliamidas, tales como nailon 66 y policaprolactama; resinas alquídicas; policarbonatos; polioximetilenos; polimidas; poliéteres; resinas epoxi, poliuretanos; rayón; triacetato de rayón, celulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa (por ejemplo, carboximetil celulosa e hidroxialquil celulosas); y las combinaciones de los mismos. Las poliamidas para los fines de la presente solicitud también incluirían poliamidas de la forma NH(CH_2)-CO y NH $(CH_2)_x$-NH-CO-$(CH_2)_y$-CO, donde n es preferentemente un número entero de 6 a 13; x es un número entero en el intervalo de 6 a 12; e y es un número entero en el intervalo de 4 a 16.

Los polímeros que se usan para revestimientos deben ser polímeros formadores de película que tengan un peso molecular suficientemente alto como para no ser céreos o pegajosos. Los polímeros también se deben adherir a la endoprótesis vascular y no ser tan fácilmente deformables después de la deposición sobre la endoprótesis vascular como para poder desplazarse mediante tensiones hemodinámicas. El peso molecular de los polímeros debería ser suficientemente alto para proporcionar la suficiente dureza de un modo tal que los polímeros no se retiren por frotado durante la manipulación o el despliegue de la endoprótesis vascular y no se deben agrietar durante la expansión de la endoprótesis vascular. El punto de fusión del polímero que se usa en la presente invención tendría una temperatura de fusión superior a 40 ºC, preferentemente superior a aproximadamente 45 ºC, más preferentemente superior a 50 ºC y lo más preferentemente superior a 55 ºC.

Los revestimientos preferentes para su uso en la presente solicitud son elastómeros bioabsorbibles, más preferentemente elastómeros de poliésteres alifáticos. En las proporciones apropiadas, los copolímeros de poliésteres alifáticos son elastómeros. Los elastómeros presentan la ventaja de que tienden a adherirse bien a las endoprótesis vasculares metálicas y pueden soportar deformaciones considerables sin agrietarse. La mayor elongación y buena adhesión proporcionan un rendimiento superior a otros revestimientos de polímero cuando se expande la endoprótesis vascular revestida. Algunos ejemplos de elastómeros bioabsorbibles adecuados se describen en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.468.253. Preferentemente, los elastómeros biocompatibles bioabsorbibles basados en poliéster alifático, incluyendo los que se seleccionan entre el grupo que consiste en copolímeros elastoméricos de ε-caprolactona y glicólido (que tienen preferentemente una proporción molar de ε-caprolactona con respecto a glicólido de aproximadamente 35:65 a aproximadamente 65:35, más preferentemente de 45:55 a 35:65), copolímeros elastoméricos de ε-caprolactona y lactida, incluyendo L-lactida, D-lactida, mezclas de las mismas o copolímeros de ácido láctico (que tienen preferentemente una proporción molar de ε-caprolactona con respecto a lactida de aproximadamente 35:65 a aproximadamente 90:10 y más preferentemente de aproximadamente 35:65 a aproximadamente 65:35 y lo más preferentemente de aproximadamente 45:55 a 30:70 o de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 80:20), copolímeros elastoméricos de *p*-dioxanona (1,4-dioxin-2-ona) y lactida incluyendo L-lactida, D-lactida y ácido láctico (que tienen preferentemente una proporción de *p*-dioxanona con respecto a lactida de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 60:40), copolímeros elastoméricos de ε-caprolactona y *p*-dioxanona (que tienen preferentemente una proporción molar de ε-caprolactona con respecto a *p*-dioxanona de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 70:30), copolímeros elastoméricos de *p*-dioxanona y carbonato de trimetileno (que tienen preferentemente una proporción molar de *p*-dioxanona con respecto a carbonato de trimetileno de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 70:30), copolímeros elastoméricos de carbonato de trimetileno y glicólido (que tienen preferentemente una proporción molar de carbonato de trimetileno con respecto a glicólido de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 70:30), copolímeros elastoméricos de carbonato de trimetileno y lactida incluyendo L-lactida, D-lactida, las mezclas de las mismas o copolímeros de ácido láctico (que tienen preferentemente una proporción molar de carbonato de trimetileno con respecto a lactida de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 70:30) y las mezclas de los mismos. Como se conoce bien en la técnica, estos copolímeros de poliésteres alifáticos tienen diferentes tasas de hidrólisis y, por lo tanto, la selección de un elastómero se puede basar en parte en los requisitos para la adsorción de revestimientos. Por ejemplo, las películas de copolímero de ε-caprolactona co-glicólido (45:55 por ciento en moles, respectivamente) pierden un 90 % de su resistencia inicial después de 2 semanas en tampones fisiológicos simulados mientras que los copolímeros de ε-caprolactona co-glicólido (40:60 por ciento en moles, respectivamente) pierden la totalidad de su resistencia entre 12 y 16 semanas en el mismo tampón. Se pueden usar mezclas de polímeros de hidrólisis rápida e hidrólisis lenta para ajustar el tiempo de retención de resistencia.

Los polímeros elastoméricos bioabsorbibles preferentes deberían tener una viscosidad inherente de aproximadamente 1,0 dl/g a aproximadamente 4 dl/g, preferentemente una viscosidad inherente de aproximadamente 1,0 dl/g a aproximadamente 2 dl/g y lo más preferentemente una viscosidad inherente de aproximadamente 1,2 dl/g a aproximadamente 2 dl/g según se determina a 25 ºC en una solución de 0,1 gramos por decilitro (g/dl) de polímero en hexafluoroisopropanol (HFIP).

El disolvente se selecciona de un modo tal que exista un equilibrio apropiado de viscosidad, nivel de deposición del polímero, solubilidad del agente farmacéutico, humectación de la endoprótesis vascular y tasa de evaporación del disolvente para revestir de forma apropiada las endoprótesis vasculares. En la realización preferente, el disolvente se selecciona de un modo tal que el agente farmacéutico y el polímero sean ambos solubles en el disolvente. En algunos casos, el disolvente se debe seleccionar de un modo tal que el polímero de revestimiento sea soluble en el disolvente y de un modo tal que el agente farmacéutico se disperse en la solución de polímero en el disolvente. En ese caso, el disolvente seleccionado debe ser capaz de suspender las partículas pequeñas del agente farmacéutico sin causar que se agreguen o aglomeren en colecciones de partículas que podrían ocluir las ranuras de la endoprótesis vascular cuando se aplica. Aunque el objetivo es secar el disolvente completamente del revestimiento durante el procesamiento, es una gran ventaja que el disolvente no sea tóxico, no sea carcinogénico y sea ecológico. También se pueden usar disolventes mixtos para controlar la viscosidad y las tasas de evaporación. En todos los casos, el disolvente no debe reaccionar con o inactivar el agente farmacéutico o reaccionar con el polímero de revestimiento. Los disolventes preferentes incluyen acetona, *N*-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, 1,1,2-tricloroetano (TCE), diversos freones, dioxano, acetato de etilo, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), y dimetilacetamida (DMAC).

Los revestimientos de polímero biocompatible formador de película se aplican generalmente para reducir la turbulencia local en el flujo sanguíneo a través de la endoprótesis vascular, así como reacciones tisulares adversas. El revestimiento también se puede usar para administrar un material farmacéuticamente activo al sitio de ubicación de las endoprótesis. Generalmente, la cantidad de revestimiento de polímero que se pone en la endoprótesis vascular variará con el polímero y el diseño de la endoprótesis vascular y el efecto deseado del revestimiento. A modo de directriz, la cantidad de revestimiento puede variar de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 20 como porcentaje del peso total de la endoprótesis vascular después del revestimiento y preferentemente variará de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 15 por ciento. Los revestimientos de polímero se pueden aplicar en una o más etapas de revestimiento dependiendo de la cantidad de polímero que se aplica. También se pueden usar diferentes polímeros para diferentes capas en el revestimiento de la endoprótesis vascular. De hecho, es altamente ventajoso usar una primera solución de revestimiento diluida como imprimación para estimular la adhesión de una capa de revestimiento posterior que puede contener materiales farmacéuticamente activos.

Además, se puede aplicar un revestimiento superior para retrasar la liberación del agente farmacéutico, o se podría usar como una matriz para el suministro de un material farmacéuticamente activo diferente. La cantidad de revestimientos superiores en la endoprótesis vascular puede variar, pero será generalmente menos de aproximadamente 2000 µg, preferentemente la cantidad de revestimiento superior estará en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 1700 µg y lo más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 300 µg a aproximadamente 1600 µg. Se puede usar la estratificación de revestimientos de copolímeros de hidrólisis rápida y lenta para liberar por etapas el fármaco o para controlar la liberación de diferentes agentes situados en diferentes capas. También se pueden usar mezclas de polímeros para controlar la tasa de liberación de los diferentes agentes o para proporcionar un equilibrio deseable entre revestimiento (por ejemplo, elasticidad, dureza) y características de suministro de fármacos (por ejemplo, perfil de liberación). Se pueden usar polímeros con diferentes solubilidades en disolventes para crear las diferentes capas de polímero que se pueden usar para suministrar diferentes fármacos o controlar el perfil de liberación de un fármaco. Por ejemplo, los elastómeros de ε-caprolactona co-lactida son solubles en acetato de etilo y los elastómeros de ε-caprolactona y co-glicólido no son solubles en acetato de etilo. Se puede realizar un revestimiento superior de una primera capa de un elastómero de ε-caprolactona co-glicólido que contiene un fármaco con elastómero de ε-caprolactona co-glicólido usando una solución de revestimiento preparada con acetato de etilo como disolvente. Además, diferentes proporciones de monómero en el copolímero, estructura de polímero o pesos moleculares pueden dar como resultado diferentes solubilidades. Por ejemplo, ε-caprolactona co-glicólido 45/55 a temperatura ambiente es soluble en acetona mientras que un copolímero de peso molecular similar de ε-caprolactona co-glicólido 35/65 es básicamente insoluble en una solución al 4 por ciento en peso. El segundo revestimiento (o los revestimientos adicionales múltiples) se puede usar como revestimiento superior para retrasar el suministro de fármaco del fármaco contenido en la primera capa. Alternativamente, la segunda capa podría contener un fármaco diferente para proporcionar un suministro de fármaco secuencial. Se podrían proporcionar múltiples capas de diferentes fármacos alternando capas de un primer polímero y a continuación el otro. Como entenderán fácilmente los expertos en la materia, se pueden usar numerosos enfoques de estratificación para proporcionar el suministro de fármaco deseado.

Revestimiento

El revestimiento se puede formular por mezcla de uno o más agentes terapéuticos con los polímeros de revestimiento en una mezcla de revestimiento. El agente terapéutico puede estar presente en forma de un líquido, un sólido finamente dividido, o cualquier otra forma física apropiada. Opcionalmente, la mezcla puede incluir uno o más aditivos, por ejemplo, sustancias auxiliares no tóxicas tales como diluyentes, vehículos, excipientes, o estabilizantes. Se pueden formular otros aditivos adecuados con el polímero y el agente o compuesto farmacéuticamente activo. Por ejemplo, se pueden añadir polímeros hidrófilos seleccionados entre las listas que se han descrito anteriormente de polímeros formadores de película biocompatibles a un revestimiento hidrófobo biocompatible para modificar el perfil de liberación (o se puede añadir un polímero hidrófobo a un revestimiento hidrófilo para modificar el perfil de liberación). Un ejemplo sería añadir un polímero hidrófilo seleccionado entre el grupo que consiste en óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, carboximetil celulosa, hidroximetil celulosa y una combinación de los mismos a un revestimiento de poliéster alifático para modificar el perfil de liberación. Las cantidades relativas apropiadas se pueden determinar mediante la monitorización de los perfiles de liberación *in vitro* y/o *in vivo* para los agentes terapéuticos.

Las mejores condiciones para la aplicación del revestimiento son cuando el polímero y el agente farmacéutico tienen un disolvente común. Esto proporciona un revestimiento húmedo que es una solución verdadera. Menos deseables, aunque todavía utilizables son los revestimientos que contienen el medicamento en forma de una dispersión sólida en una solución del polímero en disolvente. En las condiciones de dispersión, se debe tener cuidado de asegurar que el tamaño de partícula del polvo farmacéutico disperso, tanto el tamaño de polvo primario como sus agregados y aglomerados, sea lo suficientemente pequeño para no causar una superficie de revestimiento irregular o para ocluir las ranuras de la endoprótesis vascular que necesitan permanecer sin revestimiento. En los casos en los que se aplica una dispersión a la endoprótesis vascular y se quiere mejorar la suavidad de la superficie de revestimiento o asegurar que todas las partículas del fármaco se encapsulen completamente en el polímero, o en los casos en los que se quiera ralentizar la velocidad de liberación del fármaco, depositado a partir de una dispersión o una solución, se puede aplicar un revestimiento superior transparente (solo polímero) del mismo polímero que se usa para

proporcionar la liberación sostenida del fármaco u otro polímero que restrinja adicionalmente la difusión del fármaco fuera del revestimiento. El revestimiento superior se puede aplicar mediante revestimiento por inmersión con un mandril como se ha descrito anteriormente o mediante revestimiento por pulverización (la pérdida del revestimiento durante la aplicación por pulverización es menos problemática para el revestimiento superior transparente dado que el fármaco costoso no está incluido). El revestimiento por inmersión del revestimiento superior puede ser problemático si el fármaco es más soluble en el disolvente de revestimiento que el polímero y el revestimiento transparente redisuelve el fármaco depositado previamente. Puede ser necesario que el tiempo que se ocupa en el baño de inmersión sea limitado de un modo tal que el fármaco no se extraiga fuera al baño exento de fármaco. El secado debería ser rápido de un modo tal que el fármaco depositado previamente no se difunda completamente en el revestimiento superior. Se aplica una mezcla de polímero/fármaco a las superficies de la endoprótesis vascular mediante revestimiento por inmersión, o revestimiento por pulverización, o revestimiento por cepillado o revestimiento por inmersión/rotación o las combinaciones de los mismos, y se deja que se evapore el disolvente para dejar una película con el fármaco atrapado dentro del polímero.

La cantidad de agente terapéutico en el revestimiento del dispositivo médico dependerá del fármaco particular empleado, el dispositivo médico que incluye el agente terapéutico, y la afección médica que se va a tratar. Por lo general, la cantidad del agente terapéutico representa de aproximadamente un 0,0001 % a aproximadamente un 70 %, más habitualmente de aproximadamente un 0,0001 % a aproximadamente un 60 %, lo más habitualmente de aproximadamente un 0,0001 % a aproximadamente un 45 % en peso del revestimiento. También se pueden usar cantidades inferiores del agente terapéutico tales como, por ejemplo, de aproximadamente un 0,0001 % a aproximadamente un 30 % en peso del revestimiento.

Los polímeros son biocompatibles (por ejemplo, no provocan ninguna reacción tisular negativa o estimulan la formación de trombos murales) y degradables, tales como poliésteres o copoliésteres basados en lactona, por ejemplo, polilactida, policaprolactona-glicólido, poliortoésteres, polianhídridos; poliaminoácidos; polisacáridos; polifosfacenos; copolímeros de poli(éter-éster), por ejemplo, PEO PLLA, o las mezclas de los mismos. También son candidatos adecuados los polímeros biocompatibles no absorbibles. También son adecuados polímeros tales como polidimetil siloxano; poli(etileno-acetato de vinilo); polímeros o copolímeros basados en acrilato, por ejemplo, poli(metacrilato de hidroxietil metilo, polivinilpirrolidona; poliuretanos; polímeros fluorados tales como politetrafluoetileno; ésteres de celulosa y copolímeros de cualquiera de los polímeros anteriores. En general, los polímeros que se describen en la técnica para el revestimiento sobre dispositivos médicos son adecuados para la presente solicitud.

Revestimiento sin polímero

Los polímeros no siempre son necesarios dado que en el caso de dispositivos tales como endoprótesis vasculares, cuyo cuerpo se ha modificado para contener microporos o canales se sumergen en una solución del agente terapéutico, que varía de un 0,001 % en peso a saturada, en disolvente orgánico tal como acetona, cloruro de metileno, u otro disolvente durante un tiempo suficiente para permitir que la solución permee los poros. La solución de inmersión también se puede comprimir para mejorar la eficacia de carga. Después de dejar que se evapore el disolvente, la endoprótesis vascular se sumerge brevemente en disolvente reciente para retirar el exceso de fármaco unido a la superficie. Se aplica una solución de polímero, seleccionada entre cualquiera identificada en el primer método experimental, a la endoprótesis vascular como se ha detallado anteriormente. Esta capa exterior de polímero actuará como controlador de la difusión para la liberación de fármaco.

La cantidad y el tipo de polímeros empleados en la capa de revestimiento que contiene el agente farmacéutico variarán dependiendo del perfil de liberación deseado y la cantidad de fármaco empleada. El producto puede contener mezclas de los mismos o diferentes polímeros que tienen pesos moleculares diferentes para proporcionar el perfil de liberación deseado o consistencia a una formulación dada.

Los polímeros absorbibles, tras el contacto con los fluidos corporales incluyendo sangre y similares, experimentan una degradación gradual (principalmente a través de hidrólisis) con liberación concomitante del fármaco disperso durante un periodo sostenido o prolongado (en comparación con la liberación desde una solución salina isotónica). Los polímeros no absorbibles y absorbibles pueden liberar un fármaco disperso por difusión. Esto puede dar como resultado un suministro prolongado (por ejemplo, de 1 a 2000 horas, preferentemente de 2 a 800 horas) de cantidades eficaces (por ejemplo, de 0,001 mg/cm^2 min a 100 mg/cm^2 min) del fármaco. La dosificación se puede ajustar a medida para el sujeto que se va tratar, la gravedad de la afección, el juicio del médico prescriptor, y similares.

Las formulaciones individuales de fármacos y polímeros se pueden someter a ensayo en modelos *in vitro* e *in vivo* para conseguir los perfiles de liberación de fármaco deseados. Por ejemplo, se podría formular un fármaco con un polímero (o mezcla) revestido sobre una endoprótesis vascular y colocar en un sistema de fluido agitado o circulante (tal como albúmina bovina al 4 % en PBS). Se podrían tomar muestras del fluido circulante para determinar el perfil de liberación (tal como mediante HPLC). Se podría modelar la liberación de un compuesto farmacéutico de un revestimiento de endoprótesis vascular en la pared interior de un lumen en un sistema porcino apropiado. A continuación, se podría monitorizar el perfil de liberación de fármaco mediante medios apropiados tales como

tomando muestras para tiempos específicos y sometiendo a ensayo las muestras para la concentración de fármaco (usando HPLC para detectar la concentración de fármaco). Se puede modelar la formación de fármacos en modelos animales usando los métodos de formación de imágenes de plaquetas con ^{111}In que describen Hanson y Harker, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:3184-3188 (1988). Después de este procedimiento o procedimientos similares, los expertos en la materia serán capaces de formular una diversidad de formulaciones de revestimiento de endoprótesis vascular.

Fármacos que se suministran

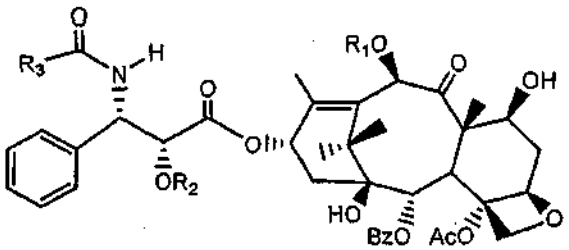
Los revestimientos se pueden usar para suministrar agentes terapéuticos y farmacéuticos y en particular análogos hidrófobos o profármacos de agentes que incluyen: agentes antiproliferativos/antimicóticos que incluyen productos naturales tales como alcaloides de la vinca (por ejemplo, colchicinas, vinblastina, vincristina, y vinorelbina), taxanos (por ejemplo, paclitaxel, docetaxel), epotilonas, combretastatinas, epidipodofilotoxinas (por ejemplo, etóposido, tenipósido), camptotecinas, antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D) daunorrubicina, doxorrubicina y idarrubicina), antibióticos de geldanamicina (por ejemplo, geldanamicina, 17AAG), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa); agentes alquilantes antiproliferativos/antimicóticos, por ejemplo, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa), alquil sulfonatos busulfán, nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos dacarbazinina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimicóticos tales como análogos del ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2 clorodesoxiadenosina (cladribina)); inhibidores de EGF, complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), procarbazina, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (por ejemplo, estrógeno); anticoagulantes (por ejemplo, heparina, sales de heparina sintética y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (por ejemplo, activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa); antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab); antimigratorios; antisecretores (por ejemplo, breveldina); antiinflamatorios, tales como esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6.α-metilprednisolona, triamcinolona, betametasona, y dexametasona), agentes no esteroideos (derivados de ácido salicílico, por ejemplo, aspirina; derivados de para aminofenol por ejemplo, acetominofeno; ácidos indol y indeno aceticos (por ejemplo, indometacina, sulindac, y etodalac), ácidos heteroaril acéticos (por ejemplo, tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco), ácidos arilpropiónicos (por ejemplo, ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (por ejemplo, ácido mefenámico, y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona, y oxifentatrazona), nabumetona, compuestos de oro (por ejemplo, auranofina, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio); inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK 506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetilo); angiogénicos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); donadores de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido y las combinaciones de los mismos.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

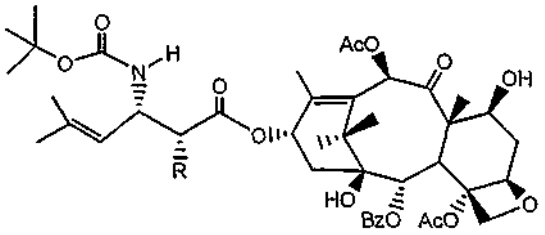
EJEMPLO 1

TAXANOS Y ANÁLOGOS

Los siguientes compuestos 2 y 3 de acuerdo con la invención, taxanos y análogos que se divulgan en el presente documento (por referencia) son adecuados para su uso sobre una endoprótesis vascular u otro dispositivo médico.

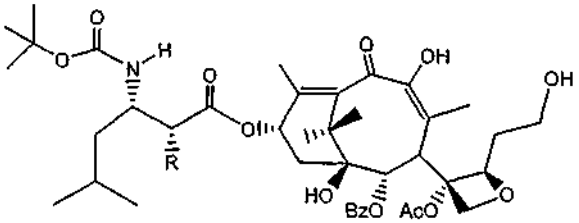


paclitaxel: R_1 = Ac, R_2 = H, R_3 = Ph
Compuesto 1: R, = Ac, R_2 = COPh, R_3 = Ph
docetaxel: R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OtBu
Compuesto 2: R_1 = H, R_2 = COPh, R_3 = OtBu
Compuesto 3: R_1 = H, R_2 = $CO(CH_2)_4CH_3$, R_3 = OtBu



Compuesto 4

o



Compuesto 5

Además de los compuestos 4 y 5, en el presente documento se divulgan análogos de los mismos en los que R puede ser OH, OCOPh u $OCO(CH_2)_4CH_3$.

EJEMPLO 2

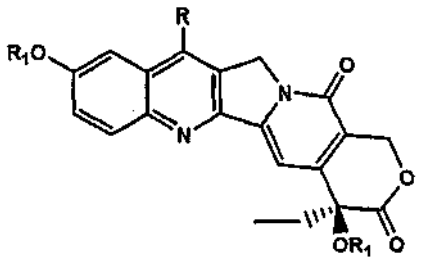
PREPARACIÓN DE 2' BENZOIL DOCETAXEL (2)

En el presente documento se proporciona un ejemplo de síntesis de uno de los taxanos de la invención. A una solución de docetaxel (201 mg, 0,25 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) se añadió trietilamina (42 µl, 0,30 mmol), seguido de cloruro de benzoílo (29 µl, 0,25 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de que TLC indicara la desaparición del material de partida. Después de interrumpir la reacción por adición de una solución saturada de bicarbonato sódico, la mezcla se extrajo con etil éter. Las fases orgánicas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano : DCM, 1 : 1) para proporcionar el producto en forma de una espuma de color blanco (181 mg, 80 %). RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,41 7,36 (m, 4H), 7,29 7,26 (m, 1H), 6,25 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,58-5,45 (m, 3H), 5,22 (s, 1H), 4,94 (dd, J = 9,6, 1,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,22 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). ESI MS: calc. para $C_{50}H_{57}NO_{15}Na$ $(M + Na)^+$: 934. Encontrado: 934.

EJEMPLO Comparativo 3

CAMPTOTECINA Y ANÁLOGOS

Las siguientes camptotecinas y análogos son compuestos de referencia adecuados para su uso en una endoprótesis vascular u otro dispositivo médico. También se divulgan los análogos que se describen en los documentos de Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos con números 60/532.231 y 60/531.941 y los documentos de Solicitud de Patente PCT PCT/US04/43719 y PCT/US04/43978.



Compuesto 32 R = H; R_1 = H
Compuesto 6 R = Et; R_1 = H
Compuesto 7 R = H; R_1 = $COCH_2CH_3$
Compuesto 8 R = H; R_1 = $COCH_2CH_2CH_3$
Compuesto 9 R = H; R_1 = $COCH(CH_3)_2$
Compuesto 10 R = H; R_1 = $COCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$
Compuesto 11 R = H; R_1 = $COCH_2NH$-COOtBu
Compuesto 12 R = H; R_1 = $COCH_2OMe$
Compuesto 13 R = H; R_1 = $COCH_2NH_2$
Compuesto 14 R = H; R_1 = COPh
Compuesto 15 R = Et; R_1 = $COCH_2CH_3$
Compuesto 16 R = H; R_1 = $CO(CH_2)_4CH_3$
Compuesto 17 R = Et; R_1 = $CO(CH_2)_8CH_3$
Compuesto 18 R = Et; R_1 = $CO(CH_2)_{12}CH_3$
Compuesto 19 R = Et; R_1 = $CO(CH_2)_{10}CH_3$
Compuesto 20 R = Et; R_1 = $CO(CH_2)_{16}CH_3$
Compuesto 21 R = Et; R_1 = $CO(CH_2)_3CH(CH_3)CH_2CH_3$
Compuesto 22 R = H; R_1 = $CO(CH_2)_{14}CH_3$

EJEMPLO Comparativo 4

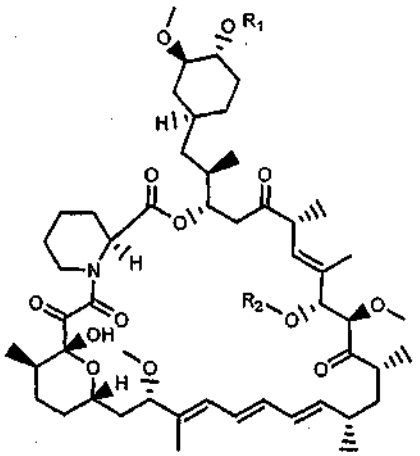
PREPARACIÓN DE CAMPTOTECINA 10,20-DI O HEXONATO (10)

En el presente documento se proporciona un ejemplo de la síntesis de una de las camptotecinas. A un matraz de fondo redondo se añadió 10 hidroxicamptotecina (1,8 g, 4,94 mmol), anhídrido hexanoico (50 ml), y unas gotas de ácido sulfúrico concentrado con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 100 ºC durante una noche (~15 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 300 ml de éter de petróleo porción a porción mientras se agitaba. Después de que la mezcla se agitara durante aproximadamente 45 min, los precipitados se recogieron por filtración se repartieron en diclorometano y $NaHCO_3$ al 5 %. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con tetrahidrofurano/diclorometano (5 10 %) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,4 g, 86 %). RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,31 (m, 4H), 1,40 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,13 (dc, J = 14,0, 7,5 Hz, 1H), 2,26 (dc, J = 14,0, 7,5 Hz, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 17,2, 1H), 5,64 (d, J = 17,2, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H); Anal. Calc. para $(C_{32}H_{36}N_2O_7 + H)^+$ y $(C_{32}H_{36}N_2O_7 + Na)^+$: 561 y 583. Encontrado: 561 y 583.

EJEMPLO COMPARATIVO 5

RAPAMICINA Y ANÁLOGOS

Las siguientes rapamicinas y análogos son compuestos adecuados para su uso en una endoprótesis vascular u otro dispositivo médico.

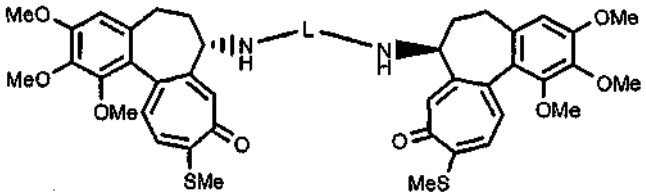


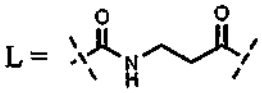
Rapamicina: R_1 = R_2 = H
Compuesto 23: R_1 = H, R_2 = COPh

EJEMPLO COMPARATIVO 6

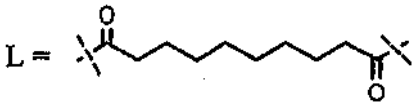
COLCHICINA Y ANÁLOGOS

Los dispositivos médicos que se describen en el presente documento incluyen análogos de colchicina sobre los mismos. Los más preferentes son estructuras diméricas. Los siguientes dímeros son compuestos adecuados para su uso en una endoprótesis vascular u otro dispositivo médico.

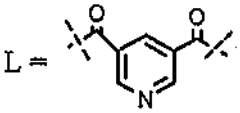




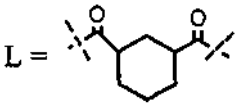
Compuesto 24



Compuesto 25



Compuesto 26

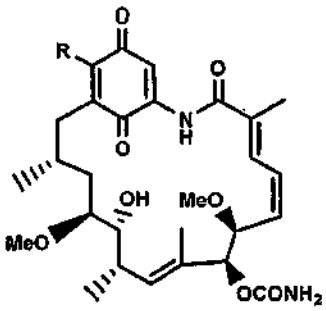


Compuesto 27

EJEMPLO COMPARATIVO 7

GELDANAMICINA Y ANÁLOGOS

Los siguientes antibióticos de geldanamicina, geldanamicina y análogos son compuestos de referencia adecuados para su uso en una endoprótesis vascular u otro dispositivo médico. También se divulgan compuestos de la publicación de Tian et ál. (Bioorganic and Medicinal Chemistry 2004,12, 5317-5329).



Geldanamicina: R = OMe
17-AAG: R = $NHCHCH_2$
Compuesto 28: R = $NH(CH_2)_6CH_3$
Compuesto 29: R = $N(CH_2)_5$
Compuesto 30: R = NCH_2CHCH_3
Compuesto 31: R = $NHCH(CH_3)(CH_2)_4CH_3$

EJEMPLO COMPARATIVO 8

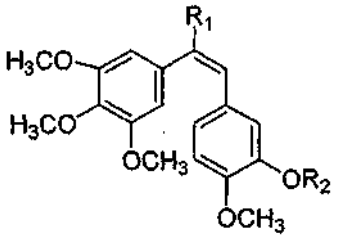
PREPARACIÓN DE 17-METILAZIRIDINIL-17-DESMETOXIGELDANAMICINA (30)

En el presente documento se proporciona un ejemplo de la síntesis de una de las geldanamicinas. A un matraz de tres bocas secado a la llama se añadieron geldanamicina (425 mg, 0,75 mmol) y THF anhidro (40 ml). En una atmósfera de argón, se añadió gota a gota 2-metilaziridina (719 µl, 4,5 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h, después de lo cual TLC indicó la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se condensó en un evaporador rotatorio hasta sequedad. El aceite de color pardusco resultante se disolvió en 4 ml de isopropanol a 60 ºC y se mantuvo a temperatura ambiente durante al menos 24 h hasta que la mayoría del producto deseado recristalizó a partir del disolvente. Después de la retirada cuidadosa de la solución del sobrenadante a través de una pipeta de vidrio, los sólidos se lavaron con etil éter frío y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado (400 mg, 89,9 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 8,80 (s a, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,57 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 5,89-5,81 (m, 2H), 5,19 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,80 (s a, 2H), 4,32 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,33-2,31 (m, 1H), 2,18 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 5,5 Hz, 3H), 1,30-1,26 (m, 1H), 1,02-0,89 (m, 6H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H). ESI-MS: calc. para $C_{31}H_{43}N_3O_8$ + Na $(M + Na)^+$: 608. Encontrado: 608.

EJEMPLO COMPARATIVO 9

PREPARACIÓN DE COMBRETASTATINA Y ANÁLOGOS

La siguiente combretastatina y sus análogos son compuestos adecuados para su uso en una endoprótesis vascular u otro dispositivo médico. Se sintetizaron combretastatina y sus análogos. A continuación se muestran las estructuras de los compuestos sintetizados. También se divulgan los compuestos de la publicación de Keira Gaukronger et ál. (The Journal of Organic Chemistry 2001, 66, 8135-8138).



Combretastatina: R_1 = H; R_2 = H
Compuesto 33: R_1 = COOH; R_2 = H
Compuesto 34: R_1 = COOH; R_2 = $COCH_3$
Compuesto 35: R_1 = H; R_2 = $COCH_3$
Compuesto 36: R_1 = H; R_2 = $CO(CH_2)_4CH_3$
Compuesto 37: R_1 = H; R_2 = $CO(CH_2)_{10}CH_3$
Compuesto 38: R_1 = H; R_2 = $CO(CH_2)_6(CH_2CH{=}CH)_2(CH_2)_4CH_3$
Compuesto 39: R_1 = H; R_2 = $CO(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CH_3$

EJEMPLO COMPARATIVO 10

PREPARACIÓN DE ÉSTER DE HEXANOILO DE COMBRETASTATINA (36)

En el presente documento se proporciona un ejemplo de la síntesis de una de las combretastatinas de la invención. A un matraz de fondo redondo secado a la llama se añadieron combretastatina (0,19 g, 0,60 mmol) y diclorometano anhidro (10 ml). Se añadió trietilamina (0,21 ml, 1,51 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 ºC en una atmósfera de argón. Se añadió cloruro de hexanoílo (0,13 ml, 0,91 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC a temperatura ambiente durante una noche, tras lo cual TLC indicó la desaparición del material de partida. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con $NaHCO_3$ al 5 %, agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dejar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: 0-20 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el compuesto 36 en forma de un aceite (0,24 g, 97 %): RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11 (1H, dd, J = 8,51, J = 2,13, H6'), 7,00 (1H, d, J = 2,09, H2'), 6,84 (1H, d, J = 8,51, H5'), 6,51 (2H, s, H2, 6), 6,47 (1H, d, J = 12,23, H1a), 6,44 (1H, d, J = 12,22, H1a'), 3,83 (3H, s, 4-OCH_3), 3,80 (3H, s, 4'-OCH_3), 3,71 (6H, s, 3,5-OCH_3), 2,52 (2H, t, J = 7,49, CH_2CO), 1,73 (2H, m, $\underline{CH_2}CH_2CO$), 1,37 (4H, m, 2 x CH_2), 0,91 (3H, t, J = 6,94, CH_3); ESI-MS: calc. para ($C_{24}H_{30}O_6Na$) 437, encontrado 437 (MNa^+); tiempo de retención por HPLC de 28,512 minutos, 99,63 %.

EJEMPLO 11

AUMENTO DE HIDROFOBICIDAD DE LOS COMPUESTOS

Para aumentar la penetración y la retención de un fármaco liberado a partir de un dispositivo tal como una endoprótesis vascular en la pared vascular o la pared de otro vaso o tejido, se modificaron varios fármacos para aumentar su hidrofobicidad. El aumento de hidrofobicidad da como resultado una unión más fuerte a los compuestos lipídicos de las paredes celulares y otros componentes del tejido diana con mayor retención resultante y, por lo tanto, actividad prolongada y mejorada, por ejemplo, en la supresión o prevención de proliferación y migración de células implicadas en reestenosis después de angioplastia con balón y tratamiento de endoprótesis vascular de vasos sanguíneos. La hidrofobicidad de los compuestos de la invención se midió mediante el tiempo de elución relativo de una columna C18 de HPLC usando acetonitrilo (ACN)/agua como fase móvil. Cuanto mayor es el tiempo de elución, más hidrófobo es el compuesto. Además, se calculó LogP para los compuestos - cuanto mayor es el valor, más hidrófobo es el compuesto. La siguiente tabla muestra el tiempo de elución y logP para los compuestos 2 y 3 de la invención y los compuestos de referencia.

Compuesto precursor y análogos hidrófobos	**Tiempo de retención por HPLC (min)**	**Tiempo de retención por HPLC (min)**	**LogP*** **
	Condiciones 1*	Condiciones 2*	
Taxanos y análogos			
Paclitaxel		10,5	4,55
Docetaxel		9,0	4,20
Compuesto 1		22,7	6,90
Compuesto 2		22,3	6,55
Compuesto 3		25,6	6,44
Compuesto 4		23,2	3,19
Compuesto 5		11,0**	4,08
Camptotecinas y análogos			
Compuesto 32	6,1	1,9	1,59
Compuesto 7	19,8	6,1**	3,24
Compuesto 8	21,9		4,11
Compuesto 9	22,0		4,78
Compuesto 10	25,3		5,85
Compuesto 11	20,9		3,61
Compuesto 12	14,1		1,42
Compuesto 13	6,1		-0,41
Compuesto 14	22,9		6,06
Compuesto 6	7,8	2,2	2,26
Compuesto 15	20,8	9,3**	3,91
Compuesto 16			6,52
Compuesto 17		31,2	9,99
Compuesto 18		31,2	11,24
Compuesto 19		31,2	10,55
Compuesto 20		30,6	11,94
Compuesto 21		40,2	7,98

Compuesto 22		30,5	11,65
Rapamicina y análogos			
Rapamicina		25,6**	5,93
Compuesto 23 (Benzoil rapamicina)		32,6**	8,50
Colchicinas y Análogos			
Compuesto 24		12,8	5,93
Compuesto 25		19,3	8,5
Compuesto 26		11,6	5,75
Compuesto 27		9,1	6,74
Geldanamicinas y Análogos			
Geldanamicina		10,8	-0,6
17AAG		14,9	0,01
Compuesto 28		14,9	1,67
Compuesto 29		23,9	-0,13
Compuesto 30		11,1/11,6	-0,37
Compuesto 31		30,3/30,7	1,57
Condiciones 1* Fase móvil - A: Acetonitrilo B: (30 % de acetonitrilo : 70 % de tampón de acetato amónico 75 mM (pH 6,4)) con TBAP 5 mM A/B (0:100) de 0 a 6 minutos; a A/B (100:0) de 6 a 20 minutos; a A/B (0:100) a 25 minutos Caudal - 0,8 ml/min Temperatura de la columna - -35 ºC Condiciones 2* Fase móvil - A: Acetonitrilo B: Agua A/B (50:50) de 0 a 10 minutos; a A/B (90:10) de 10 a 30 minutos; a A/B (50:50) a 40 minutos Caudal - 1 ml/min Temperatura de la columna - 35 ºC **La temperatura de la columna se ajustó a 70 ºC *** LogP se calculó con los Servicios de Cálculo Propiedad de Molinspiration en www.molinspiration.com. Y LogP de la geldanamicina y sus análogos se calculó con ChemDraw Ultra de CambridgeSoft Corporation			

El tiempo de retención/elución de los compuestos de la invención muestra claramente un aumento de la hidrofobicidad en comparación con los compuestos precursores tales como paclitaxel, docetaxel, camptotecina, rapamicina, colchicina y geldanamicina.

EJEMPLO 12

ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE LOS COMPUESTOS HIDRÓFOBOS DE LA INVENCIÓN EN CÉLULAS TUMORALES MAMARIAS MX-1 EN CULTIVO

Compuesto precursor y análogos hidrófobos	**Citotoxicidad en MX-1, CI_{50} (uM)****
Taxanos y análogos	
Paclitaxel	73, 4, (0,5)
Docetaxel	48, 8
Compuesto 1	30, (0,9)
Compuesto 2	38, (1,3)
Compuesto 3	2
Camptotecinas y análogos	

Compuesto 32	13
Compuesto 7	45
Compuesto 8	152
Compuesto 9	23
Compuesto 10	8
Compuesto 11	221
Compuesto 12	372
Compuesto 13	242
Compuesto 14	740
Compuesto 6	267
Compuesto 15	28
Compuesto 16	4
Compuesto 17	2000
Compuesto 18	Inactivo
Compuesto 19	Inactivo
Compuesto 20	Inactivo
Compuesto 21	295
Compuesto 22	Inactivo
Rapamicina y análogos	
Rapamicina	27, (5)
Compuesto 23 (Benzoil rapamicina)	10
Colchicinas y análogos	
Compuesto 24	37, (21)
Compuesto 25	155, (39)
Compuesto 26	361, (83)
Geldanamicinas y análogos	
Geldanamicina	0,5
17AAG	3
Compuesto 28	20
Compuesto 30	0,3
Compuesto 31	12,8
Los datos en ( ) indican versiones de albúmina de nanopartículas en los fármacos.	

EJEMPLO 13

UNIÓN DE LOS COMPUESTOS A ALBÚMINA COMO SUSTITUTO DE PERSISTENCIA EN EL TEJIDO

Se usó la K_D de la unión de los compuestos a la proteína albúmina como indicador de la afinidad de unión de los compuestos a proteínas y componentes celulares (véase la tabla posterior). Un número menor indica una mayor afinidad de unión.

Compuesto precursor y análogo hidrófobo	Unión a albúmina, K_D (uM)
Taxanos y Análogos	
Paclitaxel	39,8
Docetaxel	5,45
Compuesto 1	103
Compuesto 2	8,8
Compuesto 4	85
Compuesto 5	279
Camptotecinas	
Compuesto 32	1201
Compuesto 6	484
Rapamicinas y análogos	
Rapamicina	102
Colchicinas y Análogos	
Compuesto 24	109
Compuesto 25	30
Compuesto 26	28
Compuesto 27	52

EJEMPLO 14

REVESTIMIENTO DE FÁRMACOS EN DISPOSITIVOS USANDO POLÍMEROS

Se prepararon soluciones de fármacos hidrófobos, tales como análogos de geldanamicina, 17-AAG, análogos de rapamicina, análogos de taxanos, análogos de colchicina, o análogos de camptotecina, en acetona o cloruro de metileno. Esta solución se mezcló con una solución portadora de polímero para dar una concentración final en el intervalo de un 0,001 % en peso a un 30 % en peso de fármaco. La mezcla de polímero/fármaco se aplicó a las superficies de la endoprótesis vascular mediante revestimiento por inmersión y se dejó que el disolvente se evaporara para dejar una película con el fármaco atrapado dentro del polímero en la endoprótesis vascular.

EJEMPLO 15

REVESTIMIENTO DE FÁRMACOS EN DISPOSITIVOS SIN POLÍMEROS

Se sumergió un dispositivo médico, por ejemplo, una endoprótesis intravascular, en una solución de análogos de geldanamicina, 17-AAG, análogos de rapamicina, análogos de taxanos, o análogos de camptotecina, en un intervalo de un 0,001 % en peso a saturada, en un disolvente orgánico, tal como acetona, cloruro de metileno, acetato de etilo u otro disolvente volátil durante un tiempo suficiente para permitir que la solución se pusiera completamente en contacto con el dispositivo. El dispositivo se retiró y después de eso el disolvente se evaporó. Opcionalmente, después de la evaporación del disolvente, se pudo aplicar una solución de un polímero, elegido entre cualquiera identificado anteriormente, a la endoprótesis vascular como se ha detallado anteriormente. Esta capa exterior de polímero actuó como controlador de la difusión para la liberación del fármaco.

EJEMPLO 16

REVESTIMIENTO USANDO UN POLÍMERO ABSORBIBLE

Se disolvió un elastómero absorbible basado en un 45:55 por ciento en moles de copolímero de ε-caprolactona y glicólido, con una viscosidad intrínseca de 1,58 (0,1 g/dl en hexafluoroisopropanol HFIP a 25 ºC) al cinco por ciento

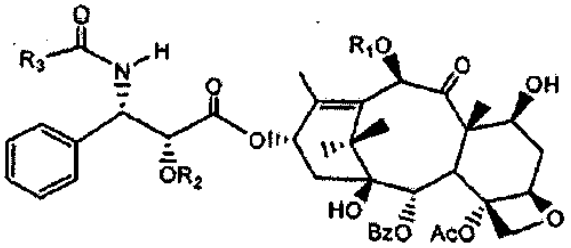
(5 %) en peso en acetona y por separado al quince por ciento (15 %) en peso en 1,1,2-tricloroetano. Las síntesis del elastómero se describe en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.468.253. También se pudieron utilizar otros polímeros adecuados como se ha mencionado anteriormente. Se puede usar calentamiento suave para aumentar la tasa de disolución. El revestimiento de alta concentración se pudo formular con y sin agente farmacéutico presente. Se puso un revestimiento de imprimación inicial de solo el polímero sobre una endoprótesis vascular Guidant Multilink de 2,5 x 15 mm mediante revestimiento por inmersión en la solución al cinco por ciento (5 %) mientras que la endoprótesis vascular se puso en un mandril de 0,032 pulgadas (0,81 mm) de diámetro. El mandril, con la endoprótesis vascular en el mismo, se retira del baño de inmersión y antes de que el revestimiento tenga ocasión de secarse la endoprótesis vascular se mueve a lo largo de la longitud del mandril en una dirección. Este movimiento de limpieza aplica alta cizalladura al revestimiento atrapado entre la endoprótesis vascular y el mandril. La tasa de alta cizalladura fuerza al revestimiento fuera a través de las ranuras cortadas en el tubo a partir de las que se forma la endoprótesis vascular. Esta acción de limpieza sirve para forzar al revestimiento fuera de las ranuras y mantenerlas limpias. La "endoprótesis vascular imprimada" se deja secar al aire a temperatura ambiente. El revestimiento de imprimación es de aproximadamente 100 microgramos de revestimiento. Después de 1-2 horas de secado al aire, la endoprótesis vascular se monta nuevamente en un mandril limpio de 0,0355 pulgadas (0,9 mm) y se sumerge en una segunda solución de revestimiento concentrada. Esta puede estar exenta de fármaco o puede contener aproximadamente un seis por ciento (6 %) en peso de fármaco además de aproximadamente un quince por ciento (15 %) de polímero en peso en la solución de revestimiento. Se repite el proceso de inmersión y limpieza. La endoprótesis vascular revestida final se seca al aire durante 12 horas y a continuación se pone en un horno a de vacío 60 ºC (a 30 pulgadas de Hg de vacío) durante 24 horas hasta que se seca. El método proporciona una endoprótesis revestida con aproximadamente 270 microgramos de polímero y aproximadamente 180 microgramos de fármaco.

El uso de los términos "un", "uno", "una", "el", y "la" y las referencias similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes en reivindicaciones) se ha de interpretar que incluye tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o quede contradicho claramente por el contexto. Los términos "comprender", "tener", "incluir", y "contener" se interpretan como términos indefinidos (es decir, significan "que incluye, pero no se limita a") a menos que se indique de otro modo. La enumeración de intervalos de valores en el presente documento pretende servir meramente como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que entra dentro del intervalo, a menos que se indique de otro modo en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se enumerara de forma individual en el presente documento. Todos los métodos que se describen en el presente documento se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en el presente documento o quede contradicho claramente de otro modo por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") que se proporciona en el presente documento, pretende meramente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación al alcance de la invención a menos que se reivindique de otro modo. No se debería interpretar ningún lenguaje de la memoria descriptiva como indicativo de que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la práctica de la invención.

En el presente documento se describen realizaciones preferentes de la presente invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo médico que comprende un medicamento que comprende un análogo hidrófobo de un taxano que tiene la siguiente fórmula:



donde, R_1 es H; R_2 es COPh o $CO(CH_2)_4CH_3$; y R_3 es OtBu, donde el dispositivo médico se selecciona entre una endoprótesis vascular, un catéter, un balón, una guía de cable, una cánula, línea central, válvula vascular, y una prótesis, donde la prótesis se usa para el tratamiento de un aneurisma.

2. El dispositivo que comprende el medicamento de la reivindicación 1, donde el medicamento está revestido sobre o incorporado en el cuerpo del dispositivo.

3. El dispositivo que comprende el medicamento de la reivindicación 1, donde el medicamento está incorporado sobre o en el dispositivo en presencia de un polímero.

4. El dispositivo que comprende el medicamento de la reivindicación 2, donde dicho análogo está presente en el revestimiento en una cantidad de un 0,0001 % a un 30 % en peso de dicho revestimiento.

5. El dispositivo que comprende el medicamento de la reivindicación 3, donde dicho polímero se selecciona entre el grupo que consiste en poliésteres basados en lactona, copoliésteres basados en lactona; polianhídridos; poliaminoácidos; polisacáridos; polifosfacenos; copolímeros de poli(éter éster), y las mezclas de tales polímeros.

6. El dispositivo que comprende el medicamento de la reivindicación 3, donde el dispositivo es una endoprótesis vascular, y donde el polímero se selecciona entre el grupo que consiste en polidimetilsiloxano; poli(etileno)acetato de vinilo; poli(hidroxi)metacrilato de etilmetilo, polivinilpirrolidona; politetrafluoroetileno; y ésteres de celulosa.

7. El dispositivo que comprende el medicamento de la reivindicación 6, donde dicho medicamento está revestido sobre o incorporado en el cuerpo del dispositivo.

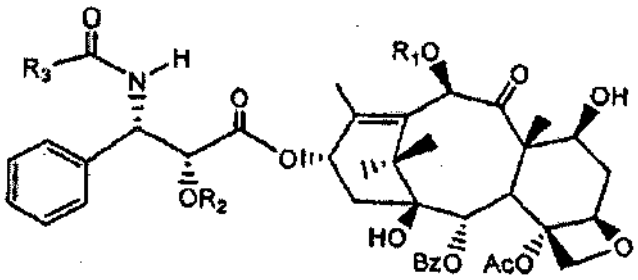
8. El dispositivo que comprende el medicamento de la reivindicación 6, donde el medicamento está incorporado sobre o en el dispositivo en presencia de un polímero.

9. El dispositivo que comprende el medicamento de la reivindicación 7, donde dicho análogo está presente en el revestimiento en una cantidad de un 0,0001 % a un 30 % en peso de dicho revestimiento.

10. El dispositivo que comprende el medicamento de la reivindicación 8, donde dicho polímero se selecciona entre el grupo que consiste en poliésteres basados en lactona, copoliésteres basados en lactona; polianhídridos; poliaminoácidos; polisacáridos; polifosfacenos; copolímeros de poli(éter éster), y las mezclas de tales polímeros.

11. El dispositivo que comprende el medicamento de la reivindicación 8, donde el dispositivo es una endoprótesis vascular, y donde el polímero se selecciona entre el grupo que consiste en polidimetilsiloxano; poli(etileno)acetato de vinilo; poli(hidroxi)metacrilato de etilmetilo, polivinilpirrolidona; politetrafluoroetileno; y ésteres de celulosa.

12. Un análogo de un taxano que tiene la siguiente fórmula:

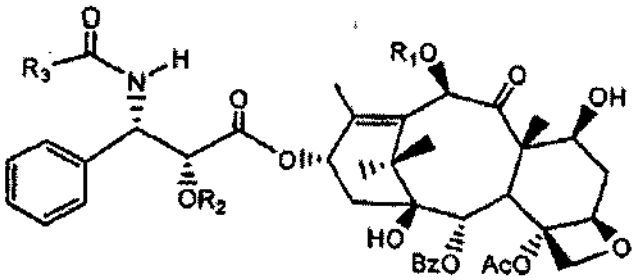


donde, R_1 es H; R_2 es COPh o $CO(CH_2)_4CH_3$; y R_3 es OtBu.

13. El análogo de un taxano de la reivindicación 12, donde R_2 es $CO(CH_2)_4CH_3$, y R_3 es OtBu.

14. El análogo de un taxano de la reivindicación 12, donde R_2 es COPh, y R_3 es OtBu.

15. Un medicamento que comprende un análogo de un taxano que tiene la siguiente fórmula:

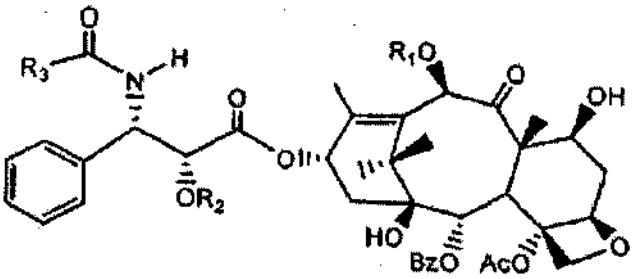


donde, R_1 es H; R_2 es COPh o $CO(CH_2)_4CH_3$; y R_3 es OtBu.

16. El medicamento de la reivindicación 15, donde R_2 es $CO(CH_2)_4CH_3$, y R_3 es OtBu.

17. El medicamento de la reivindicación 15, donde R_2 es COPh, y R_3 es OtBu.

18. El uso de un análogo de un taxano que tiene la siguiente fórmula:

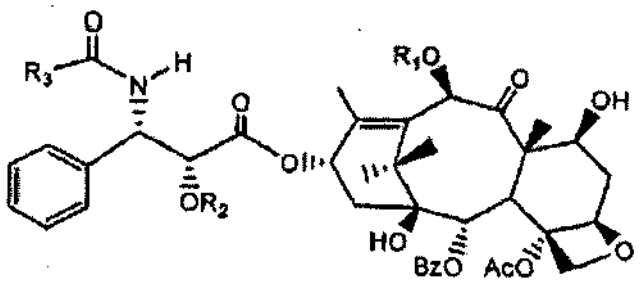


donde, R_1 es H; R_2 es COPh o $CO(CH_2)_4CH_3$; y R_3 es OtBu, para la preparación de un medicamento para inhibir proliferación y migración celulares.

19. El uso del análogo de un taxano de la reivindicación 18, donde R_2 es $CO(CH_2)_4CH_3$, y R_3 es OtBu.

20. El uso del análogo de un taxano de la reivindicación 18, donde R_2 es COPh, y R_3 es OtBu.

21. Un análogo de un taxano que tiene la siguiente fórmula:



donde, R_1 es H; R_2 es COPh o $CO(CH_2)_4CH_3$; y R_3 es OtBu, para la inhibición de proliferación y migración celulares.

22. El análogo de un taxano de la reivindicación 21, donde R_2 es $CO(CH_2)_4CH_3$, y R_3 es OtBu.

23. El análogo de un taxano de la reivindicación 21, donde R_2 es COPh, y R_3 es OtBu.