



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 153**

51 Int. Cl.:
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

96 Número de solicitud europea: **02776619 .5**
96 Fecha de presentación : **08.11.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1463545**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2004**

54 Título: **Dispositivo intraluminal con un revestimiento que contiene un agente terapéutico.**

30 Prioridad: **08.11.2001 EP 01870237**
28.03.2002 EP 02447048
26.04.2002 EP 02447075

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.02.2008**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea limitada BOPI: **18.06.2009**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea limitada: **18.06.2009**

73 Titular/es: **Atrium Medical Corporation**
5 Wentworth Drive
Hudson, New Hampshire 03051, US

72 Inventor/es: **Jacobs, Pierre;**
Dhondt, Maria;
De Scheerder, Ivan y
Martens, Johan

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 289 153 T7

DESCRIPCIÓN

Dispositivo intraluminal con un revestimiento que contiene un agente terapéutico.

5 La presente invención se refiere a un dispositivo intraluminal, en particular una prótesis, una derivación, un catéter o un dispositivo de aporte local de fármacos intraluminal, provisto de al menos un revestimiento que contiene un agente terapéutico comprendido en una matriz que se pega al dispositivo intraluminal.

10 Varios experimentos con agentes terapéuticos antirrestenóticos administrados sistémicamente (oral o intravenosamente) después de la dilatación de una luz estrechada (por ejemplo de un estrechamiento aterosclerótico arterial coronario) fallaron en la consecución de una concentración de agente terapéutico demasiado limitada en el lugar en el que el agente terapéutico ha de actuar y debido a los efectos secundarios del agente terapéutico sistémico cuando se administran dosis superiores. Por esta razón, los agentes terapéuticos se aplicaron localmente, en la zona del órgano que ha de tratarse. Por ejemplo, en el tratamiento de estenosis coronarias usando catéteres especiales, los agentes terapéuticos se inyectaron en la pared del vaso. Las desventajas de este sistema son la eficacia limitada del llamado tratamiento local (menos de 5% del agente terapéutico administrado alcanza el órgano diana) y el daño incrementado al órgano diana debido a la administración local de fármaco.

20 Otro método es la cobertura de una prótesis endoluminal con un revestimiento de polímero y la impregnación del polímero con un agente terapéutico (EP-A-0623354, ...). Las desventajas de este método son la capacidad de fármaco limitada del revestimiento y la liberación demasiado rápida del agente terapéutico debido a la gran superficie de contacto. Por otra parte, los polímeros necesitan una etapa de polimerización bastante agresiva que puede dar como resultado la inactivación del agente terapéutico y la mayoría de los polímeros no son muy biocompatibles e inducen una respuesta inflamatoria a cuerpos extraños, dando como resultado aún más hiperplasia y restenosis.

25 El objetivo de la presente invención es por lo tanto proporcionar un nuevo dispositivo intraluminal que esté provisto de un revestimiento que no necesita una etapa de polimerización agresiva, que sea biocompatible y que permita obtener una liberación local sostenida del agente terapéutico.

30 Para alcanzar este objetivo, el dispositivo intraluminal de acuerdo con la invención se caracteriza porque la matriz que comprende el agente terapéutico está formada por un aceite o una grasa biocompatible.

35 Se ha encontrado bastante sorprendentemente que un aceite o una grasa se adhiere de forma suficientemente fuerte al dispositivo intraluminal de modo que la mayoría del revestimiento permanece sobre el dispositivo intraluminal cuando se inserta en la luz. La matriz de aceite o grasa frena además la liberación del agente terapéutico una vez insertada en la luz corporal. Debido a la selección de un aceite o grasa biocompatible, el revestimiento reduce la respuesta inflamatoria a cuerpos extraños inducida por el dispositivo intraluminal. Una ventaja adicional de un revestimiento de aceite o grasa es que tiene un efecto lubricante de modo que no han de usarse lubricantes adicionales que pueden reducir la biocompatibilidad del dispositivo intraluminal.

40 Por aceite o grasa biocompatible se entiende en la presente memoria descriptiva que el aceite o la grasa no tiene ningún efecto adverso intolerable sobre la estructura de la luz en la que ha de aplicarse el dispositivo intraluminal.

45 El término "aceite o grasa" se usa además para indicar sustancias que tienen las características físicas de un aceite o una grasa, difiriendo una grasa solamente en un aspecto de un aceite, que una grasa es sólida a temperatura ambiente mientras que un aceite es líquido a temperatura ambiente. En estado líquido, es decir, a una temperatura suficientemente alta, los aceites y las grasas tienen una consistencia viscosa y un tacto untuoso característico. Por otra parte, son más ligeros que el agua e insolubles con ella.

50 Debido a su consistencia viscosa grasa, las grasas y los aceites pueden pegarse de forma suficientemente fuerte al dispositivo intraluminal. Por otra parte, puesto que no son solubles en agua, pueden proporcionar una liberación prolongada del agente terapéutico en la luz corporal.

55 Como aceite o grasa pueden usarse productos diferentes. En primer lugar, son adecuados aceites animales o vegetales, en particular aceites comestibles tales como aceite de pescado, aceite de oliva, aceite de linaza, aceite de girasol, aceite de maíz y/o aceite de palma o aceite de almendra de palma. Se han demostrado buenos efectos experimentalmente para aceite de hígado de bacalao y aceite de oliva. Los aceites no necesitan usarse en su forma natural sino que la estructura química de los mismos puede modificarse. Los aceites biológicos naturales pueden en particular hidrogenarse (preferiblemente, solo parcialmente, de modo que todavía contengan ácidos grasos insaturados) dando como resultado un punto de fusión incrementado.

60 En la modalidad preferida mencionada anteriormente, los aceites comprenden triglicéridos compuestos por glicerol y uno o más ácidos grasos. Preferiblemente, comprenden más de 20% en peso y lo más preferiblemente más de 70% en peso de triglicéridos. Estas cantidades bien están presentes en los aceites naturales o bien pueden alcanzarse añadiendo triglicéridos o purificando adicionalmente los aceites. Sin embargo, en otras modalidades de la presente invención, es posible substituir el glicerol por otros compuestos trihidroxilados o polihidroxilados. Se da especial preferencia a aceite de hígado de bacalao que se purifica a fin de que contenga más de 90% de triglicéridos.

Los aceites o las grasas también pueden contener ácidos grasos libres (que tienen un grupo -COOH libre) pero estos están preferiblemente en una cantidad de menos de 50% en peso y más preferiblemente solo en proporciones pequeñas, por ejemplo menos de aproximadamente 10% en peso de ácidos grasos libres. Los aceites o las grasas pueden además estar compuestos por, o pueden comprender, otros derivados de ácido graso, en particular ésteres metílicos o etílicos de ácidos grasos.

Un ejemplo de una sustancia “oleosa” o “grasa” adicional que puede usarse como aceite o grasa biocompatible es el alfa-tocoferol y/o un derivado del mismo tal como acetato de alfa-tocoferol. El alfa-tocoferol y/o el acetato de alfa-tocoferol bien puede ser un componente del aceite o la grasa o bien el aceite o la grasa puede consistir de forma substancialmente total en este compuesto.

Como ya se describió en EP-A-0 623 354, el tocoferol (vitamina E) es un agente terapéutico. En general, de acuerdo con la presente invención, el aceite o la grasa que forma la matriz que se pega al dispositivo intraluminal puede estar así formado parcialmente o completamente por el agente terapéutico cuando este agente terapéutico es un aceite o una grasa. Por supuesto, uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden incorporarse en la matriz de aceite o grasa así formada.

Los presentes inventores han encontrado que el alfa-tocoferol y/o el acetato de alfa-tocoferol se usa preferiblemente en combinación con un aceite o grasa que comprende ácidos grasos y/o ésteres metílicos o etílicos de los mismos, en particular uno o más triglicéridos. Han encontrado más particularmente que los revestimientos que contienen esta combinación mostraban una biocompatibilidad muy buena con el tejido vascular. Los efectos observados sobre la disminución en el grado de inflamación, y específicamente en la disminución del área de estenosis y de la hiperplasia de la neointima, indica la presencia de efectos sinérgicos. El alfa-tocoferol y/o el acetato de alfa-tocoferol se mezclan preferiblemente con el aceite o la grasa que comprende ácidos grasos y/o ésteres metílicos o etílicos de los mismos para alcanzar tales efectos sinérgicos, pero una capa superior del alfa-tocoferol y/o el acetato de alfa-tocoferol sobre un primer revestimiento de aceite o grasa parece proporcionar también buenos resultados. Tal capa superior comprende preferiblemente dicho alfa-tocoferol y/o acetato de alfa-tocoferol en una cantidad de al menos 90% en peso y lo más preferiblemente en una cantidad de al menos 95% en peso. Cuando es un componente del aceite o la grasa del revestimiento, este aceite o grasa comprende el alfa-tocoferol y/o el acetato de alfa-tocoferol preferiblemente en una cantidad de entre 20 y 80% en peso, más preferiblemente en una cantidad de entre 30 y 70% en peso.

En lugar de ser un componente del aceite o la grasa, el agente terapéutico también puede estar químicamente unido al aceite o la grasa mediante cualquier técnica de unión química. Cuando el aceite o la grasa comprende, por ejemplo, triglicéridos, el agente terapéutico, por ejemplo, puede unirse químicamente a los grupos ácido graso o a los grupos glicerol. Por otra parte, los propios grupos ácido graso pueden estar formados por ácidos grasos que pueden ser agentes terapéuticos. Tales ácidos grasos son ácidos grasos insaturados, más particularmente ácidos grasos omega-3. En vista de su efecto terapéutico, los ácidos grasos se forman preferiblemente en más de 5%, más preferiblemente más de 10% y lo más preferiblemente más de 15% en peso de ácidos grasos insaturados. Lo más preferiblemente, estos ácidos grasos insaturados comprenden ácido eicosapentaenoico (EPA) y opcionalmente ácido decosahexaenoico (DHA). Los experimentos han mostrado en particular para el aceite de hígado de bacalao y para el aceite de oliva que un revestimiento que consiste solo en tal aceite, es decir, sin agentes terapéuticos añadidos, ya tiene un efecto beneficioso sobre la respuesta en la salud dando como resultado una patencia mejorada de la prótesis. El efecto beneficioso de aceites biocompatibles como aceite de hígado de bacalao y aceite de oliva puede explicarse por su efecto antioxidante y antiinflamatorio, en particular el efecto antioxidante de sus ácidos grasos insaturados. Este efecto antioxidante puede incrementarse mediante vitamina E o acetato de alfa-tocoferol añadidos o presentes naturalmente que tienen un efecto antioxidante (por ejemplo, cuando el aceite o la grasa se ha hidrogenado parcialmente). Por otra parte, los aceites biocompatibles inhiben la proliferación de células del músculo liso en experimentos de cultivo celular.

En el dispositivo de acuerdo con la presente invención, el agente terapéutico también puede mezclarse con el aceite o la grasa. Cuando es soluble en el aceite o la grasa, el agente terapéutico puede disolverse en los mismos o, cuando no es soluble en el aceite o la grasa, puede dispersarse en los mismos, más particularmente emulsionarse o suspenderse dependiendo del hecho de si el agente terapéutico es un líquido o un sólido.

El agente terapéutico puede seleccionarse del grupo que consiste en vinblastina, sirolimus, mitoxantrona, tacrolimus, paclitaxel, citocalasina, latrunculina y everolimus, dándose preferencia particular al everolimus. También puede seleccionarse del grupo que consiste en deferroxamina, geldanamycin, nigericina, penitrem, paxilina, verruculogén, KT5720, KT5823, anisomicina, cloruro de queleritrina, genisteína, partenolida, tricotatina A, toxina T2, zearaleona, interferón, epitalón-D, ionóforo de Ca, ionóforo de Ca bromado en 4, aflatoxinas, afidicolina, brefeldina A, cerulenina, cromomicina A3, citrinina, ácido ciclopiazónico, forsokolina, fumagilina, fumonisinas B1, B2, hipericina, K252, ácido micofenólico, ocratoxina A y oligomicina o también del grupo que consiste en ácido micofenólico, micofenolato de mofetilo, mizoribina, metilprednisolona, dexametasona y otros corticosteroides, certicanTM, tritolideTM, methotrexateTM, benidipineTM, ascomycinTM, wortmanninTM, LY 294002, CamptothecinTM, TopotecanTM, hidroxixiurea, ciclofosfamida, ciclosporina, daclizumab, azatioprina, gemcitabineTM. Como agentes terapéuticos pueden usarse asimismo genes, que codifican para ciertas sustancias (proteínas), que tienen acción bien antitrombótica y/o bien antitirrestenótica.

El agente terapéutico puede tener diferentes efectos y a este respecto se seleccionan entre inmunosupresores, antiinflamatorios, antiproliferativos, agentes antimigratorios, agentes antifibróticos, proapoptóticos, bloqueadores de canales del calcio, antineoplásticos, anticuerpos, antitrombóticos, agentes antiplaquetarios, bloqueadores de IIb/IIIa, agentes antivirales, agentes anticancerosos, quimioterapéuticos, trombolíticos, vasodilatadores, antibióticos, antagonistas de factores de crecimiento, eliminadores de radicales libres, agentes radioopacos, agentes antiangiogénesis, fármacos para angiogénesis, inhibidores de ciclooxigenasas, inhibidores de fosfodiesterasas, inhibidores de citoquinas, donantes de óxidos de nitrógeno y activadores de citoquinas.

El revestimiento proporcionado sobre el dispositivo intraluminal de acuerdo con la presente invención puede comprender otras sustancias además del agente terapéutico y el aceite o la grasa. Por ejemplo, es posible añadir algunas sustancias, en particular algunas sustancias polímeras naturales o sintéticas, aglutinantes, agentes espesantes, etc., al revestimiento para estabilizarlo. Sin embargo, la cantidad de tales sustancias preferiblemente se mantiene por debajo de 30%, más preferiblemente por debajo de 85% y lo más preferiblemente por debajo de 95% en peso para mantener la biocompatibilidad mejorada del revestimiento de aceite o grasa tanto como sea posible. Esto significa que el revestimiento comprende preferiblemente al menos 70% en peso, más preferiblemente al menos 85% en peso y lo más preferiblemente al menos 95% en peso del aceite o la grasa y el agente terapéutico. El contenido de aceite o grasa del revestimiento es preferiblemente al menos 50% en peso, más preferiblemente al menos 70% en peso y lo más preferiblemente al menos 80% en peso, dándose una preferencia particular a un contenido de aceite o grasa de al menos 90% en peso.

Para controlar o adaptar la liberación del agente terapéutico desde el revestimiento, puede aplicarse una capa superior sobre este revestimiento, en particular una capa superior del mismo aceite o grasa o uno diferente. La velocidad a la que el agente terapéutico se aporta puede controlarse además por la relación de agente terapéutico a aceite o grasa en el revestimiento o proporcionando múltiples revestimientos con concentraciones de fármaco variables. En el dispositivo de acuerdo con la presente invención, la liberación de agente terapéutico puede controlarse además mediante la selección de un aceite o una grasa biocompatibles apropiados que tienen un cierto nivel de estabilidad y punto de fusión.

El aceite o la grasa tiene preferiblemente un punto de fusión inferior a 100°C y más preferiblemente inferior a 80°C, de modo que el agente terapéutico puede mezclarse con el aceite o la grasa en su estado fundido sin tener un efecto perjudicial sobre el agente terapéutico. La temperatura de fusión es preferiblemente incluso inferior a 60°C, más preferiblemente inferior a 40°C, de modo que puede elaborarse una mezcla del agente terapéutico, el aceite o la grasa en su estado fundido y un disolvente volátil tal como etanol.

En vista del hecho de que la liberación del agente terapéutico puede ser demasiado lenta desde la matriz de aceite o grasa en su estado sólido, el punto de fusión del aceite o la grasa es preferiblemente inferior o igual a 37°C de modo que el aceite o la grasa estará en estado fundido una vez insertado en la luz corporal.

El aceite o la grasa puede ser un aceite a temperatura ambiente. Los aceites naturales mencionados anteriormente son, por ejemplo, líquidos a temperatura ambiente, excepto el aceite de palma y el aceite de almendra de palma. El aceite de linaza, el aceite de girasol, el aceite de maíz, el aceite de oliva y el aceite de hígado de bacalao tienen un punto de fusión inferior o igual a aproximadamente 0°C. Los experimentos han mostrado que incluso con tal punto de fusión bajo, estos aceites pueden pegarse de forma suficientemente fuerte al dispositivo intraluminal. Sin embargo, para tener un revestimiento más estable, estos aceites insaturados pueden estabilizarse adicionalmente mediante una hidrogenación parcial dando como resultado un incremento de su punto de fusión. El punto de fusión puede elevarse hasta un punto de fusión superior a 10, 15, 20 ó 30°C dependiendo de la estabilidad (viscosidad) deseada del aceite o la grasa y las propiedades de liberación del mismo.

Cuando se hace uso de un aceite o grasa químicamente endurecido que todavía comprende cadenas de ácido graso insaturadas, el aceite o la grasa endurecido está preferiblemente libre de isómeros trans de cadenas de ácido graso insaturadas. Los aceites naturales normalmente están libres de tales isómeros trans. Sin embargo, durante los procedimientos de endurecimiento habituales, se forman isómeros trans. Puesto que tales isómeros trans pueden tener efectos negativos, preferiblemente se retiran, por ejemplo de acuerdo con la técnica descrita en WO 98/54275.

La presente invención también se refiere a un método para proporcionar un dispositivo intraluminal, en particular una prótesis, una derivación, un catéter o un dispositivo de aporte local de fármacos intraluminal, con al menos un revestimiento que contiene un agente terapéutico comprendido en una matriz que se pega al dispositivo intraluminal. De acuerdo con la invención, la matriz está formada por un aceite o grasa biocompatible, que comprende dicho agente terapéutico y que se aplica en estado fluido sobre el dispositivo.

Cuando el aceite o la grasa tiene una viscosidad suficientemente baja (opcionalmente después del calentamiento), puede aplicarse en estado fundido sobre el dispositivo. Habitualmente, sin embargo, se hace uso preferiblemente de un disolvente que se mezcla con el aceite o la grasa antes de aplicar el aceite o la grasa sobre el dispositivo y, después de haber aplicado la mezcla de disolvente y aceite o grasa sobre el dispositivo, se deja que el disolvente se evapore. El disolvente es normalmente un disolvente orgánico, en particular un alcohol tal como etanol.

Cuando el aceite o la grasa es soluble en el disolvente, puede elaborarse en primer lugar una solución del aceite o la grasa en el disolvente, después de lo cual puede añadirse el agente terapéutico, cuando no está comprendido ya en

el aceite o la grasa. Cuando el aceite o la grasa no es soluble, se elabora en primer lugar una mezcla homogénea, en particular una emulsión. Alternativamente, el agente terapéutico puede disolverse o dispersarse en primer lugar en el disolvente antes de mezclarlo con el aceite o la grasa.

5 Un método típico de acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención comprende las siguientes etapas:

- a) Limpieza, desengrasado y secado de la prótesis.
- 10 b) Inmersión de la prótesis en una solución desoxidante y secado al aire de ella.
- c) Elaborar una emulsión o solución del aceite o la grasa biocompatible y un disolvente, preferiblemente en un estado líquido del aceite o la grasa.
- 15 d) En esta emulsión/solución se disuelve un agente terapéutico cuando el aceite o la grasa no contiene ya un agente terapéutico o se disuelve un agente terapéutico adicional cuando el aceite o la grasa ya contenía un agente terapéutico. La sustancia terapéutica solo necesita dispersarse a través de la emulsión o solución de disolvente/aceite de modo que pueda estar bien en una solución verdadera con la emulsión o solución de disolvente/aceite o bien dispersada en partículas finas en la emulsión o solución de disolvente/aceite.
- 20 e) Agitación de la solución obtenida hasta que se alcance una mezcla/solución homogénea.
- f) Aplicación al cuerpo de la prótesis del agente terapéutico que contiene emulsión o solución de aceite/disolvente usando revestimiento por inmersión o revestimiento por pulverización o cualquier otro método de revestimiento.
- 25 g) Secado al aire hasta que el disolvente se evapora.
- h) Repetir opcionalmente las etapas previas múltiples veces, usando consiguientemente diferentes agentes terapéuticos.
- 30 i) Secar al aire adicionalmente la prótesis en un flujo laminar estéril.

35 Antes de la etapa c, un agente terapéutico podría haberse añadido ya al disolvente o al aceite o la grasa. El aceite o la grasa podrían, por ejemplo, estar enriquecidos con EPA y, opcionalmente, DHA. También es posible añadir alfa-tocoferol y/o acetato de alfa-tocoferol al aceite o la grasa. Por otra parte, puede seleccionarse un aceite o grasa que comprenda ya grupos que son terapéuticamente activos, tales como grupos ácido graso insaturado, o un agente terapéutico puede unirse al aceite o la grasa usando cualquier técnica de unión química. Cuando el aceite o la grasa ya está provisto de este modo de un agente terapéutico, ya no es necesario añadir un agente terapéutico aunque todavía es posible añadir agentes terapéuticos adicionales. Este es el caso, por ejemplo, cuando el aceite está formado por alfa-tocoferol o un acetato de alfa-tocoferol o cuando el aceite comprende alfa-tocoferol o acetato de alfa-tocoferol.

45 Después del secado, puede formarse una capa superior, que consiste en un aceite o grasa biocompatible, en particular un aceite comestible natural o alfa-tocoferol (acetato de alfa-tocoferol) o una combinación de los mismos, usando revestimiento por inmersión, revestimiento por pulverización o cualquier otro método de revestimiento.

50 Después del secado, la prótesis revestida obtenida puede usarse como tal o secarse y esterilizarse adicionalmente. La protección frente a la luz de la prótesis revestida obtenida es conveniente para mantener las características biocompatibles cuando está almacenada.

La inclusión de un aceite o grasa biocompatible, en particular biológico, en contacto íntimo con un fármaco que cubre la prótesis permite que el fármaco se retenga en la prótesis en una matriz resiliente durante la expansión de la prótesis y también frena la administración de fármaco después de la implantación. Por otra parte, dependiendo del punto de fusión del aceite biológico usado, el aceite puede convertirse en una grasa, que retiene el fármaco y que da como resultado un revestimiento superficial más estable. Por otra parte, mediante la adición de ciertas sustancias químicas (bicarbonato) o mediante hidrogenación el revestimiento puede estabilizarse adicionalmente dando como resultado un revestimiento que contiene fármaco muy estable. El método de la invención puede usarse tanto si la prótesis tiene una superficie metálica como polímera. El método también es extremadamente simple ya que puede efectuarse simplemente sumergiendo la prótesis en la solución (emulsión) o pulverizando la solución (emulsión) sobre la prótesis. La cantidad de fármaco que ha de incluirse en la prótesis puede controlarse fácilmente usando diferentes concentraciones de fármaco y/o diferentes métodos de aplicación del revestimiento. La velocidad a la que el fármaco se aporta puede controlarse mediante la selección de un aceite o grasa biocompatible apropiado a un cierto nivel de estabilidad y punto de fusión y mediante la relación de fármaco a aceite en la solución. La velocidad de liberación puede controlarse adicionalmente usando revestimientos de barrera adicionales o múltiples capas de revestimiento con concentraciones de fármaco variables. Por otra parte, este sistema permite el uso de diferentes agentes terapéuticos. Durante la operación, las prótesis elaboradas de acuerdo con la presente invención pueden aportar fármacos a

una luz corporal introduciendo la prótesis transluminalmente en una porción seleccionada de la luz corporal y expandiendo radialmente la prótesis en contacto con la luz corporal. El aporte transluminal puede efectuarse mediante un catéter diseñado para el aporte de las prótesis y la expansión radial puede efectuarse mediante expansión con globo de la prótesis, mediante autoexpansión de la prótesis o una combinación de autoexpansión y expansión con globo.

Así, la presente invención proporciona una prótesis que puede aportarse y expandirse en una luz o conducto corporal seleccionado sin perder una cantidad terapéuticamente significativa de un fármaco o gen aplicado a la misma. También proporciona una prótesis que contiene fármaco o gen que permite una liberación sostenida del fármaco o gen a tejido de la luz o el conducto.

La estructura subyacente de la prótesis usada de acuerdo con la invención puede ser virtualmente cualquier diseño de prótesis, por ejemplo del tipo autoexpansivo o del tipo expansible con globo, y de material metálico o polímero. Así, diseños de prótesis metálicas tales como los descritos en US-A-4.733.665 (Palmaz) y US-A-5.603.721 (Lau) podrían usarse en la presente invención. También las prótesis con tratamientos superficiales especiales o diseños especiales para optimizar el aporte local de fármacos son especialmente adecuadas para esta invención (por ejemplo: DE199 16 086 A1, EP O 950 386 A2, EP 1 132 058 A1, WO 01/66036 A2, WO 98/23228, US 5.902.266, US 5.843.172, ...). La superficie de la prótesis podría en particular estar provista de orificios pasantes u hoyos que pueden rellenarse con el material de revestimiento para incrementar la carga de agente terapéutico y/o frenar la liberación. Después de haber aplicado el revestimiento, la superficie de la prótesis próxima a los orificios u hoyos puede frotarse o limpiarse para retirar el material de revestimiento. Por lo tanto, la presente invención no solo abarca revestimientos continuos que cubren toda la prótesis sino también revestimientos locales discontinuos o combinaciones de revestimientos locales y revestimientos superiores continuos aplicados sobre la misma. El revestimiento no necesita además aplicarse sobre la superficie de la prótesis. Cuando se usan, por ejemplo, prótesis porosas, el revestimiento puede situarse dentro de los poros de la prótesis. La prótesis podría estar elaborada virtualmente de cualquier material biocompatible que tuviera propiedades físicas adecuadas para el diseño. Por ejemplo, el tantalito, el nitinol y el acero inoxidable han resultado adecuados para muchos de tales diseños que podrían usarse en la presente invención. Además, prótesis hechas de polímeros bioestables o bioabsorbibles tales como poli(tereftalato de etileno), poliacetal, poli(ácido láctico), copolímero de poli(óxido de etileno)/poli(tereftalato de butileno) podrían usarse en la presente invención. Aunque la superficie de la prótesis debe estar limpia y libre de contaminantes que puedan introducirse durante la fabricación, la superficie de la prótesis no requiere un tratamiento superficial particular para retener el revestimiento aplicado en la presente invención.

El aceite o la grasa elegidos deben ser biocompatibles y minimizar la irritación a la pared del vaso cuando se implanta la prótesis. La relación de sustancia terapéutica a la emulsión de aceite/disolvente en la solución dependerá de la eficacia del aceite o la grasa al asegurar la sustancia terapéutica sobre la prótesis y de la velocidad a la que el revestimiento ha de liberar la sustancia terapéutica al tejido del vaso sanguíneo o el conducto corporal. Puede necesitarse más aceite o grasa si tiene una eficacia relativamente pobre para retener la sustancia terapéutica sobre la prótesis y puede necesitarse más aceite para proporcionar una matriz de elución que limite la elución de una sustancia terapéutica muy soluble. Por lo tanto, podría ser apropiada una amplia relación de sustancia terapéutica a emulsión de aceite/disolvente, en particular una relación en peso que varíe de aproximadamente 100:1 a 1:100.

Trabajo experimental con este nuevo método de revestimiento

Los revestimientos biológicos se basan en:

- 1) aceites diluibles biológicos (aceite de pescado, aceite de oliva y otros aceites biológicos),
- 2) alfa-tocoferol (solución oleosa de vitamina E) y mezclas de estos componentes (50/50) bien usados en una sola capa o bien usados en múltiples capas.

Todas las soluciones de revestimiento se removieron bien hasta que se alcanzaban soluciones homogéneas.

Cánula y revestimiento de la cánula

Se usaron para estos estudios Cánulas coronarias expandibles por globo, de acero inoxidable, montadas con globo, de 16 mm de largo. Las cánulas descubiertas eran estériles y se sumergieron en una solución de bicarbonato y se secaron al aire, a continuación se revistieron por inmersión en la solución de revestimiento de aceite. Las cánulas revestidas se secaron al aire o se esterilizaron con óxido de etileno antes de la implantación en arterias coronarias porcinas. Las características superficiales de las cánulas revestidas se examinaron mediante microscopía óptica y electrónica de exploración (SEM).

Implantación de cánulas

Se usaron cerdos mestizos domésticos de ambos sexos, que pesaban 20-25 kg. Se alimentaron con una dieta granular natural estándar sin complemento de lípidos o colesterol a lo largo del estudio. Todos los animales se trataron y se cuidaron de acuerdo con the Belgium National Institute of Health Guidelines para el cuidado y el uso de animales de laboratorio.

Estudio agudo

En este estudio cánulas descubiertas de control y cánulas revestidas con aceite (aceite de hígado de bacalao (CLO), solución de aceite de alfa-tocoferol (VIT E), CLO+VIT E, en cada grupo 5 cánulas) se implantaron aleatoriamente en las arterias coronarias de los cerdos. Los cerdos se sacrificaron después de 5 días para evaluar la respuesta inflamatoria aguda y la formación de trombos.

Estudio crónico

En este estudio cánulas descubiertas de control (n=16) y cánulas revestidas con aceite (CLO n=13, VIT E n=16, CLO+VIT E n=3) se implantaron aleatoriamente en las arterias coronarias de los cerdos. Los cerdos se sacrificaron después de 4 semanas para evaluar la inflamación periimplantar y la hiperplasia de la neointima.

Los procedimientos quirúrgicos y la implantación de la cánula en las arterias coronarias se realizaron de acuerdo con el método descrito por De Scheerder y otros, en "Local angiopeptin delivery using coated stents reduces neointimal proliferation in overstretched porcine coronary arteries", J. Inves. Cardiol. 8:215-222; y en "Experimental study of thrombogenicity and foreign body reaction induced by heparin-coated coronary stents", Circulation 95:1549-1553; 1997.

El catéter de guía se usó como una referencia para obtener un sobredimensionamiento de 10 a 20%.

Procesamiento del tejido para análisis histomorfométricos

A los 5 días o las 4 semanas de seguimiento, los cerdos fueron sacrificados y las arterias coronarias canuladas se perfundieron con una solución de formalina al 10% a 80 mm de Hg. Segmentos de las arterias se disecaron cuidadosamente junto con 1 cm mínimo de segmento de vaso tanto proximal como distal a la cánula. Los segmentos se fijaron además en una solución de formalina al 10%. Cada segmento se cortó en un segmento de cánula proximal, medio y distal para análisis histomorfométrico. Los especímenes de tejido se embebieron en una resina que se polimeriza en frío (Technovit 7100, Heraeus Kulzer GmbH, and Wehrheim, Alemania). Se cortaron secciones, de 5 micras de grosor, con un microtomo giratorio de alto rendimiento HM 360 (Microm, Walldorf, Alemania) equipado con una cuchilla metálica dura, y se tiñeron con hematoxina-eosina, tricromo de Masson, colorante elástico y un colorante de ácido fosfotúngstico-hematoxilina. El examen microscópico óptico se realizó a ciegas con respecto al tipo de cánula usada. La lesión de la pared arterial debida al despliegue de la cánula se evaluó para cada zona de filamento de cánula y se graduó según se describe por Schwartz y otros en "Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model". J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19(2):267-74. La reacción de inflamación en cada zona de filamento de cánula se examinó cuidadosamente buscando células inflamatorias y se puntuó como sigue:

- 1 = infiltrado histiolinfocítico escasamente localizado alrededor del filamento de la cánula;
- 2 = infiltrado histiolinfocítico más densamente localizado que cubre el filamento de la cánula, pero no granuloma corporal extraño o células gigantes;
- 3 = células inflamatorias y/o células gigantes difusamente localizadas, que también invaden la capa media.

La aparición de trombos se evaluó para cada filamento de cánula sobre los portaobjetos teñidos con ácido fosfotúngstico-hematoxilina y se graduó como sigue:

- 1 = pequeño trombo adyacente al filamento de la cánula;
- 2 = más pronunciado, cubriendo el filamento de la cánula;
- 3 = trombo grande que da como resultado un área de estenosis de <50%;
- 4 = trombo grande que da como resultado un área de estenosis >50%.

La puntuación media se calculó como la suma de puntuaciones para cada filamento/número de filamentos presentes.

El análisis morfométrico de los segmentos coronarios recogidos se realizó sobre 3 portaobjetos (parte de la cánula proximal, media y distal) usando un programa morfométrico computarizado (Leitz CBA 8000). Respectivamente, se midieron las áreas de la luz arterial, el área dentro de la lámina elástica interna (IEL) y el área dentro de la lámina elástica externa (EEL). Por otra parte, se calcularon el área de estenosis (1 - área de la luz/área de IEL) y el área de hiperplasia de la neointima (área de IEL - área de la luz).

Estadística

Para la comparación entre diferentes grupos, se usa la prueba t no apareada. Los datos se presentan como valor medio $\pm$ DE. Un valor $p \leq 0,05$ se consideraba estadísticamente significativo.

*Resultados**Imágenes de SEM de las cánulas revestidas*

El grosor del revestimiento que cubría los filamentos de la cánula era $10 \mu\text{m}$. La superficie de la cánula era lisa.

Hallazgos histopatológicos (Tabla 1)

A los 5 días de seguimiento, las cánulas descubiertas y todas las revestidas con CLO inducían una respuesta histopatológica idéntica. Los filamentos de la cánula mostraban un buen alineamiento con la pared vascular. La membrana elástica interna estaba debajo de los filamentos y la capa media estaba comprimida. La lesión arterial inducida por la implantación de la cánula no era significativamente diferente entre los grupos. Se observó una capa de fibrina delgada que cubría los filamentos de la cánula. Se observaron unas pocas células inflamatorias atrapadas dentro de una red trombótica que cubría los soportes canulares. No se observaron puntuación inflamatoria y puntuación de trombo significativamente diferentes de cánulas revestidas con CLO y cánulas descubiertas.

A las 4 semanas de seguimiento, el examen histopatológico enseñaba que la superficie de la luz de las cánulas revestidas con CLO y las cánulas descubiertas estaba completamente cubierta con células endoteliales. Unas pocas células inflamatorias se encontraron adyacentes a los soportes canulares. Una puntuación de inflamación periimplantar de más de 2 era rara. Las puntuaciones de inflamación medias de todas las cánulas revestidas con CLO era inferior que la de las cánulas descubiertas, aunque solo las cánulas revestidas con VIT E mostraban una puntuación de inflamación significativamente disminuida ($1,10 \pm 0,29$ frente a $1,00 \pm 0,01$, $P < 0,05$). Se observaron lámina elástica interna y capa media laceradas. Comparando con las cánulas descubiertas, las puntuaciones de lesión arterial de cánulas revestidas con CLO ($0,28 \pm 0,39$ frente a $0,19 \pm 0,19$, $P > 0,05$) y revestidas con CLO+VIT E ($0,28 \pm 0,39$ frente a $0,21 \pm 0,16$, $P > 0,05$) se disminuían.

Morfometría

A las 4 semanas de seguimiento, la neoíntima de todas las cánulas revestidas con CLO y descubiertas estaba bien organizada, lo que consistía en una matriz extracelular y SMC's. El área de la luz de las cánulas descubiertas era significativamente mayor que la de las cánulas revestidas con VIT E ($5,17 \pm 1,19$ frente a $4,19 \pm 0,93$, $P < 0,001$), pero menor que la de las cánulas revestidas con CLO+VIT E ($5,17 \pm 1,19$ frente a $6,37 \pm 0,97$, $P < 0,01$). La hiperplasia de la neoíntima de las cánulas descubiertas era compatible a la de las cánulas de VIT E, pero superior que la de las cánulas revestidas con CLO ($1,50 \pm 0,76$ frente a $1,25 \pm 0,61$, $P > 0,05$) y las cánulas revestidas con CLO+VIT E ($1,50 \pm 0,76$ frente a $0,96 \pm 0,20$, $P < 0,05$).

TABLA 1

Respuesta histomorfométrica a las cánulas revestidas a las 4 semanas de seguimiento

Cánulas	n	Área de la Luz (mm^2)	Hiperplasia (mm^2)	Área de Estenosis (%)	Puntuación de Inflamación	Puntuación de Lesión
Descubiertas	48	$5,17 \pm 1,19$	$1,50 \pm 0,76$	23 ± 13	$1,10 \pm 0,29$	$0,28 \pm 0,39$
CLO	39	$5,59 \pm 1,39$	$1,25 \pm 0,61$	19 ± 10	$1,02 \pm 0,07$	$0,19 \pm 0,19$
VIT E	48	$4,19 \pm 0,93^{***}$	$1,60 \pm 0,66$	28 ± 12	$1,00 \pm 0,01^*$	$0,31 \pm 0,26$
CLO+VIT E	9	$6,37 \pm 0,97^{**}$	$0,96 \pm 0,20^*$	$13 \pm 3^*$	$1,00 \pm 0,00^*$	$0,21 \pm 0,16$
Comparación con cánulas descubiertas, $^*P < 0,05$, $^{**}P < 0,01$, $^{***}P < 0,001$						

Conclusión

Las tres cánulas revestidas y la descubierta provocaban una respuesta tisular similar a los 5 días de seguimiento. No se observaron respuesta inflamatoria adicional ni formación de trombos incrementada con cánulas revestidas en ese punto temporal. A las 4 semanas de seguimiento, todas las cánulas revestidas mostraban una respuesta inflamatoria suave. Las puntuaciones inflamatorias de las cánulas revestidas eran inferiores que las de las cánulas descubiertas, especialmente usando el revestimiento de VIT E. Las cánulas revestidas con CLO y CLO+VIT E mostraban una hiperplasia de la neoíntima disminuida en comparación con las cánulas descubiertas. El área de la luz disminuida de las cánulas revestidas con VIT E puede estar provocada por arterias canuladas seleccionadas más pequeñas ya que la hiperplasia de la neoíntima de cánulas revestidas con VIT E era comparable con la de cánulas descubiertas.

En conclusión, todos los revestimientos de CLO, VIT E y CLO+VIT E mostraban una excelente biocompatibilidad con tejido vascular y por lo tanto podrían servir como un vehículo para el aporte local de fármacos. Los mejores resultados se obtenían con la combinación de CLO+VIT E.

Revestimientos de aceite de oliva

Además de las pruebas con aceite de hígado de bacalao y aceite de vitamina E, se han realizado pruebas similares con aceite de oliva. Los resultados de estas pruebas se muestran en la Tabla 2. En esta tabla, puede observarse que, en comparación con los resultados para las cánulas descubiertas dados en la Tabla 1, un revestimiento que consistía solo en aceite de oliva tiene efectos beneficiosos sobre el área de la luz, la hiperplasia de la neoíntima y el área de estenosis.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 2: Respuesta histomorfométrica a las cámulas revestidas con aceite de oliva a las 4 semanas de seguimiento

	a luz	peri.	d i a eq.	a IEL.	peri.	d i a eq.	A. EEL	peri.	d i a eq.	a. IEL-a. luz	d i a. est	a. est.	d i a IEL -- d i a luz	d i a EEL -- d i a luz
Prox	5,59	9,05	2,67	6,94	10,08	2,97	8,74	11,08	3,34	1,35	10%	19%	0,30	0,67
Media	4,82	8,86	2,48	6,05	9,40	2,78	7,82	10,59	3,15	1,23	11%	20%	0,30	0,67
Dis	5,42	8,73	2,63	6,33	9,48	2,84	7,69	10,22	3,13	0,91	7%	14%	0,21	0,50
Prox	4,32	7,77	2,34	5,45	8,82	2,63	7,03	9,98	2,99	1,13	11%	21%	0,29	0,65
Media	5,37	8,53	2,61	6,22	9,48	2,81	7,57	10,11	3,11	0,85	7%	14%	0,20	0,50
Dis	4,63	7,97	2,43	5,92	9,15	2,75	7,29	9,92	3,05	1,29	12%	22%	0,32	0,62
Media	5,03	8,49	2,53	6,15	9,40	2,80	7,69	10,32	3,13	1,13	10%	18%	0,27	0,60
± DE	0,51	0,51	0,13	0,49	0,42	0,11	0,59	0,44	0,12	0,21	0,02	0,03	0,05	0,08

Tacrolimus cargado en el aceite biológico

Para evaluar este nuevo método de revestimiento, se hizo uso como prótesis endonuclear de una cánula coronaria expandible por globo disponible comercialmente (V-Flex Plus, 16 mm/3,0 mm, William Cook Europe). Como fármaco se usó tacrolimus, un inhibidor de calcineurina, que bloquea la proliferación de células T mediada por IL-2 y posee actividad antiinflamatoria y antiproliferativa.

Se disolvió tacrolimus (1 mg) en una emulsión de aceite enriquecido en ácido eicosapentaenoico (EPA) altamente purificado al 50% y etanol puro al 50%. Después de una agitación intensa durante 5 minutos se obtuvo una solución homogénea. Las cánulas se limpiaron y se desengrasaron y secaron. Se sumergieron en una solución de carbonato sódico durante 30 segundos, se secaron al aire y a continuación se sumergieron en la emulsión de tacrolimus/aceite enriquecido en ácido eicosapentaenoico (EPA)/etanol.

Las cánulas se secaron al aire en un flujo laminar caliente para dejar evaporar el etanol y se obtuvo una capa de revestimiento delgada y homogénea. Las cánulas se sumergieron y secaron repetidamente (3 veces). Posteriormente, las cánulas se sumergieron en una solución de alfa-tocoferol/etanol y se secaron al aire de nuevo.

La cantidad de tacrolimus total obtenida sobre una cánula era 800 μ g.

La liberación de fármaco *in vitro* mostraba una liberación progresiva del fármaco durante 4 semanas.

Los experimentos *in vivo* usando un modelo coronario porcino revelaban una histocompatibilidad perfecta del sistema de revestimiento. No se observó respuesta inflamatoria a los 5, 10 días y las 4 y 8 semanas después de la implantación de la cánula. Usando el revestimiento sin el fármaco, se observó a las 4 y 8 semanas una reducción inesperada de 20% de hiperplasia de la neointima dentro de la cánula en comparación con cánulas descubiertas no revestidas. Añadiendo tacrolimus, la hiperplasia de la neointima podía disminuirse adicionalmente.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo intraluminal, **caracterizado** porque dicho dispositivo está provisto de un revestimiento que contiene un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en inmunosupresores, antiinflamatorios, antiproliferativos, agentes antimigratorios, agentes antifibróticos, proapoptóticos, bloqueadores de canales del calcio, antineoplásticos, anticuerpos, antitrombóticos, agentes antiplaquetarios, bloqueadores de IIb/IIIa, agentes antivirales, agentes anticancerosos, agentes quimioterapéuticos, trombolíticos, vasodilatadores, antibióticos, antagonistas de factores de crecimiento, eliminadores de radicales libres, agentes radioopacos, agentes antiangiogénesis, fármacos para angiogénesis, inhibidores de ciclooxigenasas, inhibidores de fosfodiesterasas, inhibidores de citoquinas, donantes de óxidos de nitrógeno y activadores de citoquinas comprendidos en una matriz terapéutica sobre el dispositivo, dicha matriz terapéutica dispuesta para aportar el agente terapéutico a tejido de un paciente durante la implantación en dicho paciente, y comprendiendo dicha matriz terapéutica un aceite o grasa animal o vegetal biocompatible que es biocompatible con tejido vascular y que comprende uno o más ácidos grasos insaturados, en donde los ácidos grasos comprenden preferiblemente más de 5%, más preferiblemente más de 10% y lo más preferiblemente más de 15% en peso de ácidos grasos insaturados.
2. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho agente terapéutico está disuelto en dicho aceite o grasa.
3. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho agente terapéutico está dispersado, más particularmente emulsionado o suspendido, en dicho aceite o grasa.
4. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho agente terapéutico está químicamente unido a dicho aceite o grasa, o dicho agente terapéutico es un componente de dicho aceite o grasa.
5. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque dicho agente terapéutico comprende alfa-tocoferol y/o acetato de alfa-tocoferol, alfa-tocoferol y/o derivado del mismo que forma al menos una porción de dicho aceite o grasa.
6. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque dicho aceite o grasa comprende ácidos grasos y/o uno o más ésteres metílicos o etílicos, en particular uno o más triglicéridos compuestos por glicerol y uno o más ácidos grasos, comprendiendo dicho aceite o grasa preferiblemente triglicéridos, más preferiblemente en una cantidad de más de 20% en peso y lo más preferiblemente en una cantidad de más de 70% en peso.
7. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dichos ácidos grasos insaturados comprenden ácido eicosapentaenoico y opcionalmente ácido decosaheptaenoico.
8. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, **caracterizado** porque dicho aceite o grasa comprende además alfa-tocoferol y/o un acetato de alfa-tocoferol, comprendiendo el aceite o la grasa el alfa-tocoferol y/o el acetato de alfa-tocoferol preferiblemente en una cantidad de entre 20% y 80% en peso, más preferiblemente en una cantidad de entre 30 y 70% en peso.
9. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado** porque dicho aceite o grasa comprende menos de 50% en peso, preferiblemente menos de 10% en peso, de ácidos grasos libres.
10. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque dicho revestimiento comprende preferiblemente al menos 50% en peso, más preferiblemente al menos 80% en peso y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de dicho aceite o grasa.
11. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque dicho revestimiento comprende al menos 70% en peso, preferiblemente al menos 85% en peso y lo más preferiblemente al menos 95% en peso de dicho aceite o grasa y dicho agente terapéutico.
12. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque dicho dispositivo es una prótesis endovascular.
13. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque dicho aceite o grasa tiene un punto de fusión inferior a 100°C, preferiblemente inferior a 80°C, más preferiblemente inferior a 60°C, lo más preferiblemente inferior a 40°C, en particular inferior a o igual a 37°C.
14. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado** porque dicho aceite o grasa tiene un punto de fusión superior a 10°C, preferiblemente superior a 15°C y más preferiblemente superior a 20°C, en particular superior a 30°C.
15. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado** porque dicho aceite o grasa es un aceite que es líquido a temperatura ambiente, en particular a 20°C.

16. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado** porque está provisto de una capa superior aplicada sobre dicho revestimiento.

17. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** porque dicha capa superior comprende preferiblemente alfa-tocoferol y/o un acetato de alfa-tocoferol en una cantidad de al menos 90% en peso y lo más preferiblemente en una cantidad de al menos 95% en peso.

18. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, **caracterizado** porque dicho agente terapéutico comprende al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en vinblastina, sirolimus, mitoxantrona, tacrolimus, paclitaxel, citocalasina, latrunculina y everolimus.

19. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, **caracterizado** porque dicho agente terapéutico comprende al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en deferroxamina, geldanamicina, nigericina, penitrem, paxilina, verruculogén, KT5720, KT5823, anisomicina, cloruro de queleritrina, genisteína, partenolida, tricostatina A, toxina T2, zearalenona, interferón, epitalón-D, ionóforo de Ca, ionóforo de Ca bromado en 4, aflatoxinas, afidicolina, brefeldina A, cerulenina, cromomicina A3, citrinina, ácido ciclopiazónico, forsokolina, fumagilina, fumonisinas B1, B2, hipericina, K252, ácido micofenólico, ocratoxina A y oligomicina.

20. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, **caracterizado** porque dicho agente terapéutico comprende al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en ácido micofenólico, micofenolato de mofetilo, mizoribina, metilprednisolona, dexametasona y otros corticosteroides, certicanTM, tritolideTM, methotrexateTM, benidipineTM, ascomycinTM, wortmanninTM, LY 294002, CamptothecinTM, TopotecanTM, hidroxiaurea, ciclofosfamida, ciclosporina, daclizumab, azatioprina, gemcitabineTM.

21. Un método para proporcionar un dispositivo intraluminal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, **caracterizado** porque el aceite o la grasa, que comprende dicho agente terapéutico, se aplica en estado fluido sobre el dispositivo.

22. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, **caracterizado** porque dicho aceite o grasa se aplica en estado fundido sobre el dispositivo.

23. Un método de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22, **caracterizado** porque dicho aceite o grasa se mezcla con un disolvente antes de aplicarlo sobre el dispositivo y, después de haber aplicado la mezcla de disolvente y aceite o grasa sobre el dispositivo, se deja que el disolvente se evapore.

24. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha prótesis es porosa y dicho al menos un revestimiento se aplica dentro de los poros de la prótesis.

25. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho aceite o grasa comprende ácidos grasos o uno o más ésteres metílicos o etílicos de los mismos.

26. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha matriz está formada por aceites o grasas comprendidos por un ácido graso libre y/o ésteres metílicos o ésteres etílicos de ácidos grasos.

27. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho agente terapéutico comprende un gen.

28. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha matriz proporciona suficiente lubricación para que no haya necesidad de lubricantes adicionales.

29. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho dispositivo comprende una prótesis, una derivación, un catéter o un dispositivo de aporte local de fármacos intraluminal.