

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 537**

51 Int. Cl.:

A61M 25/04 (2006.01)

A61M 25/10 (2013.01)

A61M 29/02 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61L 29/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2010 PCT/IN2010/000349**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2010 WO10140163**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2010 E 10783060 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2437844**

54 Título: **Rejuvenecimiento de la arteria coronaria mediante la mejora del flujo sanguíneo con la ayuda de la inserción de nano-bolas (nanopartículas encapsuladas) que contienen agentes terapéuticos por medio de un dispositivo no implantable para tejidos y, de esta forma, proporcionar liberación en el tejido para tratar el ciclo de célula requerido**

30 Prioridad:

02.06.2009 IN 1337MU2009

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

20.07.2018

73 Titular/es:

**CONCEPT MEDICAL INC. (100.0%)
23611 Chargin Boulevard Suite 250
Beachwood, OH 44122, US**

72 Inventor/es:

**DOSHI, MANISH;
SHERDIWALA, DIVYESH;
SOJITRA, PRAKASH;
VYAS, ASHWIN y
GANDHI, PANKAJ**

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

ES 2 676 537 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

REJUVENECIMIENTO DE LA ARTERIA CORONARIA MEDIANTE LA MEJORA DEL FLUJO SANGUINEO CON LA AYUDA DE LA INSERCIÓN DE NANO-BOLAS (NANOPARTÍCULAS ENCAPSULADAS) QUE CONTIENEN AGENTES TERAPÉUTICOS POR MEDIO DE UN DISPOSITIVO NO IMPLANTABLE PARA TEJIDOS Y, DE ESTA FORMA, PROPORCIONAR LIBERACIÓN EN EL TEJIDO PARA TRATAR EL CICLO DE CÉLULA REQUERIDO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención generalmente se refiere a un dispositivo médico para administrar un fármaco EN un sitio objetivo en un lumen corporal. Más específicamente, la invención se refiere a un balón inflable suministrador de fármacos recubierto con nanovehículos de uno o más fármacos para la administración eficiente de uno o más fármacos al sitio objetivo en un vaso sanguíneo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los dispositivos médicos insertables liberadores de fármacos se utilizan para la administración localizada de un fármaco en un sitio objetivo en un vaso sanguíneo. El balón de elución de fármacos (DEB) es uno de esos dispositivos médicos insertables que administran fármacos. Aunque, ampliamente utilizados, los DEB están asociados con el uso de polímeros para cargar el fármaco en la superficie de los DEB. Los polímeros utilizados pueden causar inflamación en el sitio objetivo. Para evitar la inflamación causada por los polímeros, el fármaco puede cargarse en la superficie del DEB sin utilizar los polímeros. Sin embargo, dichos planteamientos libres de polímeros conocidos en la técnica se basan en la modificación superficial del DEB.

Además, el DEB entra en contacto con el sitio objetivo en el vaso sanguíneo durante un período muy corto generalmente, que varía de 30 segundos a 90 segundos. La cantidad requerida del fármaco cargado en el DEB puede no ser liberada de la superficie del DEB dentro de un período tan corto. Por lo tanto, se debe cargar una cantidad más alta del fármaco en el DEB en comparación con la cantidad del fármaco que realmente es necesario administrar. A medida que se carga la mayor cantidad de fármaco en el DEB, una cantidad sustancial del fármaco puede permanecer en la superficie del DEB después de que se retire el DEB del sitio objetivo. La cantidad restante del fármaco presente en el DEB puede eliminarse por lavado en el torrente sanguíneo mientras el DEB se retira a través del vaso sanguíneo, produciendo así efectos secundarios no deseados. El documento US 2003/0064965 A1 describe un método para administrar fármacos que tienen actividad sobre tejidos en el cuerpo, en que los fármacos son revestidos sobre un dispositivo médico y se liberan desde el dispositivo al cabo de poco tiempo después de ser expuestos sobre un tejido.

Además, las partículas de fármaco de tamaño micro se recubren en los DEB actuales. Las partículas de tamaño micro del fármaco pueden no penetrar los tejidos en el sitio objetivo de manera eficiente. Por lo tanto, los DEB actuales pueden no mostrar una difusión eficaz del fármaco en el tejido.

Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de un DEB que pueda administrar eficazmente el fármaco al sitio objetivo en el vaso sanguíneo dentro de un período corto para lo cual el DEB entra en contacto con el sitio objetivo. Además, existe una necesidad en la técnica de un DEB que pueda administrar eficazmente el fármaco al área máxima de una lesión y proporcionar una biodisponibilidad mejorada con una cantidad óptima del fármaco cargado en el balón que suministra el fármaco.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las figuras adjuntas, en las que los números de referencia similares se refieren a elementos idénticos o funcionalmente similares en todas las vistas separadas y que junto con la siguiente descripción detallada se incorporan y forman parte de la especificación, sirven para ilustrar adicionalmente diversas formas de realización y explicar diversos principios y ventajas de acuerdo con la invención.

La FIG. 1 ilustra la distribución del tamaño de las nanopartículas de fosfolípido de soja detectadas por Malvern ZS90 de acuerdo con el Ejemplo 1.

La FIG. 2 ilustra la distribución de tamaños de nanovehículos detectados por Malvern ZS90 de acuerdo con el Ejemplo 1.

La FIG. 3 es una tabla que ilustra los números asignados a 17 animales, el tipo de stent y la ubicación del stent en cada animal y el tipo de estudio (PK/LM) realizado en los animales de acuerdo con el Ejemplo 2.

La FIG. 4 ilustra una tabla de valores de derivaciones medias y estándar de las Áreas Luminales Promedio, Áreas de Stent Promedio, Áreas Neoíntimas Promedio y Promedio

Porcentual de Obstrucción Neoíntima para cada grupo, es decir, Control, Sirolimus y Paclitaxel de acuerdo con el Ejemplo 3.

5 La FIG. 5 ilustra una tabla de valores de derivaciones medias y estándar de las áreas medianas lumbales, áreas medianas de endoprótesis, áreas medianas neoíntimas y obstrucción neoíntima mediana para cada grupo de acuerdo con el Ejemplo 3.

La FIG. 6 ilustra una tabla de valores de derivaciones medias y estándar de las Áreas lumbales mínimas, Áreas mínimas de endoprótesis, Áreas neoíntimas mínimas y resultados porcentuales de obstrucción neoíntima mínima para cada grupo de acuerdo con el Ejemplo 3.

10 La FIG. 7 ilustra una tabla de valores de derivaciones medias y estándar de las Áreas Lumbales Máximas, Áreas de Stent Máximas, Áreas Neoíntimas Máximas y Resultados Máximos Porcentuales de Obstrucción Neoíntima para cada grupo de acuerdo con el Ejemplo 3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 Antes de describir en detalle las formas de realización que están de acuerdo con la invención, debe observarse que las formas de realización residen principalmente en combinaciones de componentes de un dispositivo médico insertable administrador de fármaco para la administración localizada de un fármaco en un sitio objetivo en un vaso sanguíneo. Por consiguiente, se ha descrito que los componentes incluyen solo aquellos detalles específicos que son pertinentes para comprender las formas de realización de la invención a fin de no oscurecer la divulgación con detalles que serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica que tienen el beneficio de la presente descripción.

20 En este documento, los términos "comprende", "que comprende" o cualquier otra variación de los mismos, están destinados a cubrir una inclusión no exclusiva, de modo que un proceso, método, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no incluye solo esos elementos, sino que puede incluir otros elementos no enumerados expresamente o inherentes a dicho proceso, método, artículo o aparato. Un elemento precedido por "comprende ... un/una" no excluye, sin más restricciones, la existencia de elementos idénticos adicionales en el proceso, método, artículo o aparato que comprende el elemento.

25 Además, antes de describir en detalle las formas de realización que están de acuerdo con la invención, debe observarse que todos los términos científicos y técnicos utilizados en el presente documento para describir la invención tienen los mismos significados que entendería una persona experta en la técnica.

30 En términos generales, de acuerdo con diversas formas de realización, la invención describe un dispositivo médico de administración de fármacos para administrar un fármaco en un sitio objetivo en un lumen corporal. El lumen corporal puede ser uno de un vaso sanguíneo, una uretra, un esófago, un uréter y un conducto biliar. El dispositivo médico que administra el fármaco se utiliza para tratar una afección médica asociada con el lumen del cuerpo. La afección médica puede ser, por ejemplo, aterosclerosis, una arteria bloqueada, reestenosis, acumulación de placa en un vaso sanguíneo y formación de trombos en el vaso sanguíneo.

35 La presente invención proporciona un dispositivo de administración de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1. Otras formas de realización de la invención se proporcionan de acuerdo con las reivindicaciones dependientes. Asimismo, la presente invención proporciona un método para preparar el dispositivo médico de administración de fármaco de la presente invención de acuerdo con la reivindicación 7. El dispositivo médico que administra el fármaco incluye un catéter con balón y un balón inflable colocado en el catéter del balón. El balón inflable tiene una superficie hidrófila. Una o más partes de la superficie hidrófila están recubiertas con dos o más nanovehículos. Un nanovehículo de los dos o más nanovehículos incluye un fármaco envuelto por un medio de encapsulación. El medio de encapsulación comprende un fosfolípido. En una forma de realización, que no pertenece a la invención, el medio de encapsulación puede ser uno o más de un agente biológico y un excipiente sanguíneo. Dado que el fármaco está envuelto por el medio de encapsulación, la superficie de la nanovehículo está desprovista del fármaco. Cuando el balón inflable se infla al acercarse al sitio objetivo en el lumen corporal, aproximadamente del 30% al 80% de los dos o más nanovehículos se liberan de la superficie hidrófila en 15 a 90 segundos.

40 El dispositivo médico que administra el fármaco puede ser un conjunto de catéter con balón generalmente utilizado para angioplastia transluminal percutánea (PTA). En una forma de realización, el dispositivo médico de administración de fármaco es un conjunto de catéter de balón que generalmente se utiliza para angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA). El conjunto de catéter de balón incluye esencialmente un catéter de balón y un balón inflable montado en el catéter de balón. Además, el conjunto de catéter de balón puede incluir uno o más tubos de catéter, uno o más cables de guía, un suministro de fluido para inflar el balón inflable y cualquier otro componente que pueda ser necesario para el funcionamiento del conjunto de catéter de balón para administrar los dos o más nanovehículos al sitio objetivo. Dado que la invención reside principalmente en el balón inflable recubierto con los dos o más

nanovehículos, el funcionamiento y los componentes del conjunto de catéter de balón distintos del balón inflable no se describen en detalle.

5 El balón inflable puede ser cualquier balón que se utiliza generalmente en uno de las PTA y las PTCA y que también se puede usar para administrar los dos o más nanovehículos al sitio objetivo en el lumen del cuerpo. Por ejemplo, el balón inflable puede ser un balón de angioplastia.

10 El balón inflable tiene una superficie hidrófila. La superficie hidrófila puede ser una capa de una o más sustancias hidrófilas recubiertas en la superficie del balón inflable, generalmente, para reducir la fricción del balón inflable con las paredes del lumen del cuerpo cuando el balón inflable se mueve en el lumen del cuerpo. De acuerdo con diversas formas de realización, la una o más sustancias hidrófilas se pueden seleccionar entre las sustancias hidrófilas conocidas en la técnica sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la una o más sustancias hidrófilas se pueden seleccionar de uno o más de, pero sin limitarse a, polialquilenglicoles, alcoxi polialquilenglicoles, copolímeros de metilviniléter y ácido maleico poli (vinilpirrolidona), poli (N-alkuilacrilamida), poli (ácido acrílico), poli (alcohol vinílico), poli (etilenimina), metil celulosa, carboximetil celulosa, ácido polivinilsulfónico, heparina, dextrano, dextrano modificado y sulfato de condroitina y al menos un agente antibloqueo.

15 Una o más partes de la superficie hidrófila están recubiertas con los dos o más nanovehículos. Los dos o más nanovehículos recubiertos en una o más partes de la superficie hidrófila se liberan rápidamente en comparación con la liberación de nanovehículos desde la superficie de un balón sin recubrimiento hidrófilo. Por lo tanto, se puede lograr una liberación en ráfaga de los dos o más nanovehículos desde la superficie hidrófila dentro de un corto período para el cual el balón inflable entra en contacto con el sitio objetivo en el lumen del cuerpo. En una forma de realización ejemplar, aproximadamente del 70% al 80% de los dos o más nanovehículos se liberan de la superficie hidrófila en aproximadamente 60 segundos cuando el balón inflable se infla al acercarse al sitio objetivo.

20 De acuerdo con diversas formas de realización, la superficie hidrófila puede tener además una o más superficies hidrófilas expuestas. La una o más superficies hidrófilas expuestas pueden crearse en una o más partes deseadas del balón inflable no recubriendo los dos o más nanovehículos en la una o más partes deseadas. En otras palabras, los dos o más nanovehículos están recubiertos sobre toda la superficie hidrófila excepto la una o más superficies hidrófilas expuestas. En una forma de realización, la una o más superficies hidrófilas expuestas se crean en una o más de una o más partes de un extremo distal de la superficie hidrófila y una o más partes de un extremo proximal de la superficie hidrófila. La una o más superficies hidrófilas expuestas facilitan la disolución de la una o más sustancias hidrófilas presentes en la una o más superficies hidrófilas expuestas al entrar en contacto con la sangre en el sitio objetivo. En respuesta a la disolución de una o más sustancias hidrófilas presentes en una o más superficies hidrófilas expuestas, la una o más sustancias hidrófilas presentes en la superficie hidrófila también pueden disolverse en la sangre dando como resultado la liberación de los dos o más nanovehículos de la superficie hidrófila. Por lo tanto, la una o más superficies hidrófilas expuestas facilitan la liberación de los dos o más nanovehículos del balón inflable.

30 El balón inflable tiene además dos o más nanovehículos recubiertos en una o más partes de la superficie hidrófila. Un nanovehículo de los dos o más nanovehículos incluye un fármaco envuelto por un medio de encapsulación. El fármaco puede incluir nanocristales del fármaco. Los nanocristales del fármaco pueden tener un diámetro promedio que varía de 1 nm a 1500 nm. Además, los nanocristales del fármaco pueden tener dos o más diámetros medios diferentes. Alternativamente, el fármaco puede incluir una o más de partículas de nanopartículas, nanoesferas, liposomas, nanocápsulas, dendrímeros y cualquier otra forma similar del fármaco que tenga nano-dimensiones.

35 El fármaco puede ser, uno o más de, pero no se limita a, un agente antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente antineoplásico, un agente anticoagulante, un agente antifibrin, un agente antitrombótico, un anti - agente mitótico, un agente antibiótico, un agente antialérgico y un antioxidante, un agente antiproliferativo, estrógenos, un inhibidor de proteasa, anticuerpos, un agente inmunosupresor, un agente citostático, un agente citotóxico, un bloqueador de los canales de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un inhibidor de la prostaglandina, un suplemento dietético, vitaminas, agente agregante antiplaquetario y células epiteliales genéticamente modificadas.

40 El fármaco se selecciona de un grupo que consiste en uno o más de sirolimus, tacrolimus, paclitaxel, clobetasol, dexametasona, genisteína, heparina, 17 beta-estadiol, rapamicina, everolimus, etilrapamicina, zotarolimus, ABT-578, Biolimus. A9, docetaxel, metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina, mitomicina, heparina sódica, heparina de bajo peso molecular, un heparinoide, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina, un análogo de la prostaciclina, dextrano, D-phe -pro-arg-clorometilcetona, dipiridamol, glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante, bivalirudina, nifedipina, colchicinas, lovastatina, nitroprusiato, suramina, un bloqueador de la serotonina, un esteroide, un inhibidor de la tioproteasa, triazolopirimidina, un óxido nítrico o un donante de óxido nítrico, un superóxido dismutasa, un superóxido dismutasa mimético, estradiol, aspirina, angiopeptina,

captopril, cilazapril, lisinopril, permirolast potasio, alfa-interferón, RGD bioactivo y cualquier sal o análogo de los mismos.

5 El fármaco está completamente envuelto por el medio de encapsulación y, por lo tanto, la superficie del nanovehículo está desprovista de cualquier fármaco libre. Por lo tanto, se evita un contacto directo del fármaco con la superficie del balón inflable. Además, el fármaco entra en contacto con los tejidos del sitio objetivo solo cuando el nanovehículo penetra en los tejidos del sitio objetivo y el medio de encapsulación se disuelve. De este modo, se evita la exposición directa del fármaco a los tejidos del sitio objetivo y a la superficie del inflable debido a la presencia del medio de encapsulación.

10 El medio de encapsulación comprende uno o más de un fosfolípido. En una forma de realización ejemplar que no pertenece a la invención, el medio de encapsulación puede ser uno o más de un agente biológico y un excipiente sanguíneo. Alternativamente, el medio de encapsulación puede ser uno o más de, pero sin limitarse a, uno o más agentes biológicos, uno o más excipientes sanguíneos, uno o más fosfolípidos y uno o más excipientes.

15 En una forma de realización ejemplar que no pertenece a la invención, el medio de encapsulación puede ser un agente biológico. El agente biológico puede incluir nanopartículas del agente biológico. Las nanopartículas del agente biológico pueden tener un diámetro promedio que varía de 1 nm a 1500 nm. Además, las nanopartículas del agente biológico pueden tener dos o más diámetros medios diferentes. Alternativamente, el agente biológico puede incluir una o más de las partículas de nanopartículas, nanoesferas, liposomas, nanocápsulas, dendrímeros y cualquier otra forma similar del agente biológico
20 que tenga nano-dimensiones.

El agente biológico puede ser uno o más de, pero no se limita a, vehículos de fármacos, excipientes, componentes sanguíneos, excipientes derivados de la sangre, fosfolípidos naturales, nanopartículas lipídicas sólidas, fosfolípidos obtenidos de un animal vivo, fosfolípidos derivados sintéticamente, lipoides, vitaminas y moléculas de azúcar. El agente biológico puede incluir, por ejemplo, esteroides, vitaminas, estradiol, ácidos grasos esterificados, ácidos grasos no esterificados, glucosa, inositol, L-lactato, lipoproteínas, carbohidratos, fosfato tricálcico, fosfato de calcio precipitado, fosfato de calcio tribásico, sustancias derivadas de al menos uno de seres humanos, huevos y soja, fosfolipono 80H, fosfolipono 90H, Lipoids S75, Lipoids E80, Intralipid 20, Lipoid EPC, Lipoids E75, lípidos obtenidos de huevo, lípidos obtenidos de soja, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, ácido fosfatídico, cardiolipina y fosfatidiletanolamina.
25
30

El medio de encapsulación comprende un fosfolípido. El fosfolípido puede incluir nanopartículas del fosfolípido. Las nanopartículas del fosfolípido pueden tener un diámetro promedio que varía de 1 nm a 1500 nm. Además, las nanopartículas del fosfolípido pueden tener dos o más diámetros medios diferentes. Alternativamente, el fosfolípido puede incluir una o más de partículas nanométricas, nanoesferas, liposomas, nanocápsulas, dendrímeros y cualquier otra forma similar del fosfolípido que tenga nano-dimensiones. El fosfolípido puede ser uno o más de, pero sin limitarse a, lípidos obtenidos del huevo, lípidos obtenidos de soja, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, ácido fosfatídico, cardiolipina y fosfatidiletanolamina.
35

En todavía otra forma de realización ejemplar que no pertenece a la invención, el medio de encapsulación puede ser un excipiente de sangre. El excipiente de sangre puede incluir nanopartículas del excipiente de sangre. Las nanopartículas del excipiente sanguíneo pueden tener un diámetro promedio que varía de 1 nm a 1500 nm. Además, las nanopartículas del excipiente de sangre pueden tener dos o más diámetros medios diferentes. Alternativamente, el excipiente de sangre puede ser, una o más de, partículas nanométricas, nanoesferas, liposomas, nanocápsulas, dendrímeros y cualquier otra forma similar del excipiente de sangre que tenga nano-dimensiones. El excipiente de sangre puede ser uno o más excipientes que se encuentran en la sangre que pueden fabricarse sintéticamente. El excipiente sanguíneo puede ser uno o más de, pero no están limitados a, esteroides, vitaminas, estradiol, ácidos grasos esterificados, ácidos grasos no esterificados, glucosa, inositol, L-lactato, lípidos, lipoproteínas, fosfolípidos, carbohidratos, fosfato tricálcico, fosfato de calcio precipitado y fosfato de calcio tribásico.
40
45

50 El excipiente de sangre y el agente biológico son solubles a un pH inferior a 7.4. Por lo tanto, cuando los dos o más nanovehículos entran en contacto con los tejidos del sitio objetivo, el agente biológico y el excipiente sanguíneo se disuelven en la sangre. La disolución del agente biológico y el excipiente de sangre da como resultado la liberación del fármaco desde los dos o más nanovehículos en el sitio objetivo. Por lo tanto, se logra una liberación del fármaco dependiente del pH de los dos o más nanovehículos.
55

Además, dado que el medio de encapsulación comprende el fosfolípido, los dos o más nanovehículos muestran una afinidad por los tejidos del sitio objetivo. Dicha afinidad facilita la transferencia eficaz de los dos o más nanovehículos desde la superficie hidrófila del balón inflable al objetivo. Además, el uno o más del agente biológico y el fosfolípido muestran una propiedad de estabilización del fármaco presente en el nanovehículo de los dos o más nanovehículos.
60

Los dos o más nanovehículos pueden tener un diámetro promedio que varía de 10 nm a 1500 nm. Alternativamente, dos o más nanovehículos pueden tener dos o más diámetros promedio. El diámetro promedio de dos o más puede variar de 1 nm a 1500 nm.

5 De acuerdo con diversas formas de realización, los dos o más nanovehículos pueden prepararse utilizando los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, uno o más de los nanocristales del fármaco y las nanopartículas del fosfolípido se pueden obtener utilizando uno o más de, pero sin limitarse a, homogeneización a alta presión, secado por pulverización, homogeneización a alta velocidad, molienda de bolas, pulverización, métodos sol-gel, métodos hidrotérmicos, método de pirólisis por pulverización y similares. En diversas formas de realización que no pertenecen a la invención, las nanopartículas del agente biológico y las nanopartículas del excipiente sanguíneo pueden obtenerse utilizando uno o más de uno, pero sin limitarse a, homogeneización a alta presión, secado por vaporización, homogeneización de alta velocidad, molienda de bolas, pulverización, métodos sol-gel, métodos hidrotermales, métodos de pirólisis por vaporización y similares.

15 Los nanocristales del fármaco se encapsulan adicionalmente mediante las nanopartículas de uno o más del fosfolípido para obtener los dos o más nanovehículos utilizando métodos conocidos en la técnica. El diámetro medio de los dos o más nanovehículos obtenidos de esta forma puede oscilar entre 1 nm y 1500 nm. Posteriormente, al obtener los dos o más nanovehículos, los dos o más nanovehículos pueden recubrirse sobre la superficie hidrófila del dispositivo médico insertable que libera el fármaco utilizando los métodos y técnicas conocidos en la técnica.

20 En una forma de realización a modo de ejemplo, con el fin de obtener los nanocristales del fármaco, puede añadirse una cantidad predeterminada del fármaco a un disolvente seguido de un tensioactivo. Por ejemplo, para obtener los nanocristales de sirolimus, se puede añadir una cantidad predeterminada de sirolimus al agua seguido de Tween 80. Una solución del fármaco obtenido de esta forma puede someterse a continuación a una homogeneización a alta velocidad a una velocidad predeterminada durante un tiempo predeterminado. Las rpm predeterminadas y el tiempo predeterminado se pueden seleccionar basándose en un diámetro promedio deseado de los nanocristales del fármaco. En respuesta a someter la solución del fármaco a la homogeneización a alta velocidad, a las rpm predeterminadas y durante el tiempo predeterminado, se obtiene una solución de los nanocristales del fármaco.

30 De forma similar, una cantidad predeterminada del fosfolípido de soja, puede añadirse a un disolvente seguido de un tensioactivo. Una solución del agente biológico obtenida de esta forma puede someterse a continuación a una homogeneización a alta velocidad a una velocidad predeterminada durante un tiempo predeterminado. Las rpm predeterminadas y el tiempo predeterminado se pueden seleccionar basándose en un diámetro medio deseado de las nanopartículas de fosfolípido. En respuesta a someter la solución del fosfolípido a la homogeneización a alta velocidad, a las rpm predeterminadas y durante el tiempo predeterminado, se obtiene una solución de las nanopartículas del fosfolípido.

35 Posteriormente, la solución de los nanocristales del fármaco se agrega a la solución de las nanopartículas del fosfolípido para formar una mezcla. A continuación, la mezcla se somete a homogeneización a alta velocidad a una velocidad predeterminada durante un tiempo predeterminado. En respuesta a someter la mezcla a la homogeneización a alta velocidad, a las rpm predeterminadas y durante el tiempo predeterminado, los nanocristales del fármaco se encapsulan con las nanopartículas del fosfolípido para formar los dos o más nanovehículos. Por lo tanto, se puede obtener una solución de los dos o más nanovehículos.

40 A continuación, la solución de los dos o más nanovehículos se puede extraer con uno o más disolventes orgánicos (por ejemplo, metanol, diclorometano y similares) para eliminar cualquier forma libre de uno o más del fosfolípido y el fármaco. A continuación, puede utilizarse una solución resultante de la extracción con uno o más disolventes orgánicos para revestir los dos o más nanovehículos en la superficie hidrófila del balón inflable. Los dos o más nanovehículos pueden recubrirse sobre la superficie hidrófila del balón inflable utilizando métodos y equipos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los dos o más nanovehículos pueden recubrirse sobre la superficie hidrófila del balón inflable utilizando una o más de, pero sin limitarse a, una técnica de pulverización y una técnica de atomización. Además, los dos o más nanovehículos pueden recubrirse sobre la superficie hidrófila del balón inflable cuando el balón está en una configuración plegada y en una configuración desplegada.

45 En una forma de realización, la superficie hidrófila del balón inflable está recubierta con los dos o más nanovehículos con un diámetro promedio de 800 nm. La superficie hidrófila tiene además una o más superficies hidrófilas expuestas en un extremo proximal y un extremo distal de la superficie hidrófila. En otras palabras, las partes en el extremo proximal y el extremo distal no están recubiertas con los dos o más nanovehículos. Un nanovehículo de los dos o más nanovehículos incluye nanocristales de sirolimus envueltos por uno o más de fosfato tricálcico y fosfolípido de soja. Cuando el balón inflable se infla al acercarse al sitio objetivo en el vaso sanguíneo, aproximadamente del 70% al 80% de los dos o más nanovehículos se liberan desde la superficie hidrófila del balón inflable. A continuación, los dos o más nanovehículos son absorbidos por los tejidos en el sitio objetivo.

En una forma de realización a modo de ejemplo, el balón inflable se utiliza para tratar el estado médico asociado con un vaso sanguíneo. El vaso sanguíneo puede ser uno de, por ejemplo, una arteria coronaria, una arteria periférica, una arteria carótida, una arteria renal, una arteria ilíaca, arterias por debajo de la rodilla y una vena. El vaso sanguíneo incluye dos o más capas de los tejidos. Las dos o más capas de los tejidos pueden ser una capa íntima, una capa de medios y una capa adventicia. La capa íntima es una capa más interna de tejidos del vaso sanguíneo que está en contacto directo con el flujo sanguíneo a través del vaso sanguíneo. La capa de medios es una capa de tejidos del vaso sanguíneo que está debajo de la capa íntima. Por su parte, la capa adventicia es una capa de tejidos del vaso sanguíneo que está debajo de la capa de medios.

Al liberarse de la superficie hidrófila del balón inflable, el nanovehículo de los dos o más nanovehículos puede penetrar la capa íntima directamente a través de los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima. Por su parte, el nanovehículo de los dos o más nanovehículos puede penetrar en la capa de medios al pasar a través de los poros intersticiales presentes en la capa íntima y un vasa vasorum asociado con la capa de medios. De manera similar, el nanovehículo de los dos o más nanovehículos puede penetrar en la capa adventicia pasando a través de los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima, el vasa vasorum asociado con la capa media y un vasa vasorum asociado con la capa adventicia. Los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima, el vasa vasorum asociado con la capa de medios y el vasa vasorum asociado con la capa adventicia tienen diferentes diámetros internos. Por lo tanto, la penetración del nanovehículo de los dos o más nanovehículos en una o más de la capa íntima, la capa de medios y la capa adventicia depende del diámetro promedio asociado con los dos o más nanovehículos.

En otra forma de realización, los dos o más nanovehículos incluyen, un primer conjunto de nanovehículos, un segundo conjunto de nanovehículos y un tercer conjunto de nanovehículos. El primer conjunto de nanovehículos tiene un primer diámetro promedio adecuado para penetrar la capa íntima a través de los poros inter-tejido presentes en la capa íntima. El segundo conjunto de nanovehículos tiene un segundo diámetro promedio adecuado para penetrar la capa de medios a través del vasa vasorum asociado con la capa de medios y los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima. El tercer conjunto de nanovehículos tiene un tercer diámetro adecuado para penetrar en la capa adventicia a través de los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima, el vasa vasorum asociado con la capa de medios y el vasa vasorum asociado con la capa adventicia.

El primer diámetro promedio puede oscilar entre 800 nm y 1500 nm, el segundo diámetro promedio puede oscilar entre 300 nm y 800 nm y el tercer diámetro promedio puede variar desde 10 nm hasta 300 nm. En una forma de realización, el primer diámetro promedio es de 1000 nm, el segundo diámetro promedio es de 700 nm y el tercer diámetro promedio es de 200 nm. El primer diámetro medio, el segundo diámetro medio y el tercer diámetro medio pueden variarse para satisfacer una necesidad terapéutica particular sin apartarse del alcance de la invención.

El primer conjunto de nanovehículos con el primer diámetro medio puede incluir aproximadamente del 10% al 60% de los dos o más nanovehículos. Por su parte, el segundo conjunto de nanovehículos con el segundo diámetro promedio puede incluir aproximadamente del 20% al 70% de los dos o más nanovehículos y el tercer conjunto de nanovehículos con el tercer diámetro promedio puede incluir entre un 30% y un 80% de los dos o más nanovehículos. Alternativamente, el primer conjunto de nanovehículos, el segundo conjunto de nanovehículos y el tercer conjunto de nanovehículos pueden incluir aproximadamente del 15% al 90%, del 10% al 85% y del 5% al 85% de los dos o más nanovehículos, respectivamente.

Cuando los dos o más nanovehículos se liberan de la superficie hidrófila del balón inflable, el primer conjunto de nanovehículos penetra en la capa de medios a través de los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima. El segundo conjunto de nanovehículos penetra en la capa de medios a través del vasa vasorum asociado con la capa de medios y los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima. Por su parte, el tercer conjunto de nanovehículos penetra en la capa adventicia a través del vasa vasorum asociado con la capa adventicia, el vasa vasorum asociado con la capa de medios y los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima. Por lo tanto, se logra una penetración dependiente del tamaño de los dos o más nanovehículos.

En otra forma de realización más, el fármaco presente en el tercer conjunto de nanovehículos puede ser diferente de un fármaco presente en el segundo conjunto de nanovehículos y el fármaco presente en el segundo conjunto de nanovehículos puede ser diferente de un fármaco presente en el primer conjunto de nanovehículos. En otras palabras, los fármacos presentes en el primer conjunto de nanovehículos, el segundo conjunto de nanovehículos y el tercer conjunto de nanovehículos pueden ser diferentes. Por ejemplo, el fármaco presente en el tercer conjunto de nanovehículos puede ser uno o más de un agente antiinflamatorio y un agente antitrombogénico. El segundo conjunto de nanovehículos puede incluir un agente antiproliferativo. Por su parte, el primer conjunto de los nanovehículos puede incluir, por ejemplo, un agente pro-curación. Además, el fármaco presente en uno o más del primer conjunto de nanovehículos, el segundo conjunto de los nanovehículos y el tercer conjunto de nanovehículos se pueden seleccionar de uno o más de, pero no se limitan a, un agente antineoplásico, un agente

anticoagulante, un agente antifibrina, un agente antitrombótico, un agente antimitótico, un agente antibiótico, un agente antialérgico y un antioxidante, estrógenos, un inhibidor de la proteasa, anticuerpos, un agente inmunosupresor, un agente citostático, un agente citotóxico, un bloqueador de los canales de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un inhibidor de la prostaglandina, un suplemento dietético, vitaminas, un agente agregante antiplaquetario y células epiteliales genéticamente modificadas sin apartarse del alcance de la invención.

El tercer conjunto de nanovehículos tiene el diámetro promedio más pequeño entre el primer conjunto de nanovehículos, el segundo conjunto de nanovehículos y el tercer conjunto de nanovehículos. Por lo tanto, el tiempo requerido para que el tercer conjunto de nanovehículos se libere desde la superficie hidrófila al acercarse al sitio objetivo es menor que el tiempo requerido para la liberación del segundo conjunto de nanovehículos y el primer conjunto de nanovehículos desde la superficie exterior. Por lo tanto, el tercer conjunto de nanovehículos presenta una velocidad de liberación rápida desde la superficie hidrófila. Por su parte, el segundo conjunto de nanovehículos y el tercer conjunto de nanovehículos muestran unas velocidades de liberación más lentas desde la superficie hidrófila en comparación con la velocidad de liberación del tercer conjunto de nanovehículos.

Adicionalmente, debido a la presencia de uno o más del fosfolípido en los dos o más nanovehículos, los dos o más nanovehículos muestran una afinidad por los tejidos del sitio objetivo. Además, debido a la capacidad de los dos o más nanovehículos para penetrar en la una o más capas del vaso sanguíneo, los nanovehículos con un diámetro promedio más pequeño penetran hasta la capa adventicia. Los nanovehículos que penetran en la adventicia pueden permanecer en la capa adventicia durante un tiempo prolongado. En otras palabras, la capa adventicia puede actuar como un depósito del fármaco desde donde el fármaco se libera lentamente durante un tiempo prolongado.

El fármaco presente en el nanovehículo de los dos o más nanovehículos se libera solo después de que los nanovehículos penetran una o más de la capa íntima, la capa media y la capa adventicia y después de la disolución del medio de encapsulamiento. Por lo tanto, se logra una liberación en el tejido del fármaco en el sitio objetivo. El fármaco liberado de esta forma puede difundirse a través de una o más de la capa adventicia, la capa de medios y la capa íntima durante el tiempo prolongado. En tal caso, el fármaco que se difunde a través de una o más capas adventicias, la capa de medios y la capa íntima pueden proporcionar una difusión en el tejido del fármaco durante un tiempo prolongado. Por lo tanto, debido a la liberación en el tejido del fármaco y la difusión en el tejido del fármaco, el fármaco puede administrarse a la parte máxima de una lesión en el sitio objetivo.

Todavía en otra forma de realización más, el balón inflable se utiliza para administrar el fármaco a un sitio objetivo donde se despliega un stent en el vaso sanguíneo. En tal caso, debido a la liberación en el tejido y la penetración en el tejido del fármaco durante un tiempo prolongado, se minimizan los casos de curación retardada de las lesiones en el sitio objetivo y la curación inadecuada de las lesiones en el sitio objetivo. Por lo tanto, se puede minimizar una terapia antiplaquetaria que se debe administrar a los pacientes con curación retrasada o curación inadecuada de las lesiones.

De acuerdo con diversas formas de realización, los dos o más nanovehículos pueden recubrirse sobre la superficie hidrófila del balón inflable de cualquier manera para alcanzar un objetivo terapéutico particular sin apartarse del alcance de la invención. Las maneras en que los dos o más nanovehículos pueden revestirse en la superficie hidrófila incluyen, uno o más de, pero sin limitarse a, recubrir los dos o más nanovehículos como una sola capa sobre la superficie hidrófila, recubrir los dos o más nanovehículos como dos o más capas en la superficie hidrófila y recubrir los dos o más nanovehículos utilizando uno o más polímeros. Además, los dos o más nanovehículos pueden recubrirse sobre la superficie hidrófila del balón inflable mediante la utilización de una o más técnicas, por ejemplo, pero sin limitarse a, recubrimiento por pulverización, recubrimiento profundo, recubrimiento ultrasónico de nube, recubrimiento por neblina, revestimiento electrostático y cualquier otra técnica conocida en la técnica.

En términos generales, de acuerdo con diversas formas de realización, la invención también describe un método para administrar el fármaco al sitio objetivo en un lumen corporal para tratar el estado médico asociado con el lumen del cuerpo. El método incluye colocar el balón inflable en el sitio objetivo en el lumen del cuerpo. El balón inflable puede colocarse en el sitio objetivo utilizando el conjunto de catéter de balón y los métodos conocidos en la técnica. Una vez que el balón inflable se ha colocado en el sitio objetivo, el balón inflable se infla utilizando un mecanismo de inflado adecuado asociado con el conjunto de catéter de balón. En respuesta al inflado, el balón inflable entra en contacto con el sitio objetivo y aproximadamente del 30% al 80% de los dos o más nanovehículos se liberan del balón inflable en 15 a 90 segundos al entrar en contacto con el sitio objetivo. De acuerdo con diversas formas de realización, el balón inflable puede ponerse en contacto con el sitio objetivo una o más veces para administrar el fármaco al sitio objetivo.

Ejemplo 1:

El fosfolípido de soja se obtuvo de Lioid GmbH, Lote N°: 776114-1/906. El Sirolimus se obtuvo de Fujian Chemicals, China con una pureza superior al 99,5%. El agua, otros solventes y reactivos utilizados eran

de grado HPLC. Un sistema de catéter de poliamida con balón de angioplastia COPAN de Co-poliamida (en adelante referido como "el sistema de balón") recubierto con revestimiento hidrofílico Hydrافlow® (de aquí en adelante "la superficie hidrófila") se obtuvo de Minvasys, París, Francia.

5 Se añadió fosfolípido de soja (20 mg p/p) a agua de grado HPLC (20 ml) seguido de Tween 80 (5 mg) para obtener una solución acuosa de fosfolípido de soja. La solución acuosa de fosfolípido de soja (20 ml) se sometió a una homogeneización a alta velocidad a 15000-20000 rpm durante 20 a 25 minutos en baño de agua helada para obtener la Solución A1. La solución A1 obtenida de esta forma contenía nanopartículas de fosfolípido de soja. La solución A1 se analizó posteriormente para detectar el tamaño de partícula utilizando el detector de tamaño Malvern ZS90 (Malvern, Reino Unido). La FIG. 1 ilustra la distribución de tamaño de nanopartículas de fosfolípido de soja detectadas por Malvern ZS90. Se encontró que el diámetro promedio de las nanopartículas del fosfolípido de soja era de 431 nm con un diámetro mayor de hasta 1000 nm.

15 Se añadió sirolimus (20 mg p/p) a 10 ml de agua desionizada para obtener una solución acuosa de sirolimus. La solución acuosa de sirolimus (10 ml) se sometió a una homogeneización a alta velocidad a 15000-20000 rpm durante 150 a 200 minutos en un baño de agua helada para obtener la Solución A2. La solución A2 obtenida de esta manera contenía nanocristales de sirolimus.

20 La Solución A1 se añadió inmediatamente a la Solución A2 gota a gota lentamente en un proceso de homogeneización a alta velocidad. La mezcla resultante se sometió a una homogeneización a alta velocidad a 15000-20000 rpm durante otros 20 minutos después de la adición completa para obtener la Solución A3. La solución A3 se agitó a continuación con un agitador magnético (calentador de placa caliente 2MLH con agitador, Accumax, INDIA) durante 20 minutos. La solución A3 obtenida de esta forma contenía nanovehículos (nanocristales de sirolimus envueltos por nanopartículas de fosfolípido de soja). La solución A3 se analizó posteriormente para detectar el tamaño de partícula utilizando el detector de tamaño Malvern ZS90 (Malvern, Reino Unido). La FIG. 2 ilustra la distribución de tamaños de nanovehículos detectados por Malvern ZS90. Se encontró que los diámetros promedio de los nanovehículos eran de 133.6 nm (Pico 1) y 554.9 nm (Pico 2) con un diámetro máximo de hasta 1000 nm.

30 La solución A3 (solución acuosa de nanovehículos) se sometió adicionalmente a extracción con diclorometano. La solución A3 (20 ml) se transfirió a un embudo de separación de 100 ml. Se añadieron 50 ml de diclorometano al embudo de separación de 100 ml. La mezcla resultante se agitó durante 15 min y a continuación se dejó reposar. A continuación, se observaron dos capas, es decir, la capa acuosa y la capa de diclorometano en el embudo de separación de 100 ml. La capa de diclorometano se separó de la capa acuosa. La capa de diclorometano, es decir, la solución de los nanovehículos, se almacenó en un pequeño matraz de medición de color ámbar con un número de lote. Posteriormente, la solución de los nanovehículos se utilizó para recubrir el sistema de balón.

35 La solución de los nanovehículos (5 ml) se alimentó al depósito de una máquina de revestimiento. El sistema de balón se montó en un mandril giratorio de la máquina de recubrimiento. El balón del sistema de balón se expuso a la boquilla de atomización de la máquina de recubrimiento. El sistema de balón se hizo rotar a 5 a 40 rpm girando el mandril y simultáneamente se pulverizó la solución de nanoproveedores sobre el balón a una presión de gas inerte de 0.5–4.0 psi y 2 oscilaciones. Por lo tanto, se obtuvo el balón recubierto con los nanovehículos (en adelante "el balón recubierto"). El sistema de balón recubierto se retiró y se verificó por medio de un microscopio de alta resolución para determinar la fluidez de la superficie del revestimiento y cualquier partícula extraña. El sistema de balón revestido se sometió a continuación a un análisis adicional tal como se explica en el Ejemplo 2 a continuación.

Ejemplo 2:

45 El balón recubierto se evaluó adicionalmente in vivo en 17 conejos machos de Nueva Zelanda, de 5 a 6 meses de edad y con un peso de entre 3 y 4 kg (en lo sucesivo "animales") para el estudio Farmacocinético (PK) y la evaluación histológica o microscopía óptica (LM). La FIG. 3 es una tabla que ilustra los números asignados a 17 animales, el tipo de stent y la ubicación del stent en cada animal y el tipo de estudio (PK/LM) realizado en los animales. De los 17 animales, 9 (Animales 66 a 74) se utilizaron para el estudio PK y 8 (Animales 75 a 82) se utilizaron para la evaluación histológica.

55 Los balones recubiertos se insertaron en ambas arterias iliofemorales de los animales utilizados para el estudio PK. Los balones recubiertos se inflaron dos veces en las arterias iliofemorales. Los balones recubiertos se inflaron primero durante 70 segundos a 7 ATM y a continuación se desinflaron. De nuevo, los balones recubiertos se inflaron por segunda vez durante 60 segundos a 7 ATM y seguidamente se desinflaron y se extrajeron.

60 Se implantó un stent premontado (3.0 mm x 12-14 mm), es decir, un stent montado en el balón recubierto en la arteria ilíaca derecha e izquierda de los animales a una presión nominal con 30 segundos de inflado del balón. La relación de balón por stent para todos los stents presurizados fue de aproximadamente 1.4:1. Después del despliegue de los stents, se realizó una angiografía para examinar la permeabilidad de los stents.

Se recolectó sangre completa del oído central de los animales para el análisis del suero en cuatro puntos de tiempo, es decir, 0.5 horas, 1 hora, 3 horas y 24 horas después del despliegue de los stents. Después de la eutanasia en el punto de tiempo respectivo, el tejido alrededor del stent se diseccionó libre, se pesó y se congeló rápidamente en nitrógeno líquido para su posterior medición. La Universidad de Colorado en Denver realizó análisis de drogas de sangre completa y el tejido alrededor del stent. La concentración de sirolimus en los cuatro puntos de tiempo, es decir 0.5 horas, 1 hora, 3 horas y 24 horas resultó ser de 9.32 ng/ml, 7.08 ng/ml, 4.09 ng/ml y 0.81 ng/ml, respectivamente.

Se concluyó que en el estudio de farmacocinética del Día 1, Día 8 y Día 14, se observaron concentraciones máximas en sangre de sirolimus 30 minutos después del cateterismo (9.3 ng/ml) mientras que los niveles circulantes disminuyeron marcadamente en 24 horas (0.81 ng/ml). Para los niveles de fármacos en tejido, se alcanzaron las concentraciones máximas en el Día 1 (140.4 ng/mg), que mostraron una disminución significativa a 15.5 ng/mg el Día 8 y 5.5 ng/mg el Día 14. Sin embargo, las concentraciones individuales de fármaco en cada punto temporal muestran una variación entre las arterias cuyos valores en el Día 1 variaron de 35.0 a 275.0 ng/mg, los valores en el Día 8 variaron de 0.7 ng/mg a 33.2 ng/mg y los valores en el Día 14 variaron de 14.8 ng/mg por debajo de los límites de cuantificación [BLQ] en dos animales (número de animal 72 y 74). En comparación, los datos publicados en el conejo con un stent liberador de sirolimus en puntos de tiempo similares alcanzaron concentraciones tisulares de 4.52 ng/mg y 1.56 ng/mg el Día 1 y el Día 8, respectivamente (Finn AV, Kolodgie FD Circulation 2005, 112:270).

Las mediciones adicionales incluyeron el estudio histológico de las láminas de los tejidos alrededor de los stents. Las láminas se analizaron utilizando el sistema de microscopio calibrado del Instituto Nacional de Tecnología y Normativas (IP Lab Software, MD). Las áreas de secciones transversales se midieron para cada lámina, es decir Lámina Elástica Externa (EEL), Lámina Interna Elástica (IEL) y el área del lumen. El espesor neointimo se midió como una distancia entre la superficie interna del puntal del stent y el borde luminal del stent. Las áreas de la capa del baso se calcularon utilizando las siguientes fórmulas:

$$\text{Área de Medios} = \text{EEL} - \text{IEL},$$

$$\text{Área Neointima} = \text{IEL} - \text{Área de Lumen y}$$

$$\text{Porcentaje de Estenosis} = [1 - (\text{Área Luminal} / \text{IEL})] * 100.$$

Se encontró que todos los stents estaban ampliamente expandidos y bien situados en las paredes del vaso. Todos los animales sobrevivieron a la fase de vida del estudio.

Se encontró que la re-endotelialización fue completa para el grupo de muestra y el grupo de control. El porcentaje de estenosis fue de 11.48 (\pm 1.30%) en el grupo de muestra y de 11.49 (\pm 1.49%) en el grupo de control. El espesor Neointimo se encontró que era de 0.030 mm (\pm 0.0076 mm) en el grupo de muestra y de 0.032 (\pm 0.0098 mm) en el grupo de control.

La concentración de sirolimus en el tejido también se evaluó el Día 1, el Día 8 y el Día 14. Se encontró que la concentración de sirolimus en el tejido en el Día 1, Día 8 y Día 14 era de 140.4 ng/mg, 15.5 ng/mg y 5.5 ng/mg, respectivamente. Se concluyó que se pueden lograr concentraciones en el tejido relativamente más altas con el balón recubierto con inflado único en comparación con los datos de estudio publicados en conejos pertenecientes a un stent liberador de sirolimus con puntos de tiempo similares (Finn AV, Kolodgie FD Circulation 2005; 112:270).

Ejemplo 3:

6 cerdos brasileños (en lo sucesivo, "los animales") con un peso de entre 25 y 30 kg se seleccionaron para el estudio. Se utilizó stent de metal desnudo (Cronus®, obtenido de, Scitech, Brasil), con tamaños de stent que varían de 2.5 * 13 mm a 3.0 * 13 mm y se utilizaron balones recubiertos con tamaños de aproximadamente 3.0 * 15 mm. Los stents se desplegaron en tres vasos, es decir LAD (Izquierda Interior descendente), LCX (Circunfleja izquierda) y RCA (Arteria coronaria derecha de cada animal utilizando: a) el balón recubierto (Sirolimus), b) el balón recubierto (Paclitaxel) y c) un balón desnudo. El balón recubierto con paclitaxel se preparó reemplazando sirolimus en el ejemplo 1 con paclitaxel y el resto del proceso se mantuvo igual. La relación de balón por arteria para cada balón recubierto fue de aproximadamente 1.1:1.0 a 1.2:1.0. Cada uno de los balones recubiertos y desnudos se infló durante 60 segundos. Los animales con balón recubierto de sirolimus se marcaron como "Sirolimus", los animales con balón recubierto con paclitaxel se marcaron como "paclitaxel" y los animales con balón desnudo se marcaron como "Control".

Los grupos, es decir, Sirolimus, Paclitaxel y Control, se estudiaron para el análisis cualitativo de OCT. Los parámetros cualitativos que se estudiaron incluyeron: a) Proliferación tisular en los bordes del stent, b) Formación de trombo intra-luminal y c) Puntales de stent descubiertos. Se encontró que la Proliferación tisular en los bordes del stent se encontró en un Control y dos Paclitaxel. Por otra parte, no se observó incidencia de proliferación tisular en los bordes del stent en el grupo de Sirolimus. Además, se encontró

que la Formación del Trombo Intra-luminal se encontró en un Control y dos Paclitaxel. Por otro lado, no se observaron incidencias de formación de trombo intra-luminal en el grupo de Sirolimus.

Se concluyó que el sirolimus se comportó mejor que el paclitaxel y el balón desnudo en términos de reducción del crecimiento neoíntimo y endotelialización. La cobertura del stent por tejido fue virtualmente completa para todos los grupos. El efecto tóxico se encontró en el grupo de paclitaxel. El efecto tóxico se encontró en el grupo de paclitaxel debido a una mayor concentración en el tejido de paclitaxel. Sin embargo, la dosis del paclitaxel utilizada fue menor en comparación con los productos disponibles comercialmente. Por lo tanto, los balones recubiertos mostraron transferencia aguda de paclitaxel o sirolimus utilizando un enfoque libre de polímero.

El análisis cuantitativo OCT se realizó en seis cortes de tejido en el stent equidistantes para cada stent. Por lo tanto, un total de 108 [es decir, se analizaron 6 (animales) * 3 (arterias cada uno) * 6 (cortes de tejido)] cortes de tejido in-stent (cortes transversales). Los parámetros para el análisis cuantitativo incluyeron: a) Área del lumen, b) Área del stent, c) Área neoíntima y d) Porcentaje de obstrucción neoíntima. La FIG. 4 ilustra una tabla de valores de las derivaciones medias y estándar de las Áreas Luminales Promedio, Áreas de Stent Promedio, Áreas Neoíntimas Promedio y Obstrucción Neoíntima en Promedio Porcentual encontradas para cada grupo, es decir: Control, Sirolimus y Paclitaxel. La FIG. 5 ilustra una tabla de los resultados de los valores de derivaciones medias y estándar de las Áreas Medianas Luminales, las Áreas Medianas de Endoprótesis, las Áreas Medianas Neoíntimas y la Mediana Porcentual de Obstrucción neoíntima para cada grupo. La FIG. 6 ilustra una tabla de los resultados de valores de derivaciones medias y estándar de las Áreas Luminales Mínimas, Áreas Mínimas de Stent, Áreas Neoíntimas Mínimas y Porcentajes Mínimo sde Obstrucción Neoíntima para cada grupo. La FIG. 7 ilustra una tabla de los resultados de valores de derivaciones medias y estándar de las Áreas Luminales Máximas, Áreas de Stent Máximas, Áreas Neoíntimas Máximas y Máximos porcentuales de Obstrucción Neoíntima para cada grupo. Se concluyó que, a partir de un conjunto de datos de los 927 puntales del stent, se descubrió que solo un puntal (Paclitaxel) estaba descubierto de manera inequívoca por los tejidos. Sobre la base de la observación del trombo, se concluyó que la dosis de paclitaxel podría ser mayor a la requerida. La dosis más alta y el efecto del trombo del paclitaxel pueden atribuirse a una mayor penetración de paclitaxel en el fármaco en el tejido. Por lo tanto, la cantidad de sirolimus de paclitaxel a recubrir sobre el balón recubierto es menor que la cantidad de sirolimus de paclitaxel cargado en los DEB actuales.

Diversas formas de realización de la invención proporcionan un balón que administra fármaco que puede administrar eficazmente el fármaco al sitio objetivo en el vaso sanguíneo dentro de un corto período de tiempo durante el cual el balón que administra el fármaco entra en contacto con el sitio objetivo. Además, la invención proporciona un balón que administra fármaco que puede administrar eficazmente el fármaco al área máxima de una lesión y proporcionar una biodisponibilidad mejorada con una cantidad óptima del fármaco cargada en el balón que libera el fármaco.

Reivindicaciones

1. Un dispositivo médico de administración de fármacos para tratar una afección médica asociado con un lumen corporal, en que el lumen corporal comprende una pluralidad de capas, en que el dispositivo médico insertable de administración de fármacos comprende:

5

un catéter de balón; y

un balón inflable posicionado en el catéter de balón, en que el balón inflable tiene una superficie hidrófila, en que por lo menos una parte de la superficie hidrófila está recubierta con una pluralidad de nanovehículos, en que un nanovehículo de la pluralidad de nanovehículos comprende un fármaco envuelto por un medio de encapsulación, en que una superficie del nanovehículo está desprovista del fármaco, y en que el medio de encapsulación comprende un fosfolípido.

10

en que la pluralidad de nanovehículos tiene un diámetro promedio único, en el que el diámetro promedio único oscila entre 10 nm y 1000 nm.

15

en que la pluralidad de nanovehículos comprende un primer conjunto de nanovehículos que tienen un primer diámetro promedio adecuado para penetrar una primera capa de la pluralidad de capas de lumen corporal que oscila entre 800 nm y 1000 nm, un segundo conjunto de nanovehículos que tienen un segundo diámetro promedio adecuado para penetrar una primera capa y una segunda capa de la pluralidad de capas de lumen corporal que oscila entre 300 nm y 800 nm, y un tercer conjunto de nanovehículos que tienen un diámetro promedio adecuado para penetrar una primera capa, una segunda capa y una tercera capa de la pluralidad de capas de lumen corporal que oscila entre 10 nm y 300 nm.

20

en que el fármaco se selecciona de un grupo que comprende sirolimus, paclitaxel, tacrolimus, clobetasol, dexametasona, genisteína, heparina, beta-estadiol, rapamicina, everolimus, etilrapamicina, zotarolimus, ABT-578, Biolimus. A9, docetaxel, metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina, mitomicina, heparina sódica, heparina de bajo peso molecular, heparinoide, hirudina, argatroban, forskolina, vapiprost, prostaciclina, dextrano, D-phe-pro arg clorometilcetona, dipiridamol, glicoproteína IIb / DIIa, hirudina recombinante, bivalirudina, nifedipina, colchicinas, lovastatina, nitroprusiato, suramina, bloqueadores de la serotonina, un esteroide, inhibidores de la tioproteasa, triazolopirimidina, óxido nítrico, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasa, óxido súper miméticos de dismutasa, estradiol, aspirina, angiopeptina, captopril, cilazapril, lisinopril, permirolast potásico, interferón alfa y RGD bioactivo, al menos un flavonoide, estrógeno, anticuerpos, células epiteliales manipuladas genéticamente, en que al menos un flavonoide se selecciona de un grupo que comprende al menos uno de narigenina, naringina, eriodictol, hesperetin, esperidina (esperidina), kampferol, quercetina, rutina, cianidol, meciadonol, catequina, epi- galato de galocatequina, taxifolina (dihidroquercetina), genisteína, genistina, daidzeína, biochanina, gliciteína, crisina, diosmina, luetolina, apigenina, tangeritina y nobiletina.

25

30

35

40

2. El dispositivo médico de administración de fármaco de la reivindicación 1, en que la pluralidad de capas del lumen corporal incluye una capa íntima, una capa de medios y una capa adventicia.

45

3. El dispositivo médico de administración de fármaco de la reivindicación 1, en que el balón inflable tiene un extremo distal y un extremo proximal y al menos una parte del extremo distal del balón inflable y al menos una parte del extremo proximal del balón inflable no está recubierta con la pluralidad de nanovehículos.

50

4. El dispositivo médico de administración de fármaco de la reivindicación 1, en que el fosfolípido se selecciona de un grupo que comprende lípidos obtenidos a partir de huevo, lípidos obtenidos a partir de soja, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, ácido fosfatídico, cardioplipina y fosfatidiletanolamina.

55

5. El dispositivo médico de administración de fármaco de la reivindicación 1, en que el fármaco se selecciona de un grupo que comprende Sirolimus y Paclitaxel.

60

6. El dispositivo médico de administración de fármaco de la reivindicación 1, en el que el lumen corporal comprende un vaso sanguíneo, y en que el vaso sanguíneo es uno de una arteria coronaria, una arteria periférica y una arteria carótida, una arteria renal, una arteria ilíaca, una arteria por debajo de una rodilla y una vena.

65

7. Un método para preparar el dispositivo médico de administración de fármaco de la reivindicación 1, en que el método comprende: encapsular al menos una nanopartícula del fármaco con

nanopartículas de un medio encapsulante para obtener una pluralidad de nanovehículos, en que el medio de encapsulación comprende un fosfolípido; y recubrir una superficie hidrófila de un dispositivo médico con la pluralidad de nanovehículos.

- 5
8. El método de la reivindicación 7, en que la fase del recubrimiento se realiza cuando el balón inflable está en al menos uno de una configuración plegada, una configuración desplegada y una configuración parcialmente desplegada.

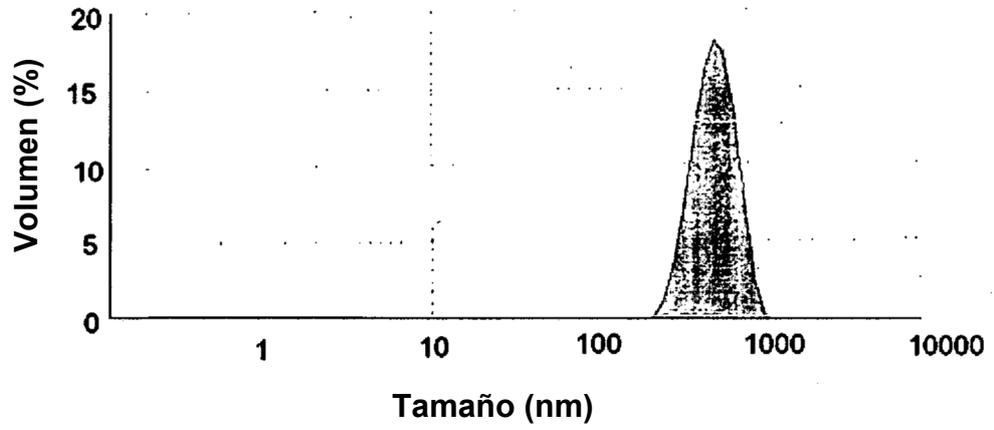


FIG. 1

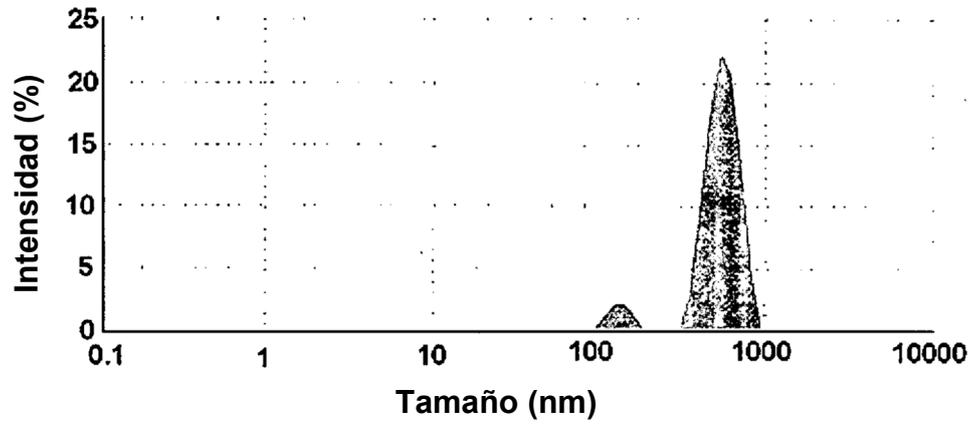


FIG. 2

Proceso	Número de CV	Punto Temporal	Número de Animales	Tipo de Recipiente / Stent	
				Ilíaca Izquierda	Ilíaca Derecha
PK	N/A	8 días	66	DEB	DEB
	N/A		67	DEB	DEB
	N/A		68	DEB	DEB
	N/A	1 día	69	DEB	DEB
	N/A		70	DEB	DEB
	N/A		71	DEB	DEB
	N/A	14 días	72	DEB	DEB
	N/A		73	DEB	DEB
	N/A		74	DEB	DEB
LM	23640	28 días	75	Non-DEB	DEB
	23641		76	DEB	Non-DEB
	23642		77	Non-DEB	DEB
	23643		78	DEB	Non-DEB
	23644		79	Non-DEB	DEB
	23645		80	DEB	Non-DEB
	23646		81	Non-DEB	DEB
	23647		82	DEB	Non-DEB

FIG. 3

Parámetro	Animal	Promedio	Desviación Estándar	Valor P Test de Kruskal Wallis
Área Luminal Máxima	Control	4,68	1,92	0.5
	Sirolimus	4,41	1,53	
	Paclitaxel	3,71	1,50	
Área Máxima de Stent	Control	6,95	1,10	0.3
	Sirolimus	6,24	1,11	
	Paclitaxel	7,07	0,68	
NIH Máxima	Control	2,27	1,30	0.048
	Sirolimus	1,83	0,75	
	Paclitaxel	3,36	1,07	
Porcentaje de Obstrucción Máxima de NIH	Control	0,34	0,21	0.2
	Sirolimus	0,31	0,15	
	Paclitaxel	0,48	0,17	

FIG. 4

Parámetro	Animal	Promedio	Desviación Estándar	Valor P Test de Kruskal Wallis
Area Luminal Máxima	Control	4,74	1,89	0.5
	Sirolimus	4,39	1,51	
	Paclitaxel	3,66	1,53	
Area Máxima de Stent	Control	6,94	1,12	0.4
	Sirolimus	6,20	1,11	
	Paclitaxel	6,98	0,55	
NIH Máxima	Control	2,27	1,30	0.09
	Sirolimus	1,80	0,74	
	Paclitaxel	3,37	1,26	
Porcentaje de Obstrucción Máxima de NIH	Control	0,33	0,21	0.2
	Sirolimus	0,30	0,14	
	Paclitaxel	0,49	0,19	

FIG. 5

Parámetro	Animal	Promedio	Desviación Estándar	Valor P Test de Kruskal Wallis
Área Luminal Máxima	Control	4,20	1,97	0.6
	Sirolimus	3,89	1,60	
	Paclitaxel	3,12	1,60	
Área Máxima de Stent	Control	6,61	0,89	0.5
	Sirolimus	5,93	1,14	
	Paclitaxel	6,43	0,80	
NIH Máxima	Control	1,93	1,37	0.3
	Sirolimus	1,33	0,75	
	Paclitaxel	2,41	1,27	
Porcentaje de Obstrucción Máxima de NIH	Control	0,30	0,22	0.5
	Sirolimus	0,23	0,13	
	Paclitaxel	0,36	0,17	

FIG. 6

Parámetro	Animal	Promedio	Desviación Estándar	Valor P Test de Kruskal Wallis
Area Luminal Máxima	Control	4,99	1,98	0.7
	Sirolimus	4,98	1,54	
	Paclitaxel	4,40	1,41	
Area Máxima de Stent	Control	7,28	1,26	0.4
	Sirolimus	6,64	1,16	
	Paclitaxel	7,92	1,38	
NIH Máxima	Control	2,66	1,25	0.02
	Sirolimus	2,32	0,93	
	Paclitaxel	4,39	1,21	
Porcentaje de Obstrucción Máxima de NIH	Control	0,40	0,22	0.2
	Sirolimus	0,39	0,18	
	Paclitaxel	0,59	0,19	

FIG. 7