

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 521**

51 Int. Cl.:

A61F 2/82 (2013.01)

A61M 29/00 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2010 PCT/IN2010/000347**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2010 WO10137037**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2010 E 10780159 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2434994**

54 Título: **Restablecimiento del flujo sanguíneo en arterias humanas bloqueadas transfiriendo fármaco nano-encapsulado a través de dispositivos médicos, diseñados para ello, y liberando el fármaco nano-encapsulado en arteria humana con pH corporal**

30 Prioridad:

29.05.2009 IN 1324MU2009

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

18.10.2018

73 Titular/es:

**ENVISION SCIENTIFIC PRIVATE LIMITED
(100.0%)**

**8 Narayan Darshan Apt. Opp. Rupam Cinema
Salabatpura
Surat 395 002 Gujarat, IN**

72 Inventor/es:

**DOSHI, MANISH;
SHERDIWALA, DIVYESH;
SOJITRA, PRAKASH;
VYAS, ASHWIN;
GANDHI, PANKAJ y
MURTHY, ZAGABATHUNI, VENKATA,
PANCHAKSHARI**

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

ES 2 686 521 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

5 RESTABLECIMIENTO DEL FLUJO SANGUÍNEO EN ARTERIAS HUMANAS BLOQUEADAS TRANSFIRIENDO FÁRMACO NANO-ENCAPSULADO A TRAVÉS DE DISPOSITIVOS MÉDICOS, DISEÑADOS PARA ELLO, Y LIBERANDO EL FÁRMACO NANO-ENCAPSULADO EN ARTERIA HUMANA CON PH CORPORAL

CAMPO DE LA INVENCION

10 La invención generalmente se refiere a un dispositivo médico para administrar un fármaco a un sitio objetivo en un lumen corporal. Más específicamente, la invención se refiere a un dispositivo médico insertable administrador de fármacos recubierto con nanovehículos de uno o más fármacos para la administración eficaz de uno o más fármacos a través de diversas capas de un vaso sanguíneo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los stents y otros dispositivos médicos se utilizan para restablecer un flujo sanguíneo adecuado en una arteria bloqueada en procedimientos cardiológicos de intervención, como por ejemplo la angioplastia coronaria transluminal percutánea. Sin embargo, los procedimientos cardiológicos de intervención existentes y los dispositivos médicos cardiológicos utilizados en estos procedimientos están asociados con fenómenos como la reestenosis. Con el fin de reducir los casos de reestenosis que ocurren después de los procedimientos de angioplastia o la implantación del stent, se utilizan con frecuencia los stent liberadores de fármacos (DES). Los DES actuales están cargados de fármacos con la ayuda de polímeros. Los polímeros pueden desencadenar inflamación en un sitio donde se implantan los DES. En ciertos casos, la inflamación desencadenada por los DES puede ser más grave que la inflamación causada por los stents de metal desnudo debido a la presencia de polímeros en los DES. La inflamación provocada por los polímeros puede a su vez conducir a la formación de trombos debido a la respuesta inmunofisiológica del cuerpo. El trombo formado de esta forma puede ser un trombo agudo o un trombo sub-agudo. El trombo puede agravarse aún más dando como resultado el bloqueo de la arteria. Además, los DES con polímeros no degradables están asociados con reacciones de inflamación tardía, lo que da como resultado la formación tardía de trombos. Por lo tanto, los polímeros utilizados para cargar los fármacos en los DES pueden conducir a la reestenosis.

20 25 30 35 40 Con el fin de evitar la inflamación que está asociada con el uso de los polímeros para cargar el fármaco en el stent, el fármaco puede cargarse en la superficie del stent sin utilizar polímeros. Sin embargo, los métodos para cargar el fármaco en la superficie del stent sin utilizar los polímeros que se conocen en la técnica se basan en la modificación de la superficie del stent. La patente de Estados Unidos US 2009/0099651 A1 describe dispositivos médicos, como por ejemplo stents, que comprenden un substrato poroso, y una composición que reviste y/o impregna el substrato poroso en que la composición comprende un vehículo bioreabsorbible y al menos un agente farmacéuticamente activo.

45 Además, la presencia de uno o más fármacos y los polímeros en una superficie interna del stent da como resultado una cicatrización retrasada o una curación inadecuada de las lesiones en comparación con los stents de metal desnudo. Generalmente se recomienda una terapia con un antiplaquetario a largo plazo (por ejemplo, Clopidogrel) en pacientes con curación retrasada o curación inadecuada. La terapia antiplaquetaria también se asocia con efectos secundarios y, por lo tanto, no es aconsejable a largo plazo. Además, los tamaños de partícula de los fármacos, así como los polímeros que están recubiertos en los DES, son mayores que los tamaños de los poros del tejido en un sitio objetivo. Por lo tanto, una cantidad sustancial de los fármacos permanece sin absorber. Los fármacos no absorbidos pueden desaparecer en el torrente sanguíneo y pueden producir efectos secundarios. Por ejemplo, los DES actuales se cargan con más de 100 microgramos de un fármaco, de los cuales, solo 12 nanogramos a 25 nanogramos del fármaco penetran en los tejidos de la arteria. El resto del fármaco se elimina a través del flujo sanguíneo desde la superficie interna de los DES o se libera con el tiempo.

50 55 60 Además, los DES actualmente utilizados están asociados con fenómenos como la reestenosis focal y la reestenosis de los bordes. Una de las razones principales de la reestenosis focal es que a algunas partes de la lesión se les suministra adecuadamente el fármaco por los DES, mientras que algunas partes de la lesión (región no cubierta por el DES) reciben muy poco o ningún suministro del fármaco por medio de los DES. Las partes de la lesión a las que se suministra adecuadamente el fármaco posiblemente pueden permanecer menos propensas a la reestenosis en comparación con las partes de la lesión que reciben poco suministro o que no reciben ningún suministro del fármaco en absoluto.

65 En los DES actuales, el fármaco está recubierto en la superficie del metal. La cantidad de fármaco que alcanza la lesión generalmente es igual a la relación de metal por arteria. La relación de metal por arteria para los DES actuales varía generalmente entre 10% y 20%. Por lo tanto, solamente entre 10% al 20% de la lesión recibe el fármaco. Por su parte, el 80% a 90% restante de la lesión recibe un suministro muy precario del fármaco o no se le suministra el fármaco en absoluto. Además, debido a un tamaño de partícula

más grande del fármaco recubierto en la superficie de los DES, no se consigue una difusión óptima del fármaco en los tejidos de una arteria. La difusión del fármaco en los tejidos de la arteria depende además de las propiedades del fármaco. Por ejemplo, los stents liberadores de sirolimus muestran una escasa difusión de sirolimus en los tejidos de la arteria debido a la baja solubilidad asociada con sirolimus. Por lo tanto, los stents liberadores de sirolimus pueden presentar una reestenosis focal que alcanza el 71% de la reestenosis total. Por su parte, los stents liberadores de paclitaxel pueden presentar una reestenosis focal que alcanza el 56% de la reestenosis total. Además, la mayoría de los fármacos que se administran a un paciente utilizando los DES actuales son de naturaleza hidrófoba y tienen menos afinidad por los tejidos corporales. Como resultado, es necesario cargar una gran cantidad del fármaco en los DES para lograr el efecto terapéutico deseado.

Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de un dispositivo médico insertable de administración de fármacos mejorado asociado con casos reducidos de reestenosis focal, reestenosis de borde, reestenosis total, formación de trombos agudos, formación de trombos sub-agudos, formación tardía de trombos, curación retardada de lesiones y curación inadecuada de las lesiones. Además, en la técnica se necesita un dispositivo médico insertable que libere un fármaco mejorado que pueda reducir la duración de la terapia antiplaquetaria recomendada a los pacientes con la cicatrización retardada de las lesiones y/o la cicatrización inadecuada de las lesiones después del despliegue del DES. Además, también es necesario en la técnica un dispositivo médico mejorado que libere el fármaco que proporcione una mejor biodisponibilidad de los fármacos, una biocompatibilidad potenciada y un suministro de un fármaco a la parte máxima de una lesión en el vaso sanguíneo con carga óptima del fármaco.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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 ilustra un cromatograma para la solución estándar de acuerdo con el Ejemplo 2.
 La FIG. 4 ilustra un cromatograma para la solución de muestra la solución estándar de acuerdo con el Ejemplo 2.
 La FIG. 5 ilustra un cromatograma para la solución acuosa de nanovehículos de acuerdo con el Ejemplo 3.
 La FIG. 6 ilustra el porcentaje de liberación de sirolimus del sistema de stent recubierto para el Día 1 al Día 39, de acuerdo con el Ejemplo 4.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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 para tratar una afección médica asociada con un lumen corporal. 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 descripción con detalles que serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica que tienen el beneficio de la presente descripción.

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 pueden incluir otros elementos no enumerados expresamente o inherentes a dicho proceso, método, artículo o aparato. Un elemento precedido por "comprende. . . un " no excluye, sin mayores limitaciones, la existencia de elementos idénticos adicionales en el proceso, método, artículo o aparato que comprende el elemento.

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 este documento para describir la invención tienen los mismos significados que entendería una persona experta en la técnica.

Además, antes de describir en detalle las formas de realización que están de acuerdo con la invención, debe observarse que un dispositivo médico insertable que libera fármaco puede ser un dispositivo médico que puede insertarse o implantarse en un lumen corporal para administrar un fármaco a un sitio objetivo en el lumen corporal. El dispositivo médico insertable que administra el fármaco puede ser uno de, por ejemplo, un stent, un balón, un stent montado en un balón (un stent pre-plegado) y un catéter de balón. El dispositivo médico insertable que administra el fármaco puede ser cualquier otro dispositivo médico utilizado para llevar a cabo procedimientos de angioplastia transluminal percutánea que pueden suministrar nanovehículos del fármaco al sitio objetivo sin apartarse del alcance de la invención.

El stent puede ser uno de, por ejemplo, un stent endovascular, un stent vascular periférico, un stent uretral, un stent prostático, un stent injerto, un stent implantable de forma permanente, un stent implantable

temporalmente y un stent compuesto por uno o más de uno o más, entre otros, un metal, una aleación, un polímero biodegradable y un polímero no degradable, una aleación de cobalto-cromo SS316L, L605 y una aleación de níquel-titanio, y cualquier stent que pueda estar recubierto con los nanovehículos del fármaco. Además, el stent puede ser cualquier stent recubierto con uno o más de, pero sin carácter limitante, un polímero biodegradable, un polímero biocompatible, un polímero bioerosionable y un polímero no degradable.

El balón puede ser cualquier balón constituido por un material elastomérico que puede inflarse utilizando medios de inflado adecuados en los procedimientos de angioplastia transluminal percutánea y que puede estar recubierto con los nanovehículos del fármaco para administrar los dos o más nanovehículos al sitio objetivo en el lumen corporal. El balón puede ser uno de, por ejemplo, un balón de angioplastia y cualquier otro balón utilizado para procedimientos cardiovasculares de intervención.

El stent pre-plegado puede ser un stent montado en un balón de manera que el stent pre-plegado pueda recubrirse con los nanovehículos del fármaco cuando el stent está montado en el balón. El stent pre-plegado puede incluir además dos o más de, el balón, el stent montado en el balón, un eje y un hipotubo.

Además, el dispositivo médico insertable administrador de fármacos puede ser, por ejemplo, un implante espinal, un implante percutáneo, un dispositivo de administración transdérmica de fármacos, un implante dental, cualquier implante quirúrgico y un dispositivo médico que puede insertarse en un cuerpo humano para la administración de uno o más fármacos en un sitio en particular en un cuerpo humano.

Debe observarse que, en lo sucesivo, los nanovehículos del fármaco también pueden referirse como uno o más de, nanovehículos, un primer conjunto de los nanovehículos, un segundo conjunto de los nanovehículos y un tercer grupo de nanovehículos y dos o más nanovehículos.

La presente invención proporciona un dispositivo médico insertable de administración de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1. Hablando en términos generales, de acuerdo con diversas formas de realización, se describe un dispositivo médico insertable de administración de fármaco para tratar una condición médica asociada con un lumen corporal. La afección médica puede ser una de reestenosis, lumen corporal bloqueado, aterosclerosis, infarto de miocardio y acumulación de placa en el lumen corporal. El lumen corporal puede ser, por ejemplo, un vaso sanguíneo, una uretra, un esófago, un uréter y un conducto biliar.

El dispositivo médico insertable administrador de fármaco incluye una superficie exterior recubierta con dos o más nanovehículos. La superficie exterior del dispositivo médico insertable administrador de fármaco entra en contacto directo con un sitio objetivo en el lumen corporal cuando el dispositivo médico insertable administrador de fármaco se infla o se expande al colocarse en el sitio objetivo. Un nanovehículo de los dos o más nanovehículos incluye un fármaco rodeado por un medio de encapsulación. Dado que el fármaco está rodeado por el medio de encapsulación, la superficie de los nanovehículos está desprovista del fármaco. El medio de encapsulación incluye uno o más de un fosfolípido. Los dos o más nanovehículos tienen dos o más diámetros promedio. El nanovehículo de los dos o más nanovehículos tiene un diámetro promedio adecuado para penetrar en una o más capas de dos o más capas del lumen corporal. Cuando el dispositivo médico insertable que administra el fármaco se acerca al sitio objetivo en el lumen corporal, los dos o más nanovehículos se liberan de la superficie externa. A continuación, el nanovehículo de los dos o más nanovehículos penetra en la una o más capas de las dos o más capas del lumen corporal basándose en el diámetro promedio. De este modo, se consigue una penetración dependiente del tamaño del nanovehículo a través de la una o más capas de las dos o más capas del lumen corporal.

En una forma de realización, el dispositivo médico insertable que administra el fármaco se emplea para tratar una afección médica asociada 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 iliaca, arterias debajo de una rodilla y una vena. El vaso sanguíneo incluye dos o más capas de los tejidos. Las dos o más capas de los tejidos incluyen una capa íntima, una capa media y una capa adventicia. La capa íntima incluye 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 media incluye una capa de tejidos del vaso sanguíneo que está debajo de la capa íntima. Por su parte, la capa adventicia incluye una capa de tejidos del vaso sanguíneo que está debajo de la capa media.

La superficie exterior del dispositivo médico insertable administrador de fármaco está recubierta con los dos o más nanovehículos. En una forma de realización a modo de ejemplo, cuando se utiliza un stent pre-plegado como dispositivo médico insertable que libera el fármaco, la superficie externa como por ejemplo una o más partes de una superficie abluminal del stent pre-plegado y una o más partes del balón que están expuestos a través del stent pre-plegado están recubiertas con dos o más nano-vehículos. De acuerdo con diversas formas de realización, solo la superficie exterior del dispositivo médico insertable que administra el fármaco está recubierta con los dos o más nanovehículos. Por su parte, la superficie interna del dispositivo médico insertable administrador de fármaco está sustancialmente desprovista de los dos o más

nanovehículos. Por consiguiente, en una forma de realización a modo de ejemplo, cuando el dispositivo médico insertable que administra el fármaco es un stent, solo la superficie abluminal del stent se recubre con los dos o más nanovehículos. Por su parte, la superficie luminal del stent está sustancialmente desprovista de los dos o más nanovehículos. Dicho recubrimiento selectivo de la superficie externa puede

5

De acuerdo con esto, cuando el dispositivo médico que administra el fármaco se encuentra cerca del vaso sanguíneo, un nanovehículo de los dos o más nanovehículos puede penetrar una o más capas de la capa íntima, la capa media y la capa adventicia basándose en un promedio diámetro asociado con el nanovehículo. Un nanovehículo penetra una o más capas de la capa íntima, media y adventicia al pasar a través de uno o más de los poros interdientales presentes en la capa íntima, un 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 media 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 media y la capa adventicia depende del diámetro promedio asociado con el nanovehículo.

10

15

Los dos o más nanovehículos recubiertos en la superficie externa del dispositivo médico que administra el fármaco tienen dos o más diámetros promedio. Los dos o más diámetros promedio pueden variar de 1 nm a 5000 nm.

20

En una forma de realización, el dispositivo médico que administra el fármaco puede estar recubierto con un primer conjunto de los nanovehículos, un segundo conjunto de los nanovehículos y un tercer conjunto de los nanovehículos. El primer conjunto de los 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 los nanovehículos tiene un segundo diámetro promedio adecuado para penetrar la capa media a través del vasa vasorum asociado con la capa media y los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima. El tercer conjunto de los nanovehículos tiene un tercer diámetro adecuado para penetrar en la capa adventicia a través de los poros inter-tisulares presentes en la capa íntima, el vasa vasorum asociado con la capa media y el vasa vasorum asociado con la capa adventicia.

25

30

En una forma de realización, 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 oscilar entre 10 nm y 300 nm. En otra 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 promedio, el segundo diámetro promedio y el tercer diámetro promedio pueden variarse para satisfacer una necesidad terapéutica particular sin apartarse del alcance de la invención.

35

Los dos o más nanovehículos recubiertos en el dispositivo médico que administra el fármaco pueden incluir del 10% al 60% del primer conjunto de los nanovehículos, del 20% al 60% del segundo conjunto de los nanovehículos y del 30% al 80% del tercer conjunto de los nanovehículos. Alternativamente, los dos o más nanovehículos pueden recubrirse para incluir aproximadamente del 15% al 90% del primer conjunto de los nanovehículos, del 10% al 85% del segundo conjunto de los nanovehículos y del 5% al 85% del tercer conjunto de los nanovehículos.

40

45

En consecuencia, cuando el dispositivo médico que administra el fármaco se acerca al sitio objetivo en el vaso sanguíneo, los dos o más nanovehículos que corresponden a uno o más del primer conjunto de los nanovehículos, el segundo conjunto de los nanovehículos, y el tercer conjunto de los nanovehículos se liberan desde la superficie externa del dispositivo médico insertable que administra el fármaco. Posteriormente, los dos o más nanovehículos liberados de esta manera penetran en la una o más capas del vaso sanguíneo en base a diámetros promedio respectivos asociados con los dos o más nanovehículos. Por lo tanto, se consigue una penetración dependiente del tamaño de los dos o más nanovehículos.

50

Además de la penetración dependiente del tamaño de los dos o más nanovehículos, la velocidad a la que se libera un nanovehículo desde la superficie exterior del dispositivo médico que administra el fármaco también se controla con la ayuda de un diámetro promedio del nanovehículo. Un nanovehículo con un diámetro promedio pequeño es rápidamente liberado por el dispositivo médico que administra el fármaco. Por lo tanto, el tiempo requerido para que el tercer conjunto de los nanovehículos se libere desde la superficie externa al acercarse al sitio objetivo es menor que el tiempo requerido para que el segundo conjunto de los nanovehículos y el primer conjunto de los nanovehículos se liberen desde la superficie exterior. Por lo tanto, el tercer conjunto de los nanovehículos presenta una velocidad de liberación rápida desde la superficie exterior. Mientras que, el segundo conjunto de los nanovehículos y el tercer conjunto de los nanovehículos presentan velocidades de liberación más lentas desde la superficie externa en comparación con la velocidad de liberación del tercer conjunto de los nanovehículos.

55

60

65

Una vez que se liberan los dos o más nanovehículos y se atraviesan una o más capas del vaso sanguíneo, se libera el fármaco de los dos o más nanovehículos en una o más de la capa adventicia, la capa media y

la capa íntima El fármaco se libera cuando el medio de encapsulación se disuelve. Por lo tanto, se consigue una liberación en el tejido del fármaco en el sitio objetivo. Además, uno o más nanovehículos que penetran en la capa 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.

Además, el fármaco puede difundirse todavía más a través de una o más de la capa adventicia, la capa media y la capa íntima durante el tiempo prolongado. En tal caso, el fármaco que se difunde a través de una o más de la capa adventicia, la capa media y la capa íntima puede 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 a la difusión en el tejido del fármaco, se suministra el fármaco a una parte máxima de la lesión en el sitio objetivo. Por lo tanto, las posibilidades probables de reestenosis focal se reducen en comparación con los DES convencionales.

Además, debido a la liberación en el tejido del fármaco y a la difusión en el tejido del fármaco durante un tiempo prolongado, los casos de curación retrasada y curación inadecuada de las lesiones en el sitio objetivo se minimizan en comparación con los DES convencionales. Como resultado, también se puede minimizar una terapia antiplaquetaria que debe administrarse a los pacientes con curación retrasada y/o cicatrización inadecuada de las lesiones.

Además, dado que el medio de encapsulación incluye uno o más de un fosfolípido, los dos o más nanovehículos muestran una afinidad por los tejidos del sitio objetivo. De acuerdo con una forma de realización que no pertenece a la presente invención, el medio de encapsulación puede incluir uno o más de un agente biológico y un excipiente sanguíneo. Dicha afinidad facilita la transferencia eficaz de los dos o más nanovehículos desde la superficie exterior del dispositivo médico insertable administrador de fármaco al sitio objetivo durante un tiempo. Como resultado, cada uno del primer conjunto de los nanovehículos, el segundo conjunto de los nanovehículos y el tercer conjunto de los nanovehículos se liberan sustancialmente desde la superficie exterior a lo largo del tiempo. A continuación, la superficie exterior del dispositivo médico insertable administrador de fármaco puede quedar sustancialmente desprovista de los dos o más nanovehículos a lo largo del tiempo. En una forma de realización ejemplar, en que el dispositivo insertable de suministro de fármaco es un stent, el stent puede quedar sustancialmente desprovisto de los dos o más nanovehículos dentro de los 7 a 45 días siguientes al despliegue del stent en el sitio objetivo. En otra forma de realización a modo de ejemplo, el stent puede quedar sustancialmente desprovisto de los dos o más nanovehículos dentro de aproximadamente 30 días de despliegue del stent.

Además, el medio de encapsulación también mantiene la superficie del nanovehículo desprovista de cualquier fármaco libre. Esto facilita evitar un contacto directo del fármaco con la superficie del dispositivo médico insertable administrador de fármaco. Además, el fármaco entra en contacto con los tejidos del sitio objetivo solo cuando el nanovehículo penetra en la una o más capas del vaso sanguíneo y el medio de encapsulación se disuelve. Por lo tanto, se previene la exposición directa del fármaco a los tejidos del sitio objetivo y a la superficie del dispositivo médico insertable administrador de fármaco.

El fármaco puede incluir nanocristales del fármaco. Los nanocristales del fármaco pueden tener un diámetro promedio que varía de 1 nm a 5000 nm. Además, los nanocristales del fármaco pueden tener dos o más diámetros promedio diferentes. Alternativamente, el fármaco puede ser uno o más de nanopartículas, nanoesferas, liposomas, nanocápsulas, dendrímeros y cualquier otra forma similar del fármaco que tenga nano-dimensiones. El fármaco es uno o más de, un agente antiproliferativo, un agente antimitótico, un agente anti-proliferativo, un agente inmunosupresor y un agente citostático. De acuerdo con una forma de realización que no pertenece a la presente invención el fármaco puede ser uno o más de un agente antitrombótico, un agente antiinflamatorio, un agente antineoplásico, un agente anticoagulante, un agente antifibrina, un agente antibiótico, un agente antialérgico y un antioxidante, estrógenos, un inhibidor de la proteasa, anticuerpos, 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.

El fármaco es uno o más de, sirolimus, paclitaxel, tacrolimus, everolimus, etilrapamicina, zotarolimus y unirolimus. De acuerdo con una forma de realización que no pertenece a la presente invención, el fármaco puede ser uno o más de clobetasol, dexametasona, genisteína, heparina, 17 beta-estadiol, docetaxel, metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina, mitomicina y sus análogos, miomicina, heparina sódica, heparina de bajo peso molecular, un heparinoide, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina, un análogo de la prostaciclina, dextrano, D-fe-pro-arg-clorometilcetona, dipiridamol, glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante, bivalirudina, nifedipina, colchicina, lovastatina, nitroprusiato, suramina, un bloqueador de la serotonina, un esteroide, un inhibidor de la tioproteasa, triazolopirimidina, un óxido nítrico o donador de óxido nítrico, un superóxido dismutasa, un superóxido dismutasa mimético, estradiol, aspirina, angiopeptina, captopril, cilazapril, lisinopril, permirolast potasio, alfa-interferón, RGD bioactivo y cualesquiera sales o análogos de los mismos.

El fármaco está envuelto por el medio de encapsulación. El medio de encapsulación comprende un fosfolípido. Alternativamente, de acuerdo con una forma de realización que no pertenece a la presente invención, el medio de encapsulación puede ser uno o más de, uno o más agentes biológicos, uno o más excipientes de sangre, uno o más fosfolípidos y uno o más excipientes. 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 5000 nm. Además, las nanopartículas del agente biológico pueden tener dos o más diámetros promedio diferentes. Alternativamente, el agente biológico puede incluir uno o más de nanopartículas, nanoesferas, liposomas, nanocápsulas, dendrímeros y cualquier otra forma similar del agente biológico 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, nanopartículas lipídicas sólidas, lipoides, vitaminas y moléculas de azúcar. El agente biológico puede ser, por ejemplo, pero no está limitado a, esteroides, vitaminas, estradiol, ácidos grasos esterificados, ácidos grasos no esterificados, glucosa, inositol, L-lactato, lipoproteínas, carbohidratos, fosfato tricálcico, fosfato de calcio precipitado, calcio fosfato tribásico, sustancias derivadas de al menos uno de, seres humanos, huevos y soja, fosfolípidos 80H, fosfolípidos 90H, Lipoids S75, Lipoids E80, Intralipid 20, Lipoid EPC, Lipoid E75, lípidos obtenidos del huevo, lípidos obtenidos de la soja, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, ácido fosfatídico, cardiolipina y fosfatidiletanolamina.

El fosfolípido puede incluir nanopartículas del fosfolípido. Las nanopartículas del fosfolípido tienen un diámetro promedio que varía de 1 nm a 5000 nm. Además, las nanopartículas del fosfolípido pueden tener dos o más diámetros promedio diferentes. Alternativamente, el fosfolípido puede incluir una o más de partículas de tamaño nanométrico, nanoesferas, liposomas, nanocápsulas, dendrímeros y cualquier otra forma similar del fosfolípido que tenga nano-dimensiones. El fosfolípido puede incluir uno o más de, pero no se limita a, lípidos obtenidos de huevos, lípidos obtenidos de soja, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, ácido fosfatídico, cardiolipina y fosfatidiletanolamina.

El excipiente sanguíneo puede incluir nanopartículas del excipiente sanguíneo. Las nanopartículas del excipiente sanguíneo pueden tener un diámetro promedio que varía de 1 nm a 5000 nm. Además, las nanopartículas del excipiente sanguíneo pueden tener dos o más diámetros promedio diferentes. Alternativamente, el excipiente sanguíneo puede incluir una o más de partículas de tamaño nanométrico, nanoesferas, liposomas, nanocápsulas, dendrímeros y cualquier otra forma similar del excipiente sanguíneo que tenga nano-dimensiones. El excipiente sanguíneo puede ser uno o más de, pero no se limita 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.

El excipiente sanguíneo 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 sanguíneo 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.

En una forma de realización a modo de ejemplo, el dispositivo médico insertable administrador de fármaco es un stent coronario. El stent coronario es, por ejemplo, un stent de cromo cobalto L-605. El stent coronario incluye una superficie abluminal (externa) recubierta con los dos o más nanovehículos. Los dos o más nanovehículos incluyen un primer conjunto de los nanovehículos con un diámetro promedio de aproximadamente 1200 nm, el segundo conjunto de los nanovehículos con un diámetro promedio de aproximadamente 700 nm y el tercer conjunto de los nanovehículos con un promedio diámetro de aproximadamente 200 nm. Cuando el stent llega cerca del sitio objetivo, los dos o más nanovehículos se liberan de la superficie abluminal del stent. A partir de entonces, el primer conjunto de los nanovehículos penetra en la capa íntima a través de los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima. El segundo conjunto de los nanovehículos penetra en la capa media a través del vasa vasorum asociado con la capa media y los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima. El tercer conjunto de los nanovehículos penetra en la capa adventicia a través del vasa vasorum asociado con la capa adventicia, el vasa vasorum asociado con la capa media y los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima.

En otra forma de realización a modo de ejemplo, el dispositivo médico insertable que administra el fármaco es un balón. El balón es, por ejemplo, un balón de angioplastia ultrafino. El balón incluye una superficie exterior recubierta con los dos o más nanovehículos. Los dos o más nanovehículos incluyen un primer conjunto de los nanovehículos con un diámetro promedio de aproximadamente 1200 nm, el segundo conjunto de los nanovehículos con un diámetro promedio de aproximadamente 700 nm y el tercer conjunto de los nanovehículos con un diámetro promedio de aproximadamente 200 nm. Cuando el balón se infla al acercarse al sitio objetivo, los dos o más nanovehículos se liberan de la superficie abluminal del stent. A partir de entonces, el primer conjunto de los nanovehículos penetra en la capa íntima a través de los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima. El segundo conjunto de los nanovehículos penetra en la capa

media a través del vasa vasorum asociado con la capa media y los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima. El tercer conjunto de los nanovehículos penetra en la adventicia a través del vasa vasorum asociado con la capa adventicia, el vasa vasorum asociado con la capa media y los poros inter-tejidos presentes en la capa íntima. El balón puede estar recubierto con los dos o más nanovehículos cuando el balón está en una configuración plegada o una configuración desplegada.

En todavía otra forma de realización a modo de ejemplo, el dispositivo médico insertable que administra el fármaco es un stent pre-plegado (un stent montado en un balón). Por ejemplo, el stent pre-plegado es un stent de cromo cobalto L-605 montado en un balón de angioplastia ultradelgado. El stent pre-plegado está recubierto con los dos o más nanovehículos. Un nanovehículo de los dos o más nanovehículos recubiertos en el stent pre-plegado incluye nanocristales de sirolimus encapsulados con nanopartículas de uno o más fosfolípidos de soja y fosfato tricálcico. Los dos o más nanovehículos incluyen un primer conjunto de los nanovehículos con un diámetro promedio de 1200 nm, un segundo conjunto de los nanovehículos con un diámetro promedio de 700 nm y un tercer conjunto de los nanovehículos con un diámetro promedio de 200 nm.

Una superficie externa del stent pre-plegado se recubre con los dos o más nanovehículos cuando el stent se monta en el balón. Una o más partes del balón que no están cubiertas por el stent (una o más partes del balón que están expuestas a través de uno o más pilares del stent) también están recubiertas con los dos o más nanovehículos junto con la superficie abluminal del stent. Dado que la superficie luminal del stent está cubierta por el balón, solo la superficie abluminal del stent está recubierta con los dos o más nanovehículos. Cuando el stent pre-plegado llega cerca del sitio objetivo, el balón se infla. El inflado del balón provoca una expansión del stent. En respuesta al inflado del balón y la expansión del stent en el sitio objetivo en la arteria coronaria, los dos o más nanovehículos se liberan del stent pre-plegado. Los dos o más nanovehículos recubiertos en una o más partes del balón proporcionan una liberación explosiva del uno o más nanovehículos del balón. Por su parte, los dos o más nanovehículos que recubren la superficie abluminal del stent proporcionan la liberación controlada de los dos o más nanovehículos desde la superficie abluminal del stent.

Adicionalmente, la superficie externa del stent pre-plegado puede incluir una parte del balón que se extiende longitudinalmente más allá de uno o más de un límite distal y un límite proximal del stent. En tal caso, una parte que se extiende longitudinalmente al menos 0.05 mm más allá de uno o más del límite distal del stent y el límite proximal del stent también se puede recubrir con los dos o más nanovehículos. El recubrimiento de la parte que se extiende longitudinalmente al menos 0.05 mm más allá del límite distal del stent y/o el límite proximal del stent con los dos o más nanovehículos, proporciona la administración del fármaco a las lesiones que se encuentran más allá del límite distal y/o el límite proximal del stent. Por lo tanto, las posibilidades probables de reestenosis del borde después del despliegue del stent en un sujeto pueden minimizarse.

En todavía otra forma de realización ejemplar, un stent pre-plegado (un stent montado en un balón) está recubierto con dos o más capas de los dos o más nanovehículos. Una capa externa de las dos o más capas recubiertas en el balón y el stent incluye el tercer conjunto de los nanovehículos. Por su parte, una capa interna de las dos o más capas recubiertas en el balón y el stent incluye uno o más del primer conjunto de los nanovehículos y el segundo conjunto de los nanovehículos. El tercer conjunto de los nanovehículos presentes en la capa externa del balón y el stent proporcionan la liberación por estallido del tercer conjunto de los nanovehículos cuando el stent pre-plegado se acerca al sitio objetivo. Por su parte, el uno o más del segundo conjunto de los nanovehículos y el primer conjunto de los nanovehículos presentes en la capa interna proporcionan una liberación controlada de uno o más del segundo conjunto de los nanovehículos y el primer conjunto de los nanovehículos desde el stent pre-plegado.

En una forma de realización, el dispositivo médico insertable administrador de fármaco incluye una superficie externa recubierta con dos o más capas de los dos o más nanovehículos. Los dos o más nanovehículos presentes en una capa externa de las dos o más capas incluyen un primer conjunto de fármacos. Por su parte, dos o más nanovehículos presentes en una capa interna de las dos o más capas incluyen un segundo conjunto de fármacos. El segundo conjunto de fármacos puede incluir uno o más fármacos que son distintos de uno o más fármacos presentes en el primer conjunto de fármacos. El primer conjunto de fármacos puede incluir, por ejemplo, en una forma de realización que no pertenece a la presente invención, uno o más de un agente antiinflamatorio y un agente antitrombótico. El primer conjunto de fármacos presentes en la capa externa proporcionará la liberación por estallido. Por lo tanto, el primer conjunto de fármacos puede administrarse al sitio objetivo para controlar la inflamación o lesión que puede ser causada por el dispositivo médico insertable que administra el fármaco. Por su parte, el segundo conjunto de fármacos puede incluir, por ejemplo, un agente antiproliferativo. El segundo conjunto de fármacos que está presente en la capa interna se libera de la superficie exterior después de que se libera la capa externa. Por lo tanto, el segundo conjunto de fármacos puede administrarse durante un período de tiempo para controlar la fase proliferativa del ciclo de inflamación celular.

Uno o más del primer conjunto de fármacos y el segundo conjunto de fármacos se pueden seleccionar de uno o más de un agente antimetabólico, un agente inmunosupresor y un agente citostático. De acuerdo con una forma de realización que no pertenece a la presente invención, uno o más del primer conjunto de fármacos y el segundo conjunto de fármacos puede seleccionarse de uno o más de un agente antitrombótico, un agente antineoplásico, un agente anticoagulante, un agente antifibrina, un agente antibiótico, un agente antialérgico y un antioxidante, estrógenos, un inhibidor de proteasa, anticuerpos, un agente citotóxico, un bloqueador de los canales de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un inhibidor de prostaglandina, un suplemento dietético, vitaminas, un agente agregante antiplaquetario y células epiteliales modificadas genéticamente.

En otra forma de realización, el dispositivo médico insertable administrador de fármaco está recubierto con tres capas de los dos o más nanovehículos. Una capa más interna de las tres capas de los dos o más nanovehículos incluye un agente pro-curación. Una capa intermedia de las tres capas incluye un agente antiproliferativo y una capa más externa de las tres capas incluye, por ejemplo en una forma de realización que no pertenece a la presente invención, uno o más de un agente antiinflamatorio y un agente antitrombogénico. La capa más externa proporciona la liberación por estallido de los dos o más nanovehículos. Por lo tanto, la capa más externa que contiene uno o más de los agentes antiinflamatorios y agentes antitrombogénicos puede tratar la inflamación. La capa intermedia que contiene el agente antiproliferativo libera los dos o más nanovehículos después de que se liberan los dos o más nanovehículos de la capa más externa. Por lo tanto, la capa intermedia puede abordar la fase proliferativa del ciclo de la célula de inflamación en el sitio objetivo. Por su parte, la capa más interna libera los dos o más nanovehículos después de que se liberen los dos o más nanovehículos de la capa intermedia. Por lo tanto, la capa más interna que contiene el agente pro-curación puede ser útil para promover la formación de la matriz extracelular en el sitio objetivo abordando de ese modo la fase de regeneración del ciclo celular de inflamación. De este modo, el dispositivo médico insertable administrador de fármaco puede diseñarse para abordar las diversas fases del ciclo de inflamación celular en el sitio objetivo.

Hablando en general, en una forma de realización que no pertenece a la invención, se describe un método para tratar una afección médica asociada con un lumen corporal. La afección médica puede ser una de reestenosis, lumen corporal bloqueado, aterosclerosis, infarto de miocardio y acumulación de placa en el lumen corporal. El lumen corporal puede ser, por ejemplo, un vaso sanguíneo, una uretra, un esófago, un uréter y un conducto biliar. El método incluye administrar dos o más nanovehículos a un sitio objetivo en el vaso sanguíneo utilizando un dispositivo médico insertable administrador de fármaco que tiene una superficie externa recubierta con dos o más nanovehículos.

El método incluye además posicionar el dispositivo médico insertable que libera el fármaco en un sitio objetivo en el vaso sanguíneo. A continuación, el dispositivo médico insertable administrador de fármaco se expande o infla. En respuesta a la expansión o inflado del dispositivo médico insertable administrador de fármaco, la superficie externa del dispositivo médico insertable administrador de fármaco entra en contacto con el sitio objetivo y los dos o más nanovehículos se liberan de la superficie externa. Los dos o más nanovehículos liberados de esta forma penetran a continuación en una o más de las dos o más capas del vaso sanguíneo dependiendo de los respectivos diámetros promedio asociados con los dos o más nanovehículos.

Un nanovehículo de los dos o más nanovehículos incluye un fármaco rodeado por un medio de encapsulación. El medio de encapsulación incluye uno o más de un agente biológico, un excipiente sanguíneo y un fosfolípido. De acuerdo con diversas formas de realización, el fármaco puede incluir nanocristales del fármaco. Por su parte, el agente biológico, el fosfolípido y el excipiente sanguíneo pueden incluir nanopartículas del agente biológico, el fosfolípido y el excipiente sanguíneo, respectivamente. Los nanocristales del fármaco, las nanopartículas del agente biológico, las nanopartículas del fosfolípido y las nanopartículas del excipiente sanguíneo se pueden obtener por métodos convencionales. Alternativamente, también se pueden usar los nanocristales del fármaco, las nanopartículas del agente biológico, las nanopartículas del fosfolípido y las nanopartículas del excipiente sanguíneo disponible en el mercado. Por ejemplo, uno o más de los nanocristales del fármaco, las nanopartículas del agente biológico, las nanopartículas del fosfolípido y las nanopartículas del excipiente sanguíneo se pueden obtener utilizando uno o más de, pero no se limitan 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.

Se obtiene un nanovehículo encapsulando los nanocristales del fármaco mediante las nanopartículas de uno o más del agente biológico, el fosfolípido y el excipiente sanguíneo utilizando métodos conocidos en la técnica. El nanovehículo obtenido de esta forma puede tener un diámetro promedio que varía de 1 nm a 5000 nm.

En una forma de realización, un primer conjunto de los nanocristales del fármaco con un diámetro promedio de 1200 nm, un segundo conjunto de los nanocristales del fármaco con un diámetro promedio de 700 nm y un tercer conjunto de los nanocristales del fármaco con un diámetro promedio de 200 nm se obtiene

utilizando uno o más métodos conocidos en la técnica. Además, un primer conjunto de las nanopartículas del agente biológico con un diámetro promedio de 1200 nm, el segundo conjunto de las nanopartículas del agente biológico con un diámetro promedio de 700 nm y el tercer conjunto de las nanopartículas del agente biológico con un diámetro promedio de 200 nm se obtienen utilizando uno o más métodos conocidos en la técnica.

A continuación, se obtiene una solución del primer conjunto de los nanocrisales del fármaco, una solución del segundo conjunto de los nanocrisales del fármaco y una solución del tercer conjunto de los nanocrisales del fármaco utilizando un solvente adecuado. De forma similar, se obtiene una solución del primer conjunto de las nanopartículas del agente biológico, una solución del segundo conjunto de las nanopartículas del agente biológico y una solución del tercer conjunto de las nanopartículas del agente biológico utilizando un disolvente adecuado.

Posteriormente, la solución del primer conjunto de los nanocrisales del fármaco y la solución del primer conjunto de las nanopartículas del agente biológico se someten a un proceso de encapsulación para obtener un primer conjunto de los nanovehículos con un primer diámetro promedio. De forma similar, la solución del segundo conjunto de los nanocrisales del fármaco y la solución del segundo conjunto de las nanopartículas del agente biológico se someten a un proceso de encapsulación para obtener un segundo conjunto de los nanovehículos con un segundo promedio diámetro. Por su parte, la solución del tercer conjunto de los nanocrisales del fármaco y la solución del tercer conjunto de las nanopartículas del agente biológico se someten a un proceso de encapsulación para obtener un tercer conjunto de los nanovehículos con un tercer promedio diámetro.

El primer conjunto de los nanovehículos, el segundo conjunto de los nanovehículos y el tercer conjunto de los nanovehículos obtenidos de esta forma se recubren a continuación como una o más capas en una superficie externa del dispositivo médico insertable administrador de fármaco utilizando los métodos conocidos en la técnica.

En una forma de realización ejemplar, se puede obtener una solución del primer conjunto de los nanovehículos, una solución del segundo conjunto de los nanovehículos y el tercer conjunto de los nanovehículos utilizando un disolvente adecuado. A continuación, la solución del primer conjunto de los nanovehículos, la solución del segundo conjunto de los nanovehículos y la solución del tercer conjunto de los nanovehículos se pueden recubrir en la superficie externa del dispositivo médico insertable que administra el fármaco utilizando una máquina de recubrimiento conocida en la técnica.

La máquina de recubrimiento puede tener un mandril giratorio. El dispositivo médico insertable administrador de fármaco puede montarse en el mandril giratorio y hacerse girar junto con el mandril giratorio. La superficie exterior del dispositivo médico insertable administrador de fármaco puede exponerse a la boquilla de atomización. A continuación, una o más de la solución del primer conjunto de los nanovehículos, la solución del segundo conjunto de los nanovehículos y la solución del tercer conjunto de los nanovehículos se pueden pulverizar sobre la superficie exterior para obtener el dispositivo médico insertable que administra el fármaco recubierto con uno o más del primer conjunto de los nanovehículos, el segundo conjunto de los nanovehículos y el tercer conjunto de los nanovehículos.

La máquina de recubrimiento puede tener uno o más depósitos para almacenar la solución del primer conjunto de los nanovehículos, la solución del segundo conjunto de los nanovehículos y la solución del tercer conjunto de los nanovehículos. Por ejemplo, la solución del primer conjunto de los nanovehículos, la solución del segundo conjunto de los nanovehículos y la solución del tercer conjunto de los nanovehículos se pueden almacenar en tres depósitos diferentes. Alternativamente, la solución del primer conjunto de los nanovehículos, la solución del segundo conjunto de los nanovehículos y la solución del tercer conjunto de los nanovehículos se pueden almacenar como una mezcla en un solo depósito. El uno o más depósitos pueden suministrar una o más de la solución del primer conjunto de los nanovehículos, la solución del segundo conjunto de los nanovehículos y la solución del tercer conjunto de los nanovehículos a una boquilla de atomización. La boquilla de atomización se puede utilizar para pulverizar la solución del primer conjunto de los nanovehículos, la solución del segundo conjunto de los nanovehículos y la solución del tercer conjunto de los nanovehículos en la superficie del dispositivo médico insertable administrador de fármaco.

En otra forma de realización, los dos o más nanovehículos están recubiertos como dos capas en la superficie externa del dispositivo médico insertable que administra el fármaco. El dispositivo médico insertable que administra fármaco se prepara pulverizando, por ejemplo, la solución del tercer conjunto de los nanovehículos en la superficie externa. Posteriormente, el dispositivo médico insertable administrador de fármaco puede secarse. Posteriormente, una o más de la solución del segundo conjunto de los nanovehículos y la solución del primer conjunto de los nanovehículos se pueden pulverizar sobre la superficie externa. Posteriormente, el dispositivo médico insertable administrador de fármaco puede secarse. Por lo tanto, se puede obtener el dispositivo médico insertable que administra el fármaco con dos capas de los dos o más nanovehículos.

A continuación, el dispositivo médico insertable administrador de fármaco recubierto con dos o más nanovehículos se inserta en el vaso sanguíneo utilizando un conjunto de catéter. El conjunto de catéter puede incluir un cable de guía, un catéter, un balón, un stent montado en el balón y un mecanismo de inflado para inflar el balón. El cable de guía avanza en el vaso sanguíneo para pasar una pequeña distancia más allá del sitio objetivo. El catéter con el stent y el balón montado en un extremo distal del catéter se hace avanzar a continuación sobre el cable de guía de tal manera que el stent montado en el balón se coloca en el sitio objetivo. Una vez que el stent montado en el balón alcanza el sitio objetivo en el vaso sanguíneo, el balón se infla utilizando el mecanismo de inflado. Después del inflado del balón, el stent montado en el balón también se expande y una superficie exterior del stent y una parte del balón expuesto a través del stent entran en contacto con una pared del vaso sanguíneo en el sitio objetivo. Cuando el balón entra en contacto con el sitio objetivo, los dos o más nanovehículos recubiertos en el balón se liberan desde el balón y se administran en el sitio objetivo. A continuación, el balón se desinfla y se retira del vaso sanguíneo, dejando el stent en el sitio objetivo. El stent en el sitio objetivo puede liberar los dos o más nanovehículos en el sitio objetivo en el vaso sanguíneo durante un tiempo prolongado. Los dos o más nanovehículos liberados de esta forma penetran a continuación en una o más de las dos o más capas del vaso sanguíneo dependiendo de sus respectivos diámetros promedio asociados.

En algunos casos, el dispositivo médico puede incluir un stent montado en un balón. El stent montado en el balón puede exponerse a la boquilla de atomización y puede pulverizarse con la solución de los dos o más nanovehículos. Por lo tanto, una o más partes del balón que no están cubiertas por el stent (una o más partes del balón expuestas a través de los puntales del stent) también están recubiertas con los dos o más nanovehículos. La una o más partes del balón que están recubiertas con los dos o más nanovehículos proporciona la liberación rápida de los dos o más nanovehículos desde el dispositivo médico insertable que administra el fármaco al sitio objetivo. Por su parte, los dos o más nanovehículos que están recubiertos en la superficie externa del stent proporcionan la liberación retardada de los dos o más nanovehículos desde la superficie externa del dispositivo médico insertable que administra el fármaco al sitio objetivo.

Ejemplo 1

El fosfolípido de soja se obtuvo de Lioyd GmbH, Lote N°: 776114-1/906. 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. Amazonia Croco® (sistema de stent coronario de cobalto L-605 de cromo montado en un balón de angioplastia ultrafino, en lo sucesivo "sistema de stent") se obtuvo de Minvasys, París, Francia. Se añadió fosfolípido de soja (20 mg p/p) a agua desionizada (10 ml) seguido de Tween 80 (5 mg) para obtener una solución acuosa de fosfolípido de soja. La solución acuosa de fosfolípido de soja (10 ml) se sometió a una homogeneización a alta velocidad a 15000-20000 rpm durante 20 a 25 minutos en un baño de agua helada para obtener la Solución A1. La Solución A1 así obtenida 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. El diámetro promedio de las nanopartículas del fosfolípido de soja fue de 475.79 nm.

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 así obtenida contenía nanocristales de sirolimus. La solución A2 se analizó posteriormente para detectar el tamaño de partícula utilizando el detector de tamaño Malvern ZS90 (Malvern, Reino Unido).

La solución A1 se añadió gradualmente (gota a gota) a la Solución A2 y se sometió a una homogeneización a alta velocidad a 15000-20000 rpm durante 20 minutos para obtener 20 ml de Solución A3. La solución A3 se homogeneizó de nuevo durante 10 minutos. La solución A3 se removió a continuación con un agitador magnético (calentador de placa caliente 2MLH con agitador, Accumax, INDIA) durante 20 minutos. La solución A3 así obtenida contenía nanovehículos (nanocristales de sirolimus rodeados 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. El tamaño medio de partícula se encontró que era de 410 nm.

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 stent.

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

Ejemplo 2

Detección del contenido de fármaco del sistema de stent:

La cantidad de sirolimus cargada en el sistema de stent recubierto se calculó utilizando análisis por HPLC. Los parámetros de operación de HPLC se seleccionaron como: Velocidad de flujo ajustada a 1.2 ml/min. (± 0.01), la λ Máxima se ajustó a 278 nm (± 1 nm), la temperatura de la columna se ajustó a 60 °C (± 2 °C), la sensibilidad del detector se ajustó a 0.02 AUFS y el tiempo de análisis se configuró para 20 minutos.

El sistema HPLC [bomba LC-10ATVP (SHIMADZU, JAPÓN)] conectado con el detector UV-VIS [SPD-10AVP (SHIMADZU, JAPÓN)] y el integrador Rheodyne [Analytical Technologies, Analytical 2010] se utilizó para el análisis de HPLC. La Columna C₁₈ [RP₁₈ Longitud 4.6 mm x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m] se unió con horno de columna [PCI] para el calentamiento. Se utilizaron 25 μ l de microjeringa Hamilton para inyectar las muestras. Las muestras se filtraron a través del filtro Millipore PTFE de jeringa de 0.45 micras antes del análisis para evitar cualquier material particulado. Se utilizaron matraces volumétricos de clase A precalibrados. La cristalería de color ámbar fue utilizada para proteger contra la luz. Todos los solventes y reactivos de Renchem utilizados en el análisis fueron de grado HPLC. El sirolimus se utilizó tal como se recibió de Fujian Chemicals, China con una pureza superior al 99.5%.

La fase móvil incluyó Acetonitrilo: metanol: agua en una relación de concentración de 45:40:15. La fase móvil se desgasificó posteriormente en un limpiador ultrasónico durante 10 minutos.

Se introdujo sirolimus (0.5 mg) en un matraz de medición estándar (SMF) de 10 ml limpio y seco. El SMF se llenó hasta la marca con la fase móvil y se agitó durante 5 a 10 minutos. A continuación, se mantuvo el SMF en un limpiador ultrasónico y se desgasificó durante 10 minutos. A continuación, la solución se filtró a través de un filtro de jeringa de 0.45 micras para obtener la solución estándar con "Concentración estándar" de 50 μ g/ml.

Utilizando la microjeringa, se inyectaron 20 μ l de la solución estándar en el inyector de HPLC y se obtuvo un cromatograma para la solución estándar. La FIG. 3 ilustra un cromatograma para la solución estándar. Posteriormente, se calculó el área del pico para la solución estándar ("Área estándar"). El tiempo de retención para la solución estándar fue de 3.732 minutos y el "Área estándar" correspondiente al pico para la solución estándar resultó ser de 3196.970 mV*Seg.

Para la cuantificación del contenido de fármaco cargado en el sistema de stent, la solución de muestra se preparó insertando el sistema de stent recubierto en 10 ml de SMF lleno de metanol (10 ml). A continuación, se mantuvo el SMF en un baño ultrasónico durante 10 minutos para permitir que el sirolimus presente en el sistema de stent recubierto se disolviera por completo en el metanol. Por lo tanto, se obtuvo la solución de muestra.

Utilizando la microjeringa, se inyectaron 20 μ l de la solución de muestra en el inyector de HPLC y se obtuvo un cromatograma para la solución de muestra. La FIG. 4 ilustra un cromatograma para la solución de muestra. Posteriormente, se calculó el área del pico para la solución de muestra ("Área de muestra"). El tiempo de retención para la solución de muestra fue de 3.470 minutos y el "Área de muestra" correspondiente al pico para la solución de muestra fue de 683.235 mV * Seg.

Posteriormente, se calculó la cantidad de sirolimus presente en el sistema de stent recubierto utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Cantidad de fármaco} = (\text{área de muestra}/\text{área estándar}) * (\text{concentración estándar}/\text{concentración de muestra})$$

Por lo tanto, Cantidad de fármaco = (683.235/3196.970) * (50/(1/10)) = 106.82 μ g

Por lo tanto, se encontró que la cantidad de fármaco cargado en el sistema de stent recubierto era de 106.85 μ g.

Ejemplo 3

Eficiencia de encapsulación (EE):

5 Se tomó 1 ml de la solución acuosa de nanovehículos (Ejemplo 1) en 10 ml de SMF. El volumen se ajustó a 10 ml. Se inyectaron 20 µl de la solución acuosa de nanovehículos en el inyector de HPLC y se obtuvo un cromatograma para la solución acuosa de nanovehículos. La FIG. 5 ilustra un cromatograma para la solución acuosa de nanovehículos. Se descubrió que el tiempo de retención para la solución acuosa de nanovehículos era 4.308 minutos y el "Área para la solución acuosa de nanovehículos" correspondiente al
10 pico para la solución acuosa de nanovehículos era de 280.555. La cantidad de fármaco libre se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\text{Cantidad de fármaco libre} = (\text{área para solución acuosa de nanovehículos} / \text{área estándar}) * (\text{concentración estándar} / \text{concentración de solución acuosa de nanovehículos})$$

15 Por lo tanto, la Cantidad de fármaco libre (Sirolimus) = $(280.555/3196.970) * (50/(1/10)) = 43.52$. Por lo tanto, la cantidad de fármaco libre en 1 ml de la solución acuosa de nanovehículos fue de 43.87 µg. Por lo tanto, la cantidad de fármaco libre presente en 20 ml sería de 877,4 µg. Posteriormente, se calculó el % de eficacia de encapsulación utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ EE} = (\text{Peso inicial del fármaco (mg)} - \text{Cantidad de fármaco libre (mg)}) * 100 / (\text{Peso inicial del fármaco (mg)})$$

$$\% \text{ EE} = (20 - 0.8774) * 100 / 20 = 95.61\%$$

25 Por lo tanto, se encontró que el % de eficacia de encapsulación era del 95.61%.

Ejemplo 4

30 La liberación de sirolimus del sistema de stent recubierto se estudió in vitro mediante la utilización de tampón fosfato salino (PBS) con un pH de 6.4. La solución de PBS se preparó disolviendo 1.79 g de hidrógeno ortofosfato disódico, 1.36 g de hidrógeno ortofosfato de potasio y 7.02 g de cloruro de sodio en 1000 ml de agua de grado HPLC. La solución se mantuvo en un limpiador ultrasónico durante 10 minutos para su disolución.

35 Se llenaron tres viales cilíndricos de 1.5 ml cada uno con PBS recién preparado. Los tres viales se designaron como, 15 segundos, 60 segundos y Día 1. El vial de 15 segundos, el vial de 60 segundos y el vial del Día 1 se mantuvieron en incubadora a 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) durante 60 minutos.

40 El sistema de stent recubierto se profundizó en el vial de 15 segundos y se movió hacia arriba y hacia abajo durante 15 segundos. A continuación, el sistema de stent recubierto se transfirió al vial de 60 segundos y se infló en él. El stent inflado se mantuvo en el vial de 60 segundos durante 60 segundos y a continuación se retiró del vial de 60 segundos. Posteriormente, el sistema enviado recubierto se introdujo luego en el vial del Día 1 y se colocó en una incubadora durante 24 horas.

45 La solución de PBS del vial de 15 segundos, el vial de 60 segundos y los viales del Día 1 se transfirieron a un embudo de separación diferente. Se añadió una cantidad igual de metanol (5 ml) a los tres embudos de separación seguido de la adición de diclorometano (10 ml). Los tres embudos de separación se agitaron bien durante 10 minutos y a continuación se dejaron reposar. A continuación, la fase orgánica que contenía metanol, diclorometano y sirolimus se separó y se sometió a análisis por HPLC. De forma similar, el conjunto de stent recubierto se analizó durante el Día 2 al Día 39 manteniendo el conjunto enviado recubierto durante 24 horas cada día en un vial marcado de forma correspondiente bajo incubación. Se determinó la cantidad de sirolimus presente en cada vial y se calculó el porcentaje de liberación in vitro de sirolimus para el Día 1 al Día 39. La FIG. 6 ilustra el porcentaje de liberación de sirolimus del sistema de stent recubierto para el
50 Día 1 al Día 39. El vial de 15 segundos representó el fármaco perdido en tránsito durante el proceso de angioplastia. El vial de 60 segundos representó la liberación del estallido en el Día 1, mientras que el vial del Día 2 al vial del Día 39 representó la liberación programada de sirolimus del ensamblaje del stent recubierto. Se llegó a la conclusión de que para el final del día 39, aproximadamente el 80% de sirolimus se había liberado del conjunto de stent recubierto.

Ejemplo 5

65 Se seleccionaron cuatro animales. Cada animal de los cuatro animales fue implantado con tres stents. Los tres stents incluyeron los sistemas de stent (dos) y un sistema de stent sin sirolimus. Los resultados de QCA de la implantación y el seguimiento se analizaron para obtener los diámetros lumbales promedio de los segmentos con stent antes de la implantación, después de la implantación y a los 28 días de seguimiento. Los resultados del QCA se usaron para calcular la relación stent/arteria, la ganancia aguda, el retroceso

porcentual y la pérdida tardía. La pérdida tardía en el caso del sistema de stent sin sirolimus (BMS) generalmente es de aproximadamente 1 mm a 1.5 mm, mientras que la pérdida tardía en el caso de los sistemas de stent se encontró que era de 0.45 mm (± 0.23 mm). No se informó sobre muerte relacionada con los sistemas de stent. Además, tampoco se informó sobre trombosis o reestenosis asociada con los sistemas de stent en ninguno de los cuatro animales. Por lo tanto, se concluyó que los sistemas de stent son eficaces y seguros en comparación con el sistema de stent sin sirolimus o los BMS. En el mismo estudio, los experimentos de 28 días mostraron un grosor neointimo promedio de aproximadamente 150 (± 15) micras en el DES y de 185 (± 50) micras en los stents recubiertos con excipientes. El análisis cualitativo mostró la curación completa de la neointima en todos los stents recubiertos con sirolimus.

Diversas formas de realización de la invención proporcionan un dispositivo médico insertable que administra fármaco recubierto con diferentes nanovehículos de tamaño medio de uno o más fármacos para la administración eficaz del uno o más fármacos a través de varias capas de un vaso sanguíneo. La invención también proporciona un dispositivo médico insertable administrador de fármaco que muestra una biodisponibilidad y una biocompatibilidad mejoradas del uno o más fármacos, lo que a su vez da como resultado una pequeña dosis de carga del uno o más fármacos en el dispositivo médico insertable que libera el fármaco. El dispositivo médico insertable suministrador de fármaco de acuerdo con la invención está asociado con casos reducidos de reestenosis de borde, reestenosis focal, reestenosis total, formación sub-aguda de trombos, formación tardía de trombos, curación retrasada de lesiones y curación inadecuada de lesiones asociadas de otra manera con los DES actuales.

Reivindicaciones

- 5 1. Un dispositivo médico insertable de administración de fármaco para tratar un estado médico asociado con un lumen corporal, en que el lumen corporal comprende una pluralidad de capas, en que el dispositivo médico insertable administrador de fármacos comprende:
- 10 una superficie exterior recubierta con una pluralidad de nanovehículos que tiene una pluralidad de diámetros promedio, en que un nanovehículo de la pluralidad de nanovehículos comprende un fármaco rodeado por un medio de encapsulación, en que el medio de encapsulación comprende un fosfolípido, en que el nanovehículo tiene un diámetro promedio adecuado para penetrar al menos una capa de la pluralidad de capas, en que la pluralidad de diámetros promedio oscila entre 1 y 5000 nm y en que una superficie del nanovehículo está desprovista del fármaco.
- 15 en que el fármaco se selecciona de un grupo que comprende sirolimus, tacrolimus, everolimus, etilrapamicina, zotarolimus, umirolimus y paclitaxel.
- 20 2. El dispositivo médico insertable administrador de fármacos de la reivindicación 1, en que el lumen corporal comprende dos o más capas, en que la pluralidad de nanovehículos comprende dos o más nanovehículos que tienen dos o más diámetros promedio cada uno de ellos adecuado para penetrar una o más capas de dos o más capas del lumen corporal basándose en su diámetro promedio.
- 25 3. El dispositivo médico insertable de administración de fármaco de la reivindicación 1, en que la pluralidad de nanovehículos se libera desde la superficie externa y al menos un nanovehículo de la pluralidad de nanovehículos penetra en la al menos una capa de la pluralidad de capas cuando el dispositivo médico insertable administrador de fármacos se encuentra cerca del sitio objetivo en el lumen corporal.
- 30 4. El dispositivo médico insertable de administración de fármaco de la reivindicación 1 o 2, en el que la pluralidad de capas del lumen corporal comprende una capa íntima, una capa media y una capa de adventicia.
- 35 5. El dispositivo médico insertable de administración de fármaco de la reivindicación 1, en que la pluralidad de nanovehículos comprende:
- 40 un primer conjunto de los nanovehículos con un primer diámetro promedio adecuado para penetrar en la capa íntima del lumen corporal, en que el primer conjunto de los nanovehículos penetra en la capa íntima cuando el dispositivo médico insertable que administra el fármaco se encuentra cerca del sitio objetivo en el lumen corporal;
- 45 un segundo conjunto de los nanovehículos con un segundo diámetro promedio adecuado para penetrar en la capa media del lumen corporal, en que el segundo conjunto de los nanovehículos penetra en la capa media y en la capa íntima a través de la capa íntima y un vasa vasorum asociado con la capa media cuando el dispositivo médico insertable que administra el fármaco se encuentra cerca del sitio objetivo en el lumen corporal; y
- 50 un tercer conjunto de los nanovehículos con un tercer diámetro promedio adecuado para penetrar en la capa adventicia del lumen corporal, en que el tercer conjunto de los nanovehículos penetra en la capa adventicia, la capa íntima y la capa media a través de la capa íntima y el vasa vasorum asociado con la capa media y el vasa vasorum asociado con la capa adventicia cuando el dispositivo médico insertable administrador de fármaco se encuentra cerca del sitio objetivo en el lumen corporal, en que al menos un nanovehículo del tercer conjunto de los nanovehículos se acumula en la capa adventicia y el fármaco se libera desde el tercer conjunto de los nanovehículos durante un tiempo.
- 55 6. El dispositivo médico insertable de administración de fármaco de la reivindicación 4, en que el primer diámetro promedio varía de 800 nm a 1500 nm, el segundo diámetro promedio varía de 300 nm a 800 nm, y el tercer diámetro promedio varía de 10 nm a 300 nm.
- 60 7. El dispositivo médico insertable de administración de fármaco de la reivindicación 1, en que el dispositivo médico insertable que administra el fármaco es uno de un stent, un balón, un stent montado en un balón y un catéter de balón.
- 65 8. El dispositivo médico insertable de administración de fármaco de la reivindicación 6, en que el dispositivo médico insertable administrador de fármaco es el stent montado en el balón, en el que al menos una parte del globo se extiende más allá de un extremo proximal del stent y al menos una parte del balón que se extiende más allá de un extremo distal del stent están recubiertas con la pluralidad de nanovehículos.

- 5 **9.** El dispositivo médico insertable de administración de fármacos de la reivindicación 6, en que el stent y el balón están recubiertos con al menos dos capas de la pluralidad de nanovehículos, en que una capa externa de las al menos dos capas que corresponden al balón y al stent comprende al menos un nanovehículo con un tercer diámetro promedio para proporcionar la liberación por estallido del al menos un nano-vehículo con el tercer diámetro promedio cuando el balón se infla al aproximarse al sitio objetivo en el lumen corporal.
- 10 **10.** El dispositivo médico insertable de administración de fármacos de la reivindicación 8, en que la capa externa de las al menos dos capas correspondientes al stent comprende al menos un nanovehículo con el tercer diámetro promedio y una capa interna de al menos dos capas correspondientes al stent comprende al menos un nanovehículo con un segundo diámetro promedio y al menos un nanovehículo con un primer diámetro promedio, en que la capa externa correspondiente al stent y al balón proporciona una liberación por estallido del al menos un nanovehículo con el tercer diámetro promedio de la superficie exterior del stent, y en el que al menos un nanovehículo con el segundo diámetro promedio y al menos un nanovehículo con el primer diámetro promedio penetran al menos una capa de la pluralidad de capas al entrar en proximidad con el sitio objetivo en el lumen corporal durante un tiempo.
- 15 **11.** El dispositivo médico insertable de administración de fármaco de la reivindicación 8, en que el dispositivo médico insertable administrador de fármaco está recubierto con al menos dos capas de la pluralidad de nanovehículos, en que la capa externa de las al menos dos capas comprende al menos un fármaco diferente de al menos un fármaco comprendido en la capa interna de las al menos dos capas.
- 20 **12.** El dispositivo médico insertable de administración de fármaco de la reivindicación 4, en que el primer conjunto de los nanovehículos, el segundo conjunto de los nanovehículos y el tercer conjunto de los nanovehículos comprenden diferentes fármacos.
- 25 **13.** El dispositivo médico insertable de administración de fármaco de la reivindicación 4, en que el primer conjunto de nanovehículos comprende un fármaco seleccionado de un grupo que comprende un agente antiinflamatorio y un agente antitrombogénico y el segundo conjunto de nanovehículos comprende un agente antiproliferativo.
- 30 **14.** El dispositivo médico insertable de administración de fármaco de la reivindicación 4, en que el primer conjunto de nanovehículos comprende un fármaco antiproliferativo, el segundo conjunto de nanovehículos comprende un fármaco seleccionado de un grupo que comprende un agente antitrombótico y un agente antiinflamatorio. y el tercer conjunto de los nanovehículos comprende un promotor de curación.
- 35 **15.** El dispositivo médico insertable de administración de fármaco de la reivindicación 1, en que el lumen corporal comprende un vaso sanguíneo y el vaso sanguíneo se selecciona preferentemente de un grupo que comprende arteria coronaria, arterias periféricas, arteria carótida, arteria ilíaca, arterias por debajo de la rodilla y venas.
- 40 **16.** El dispositivo médico insertable de administración de fármaco de la reivindicación 1, en que el fosfolípido se selecciona de un grupo que comprende fosfatidilcolinas (lecitinas), fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, ácido fosfatídico, cardiolipina y fosfatidiletanolamina.
- 45

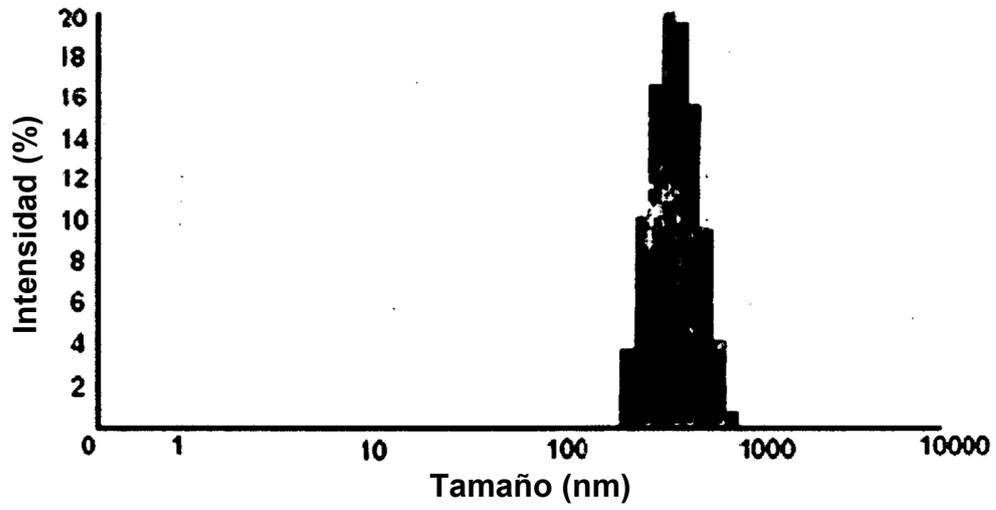


FIG. 1

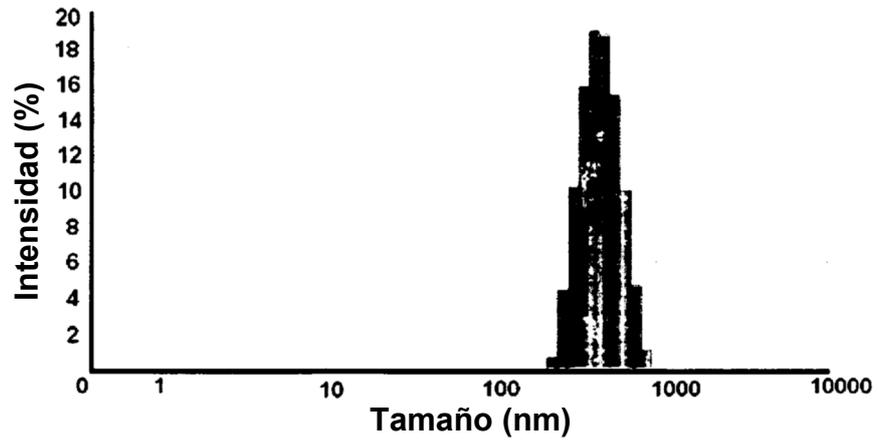


FIG. 2

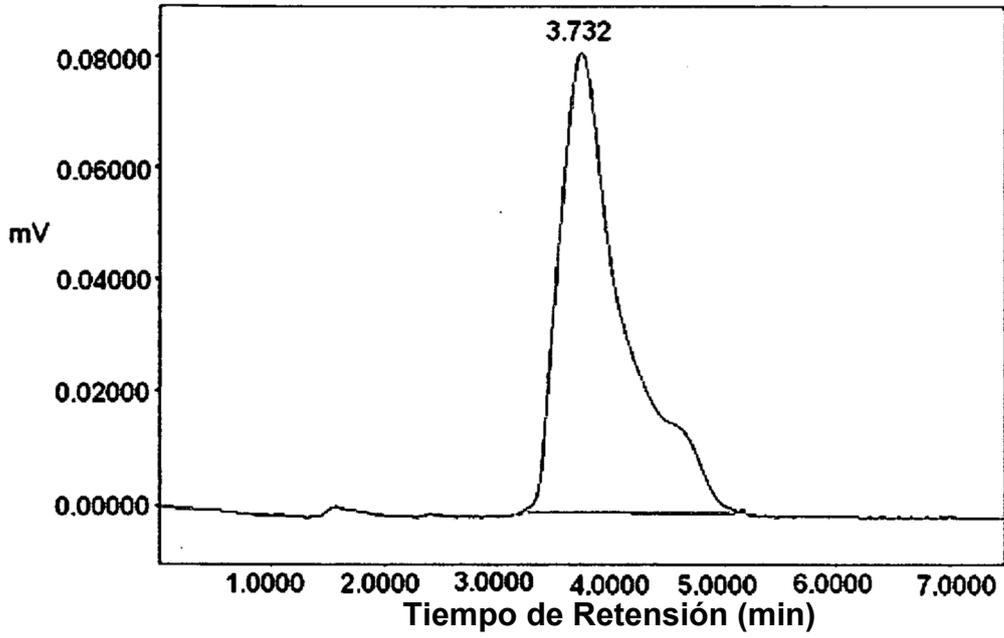


FIG. 3

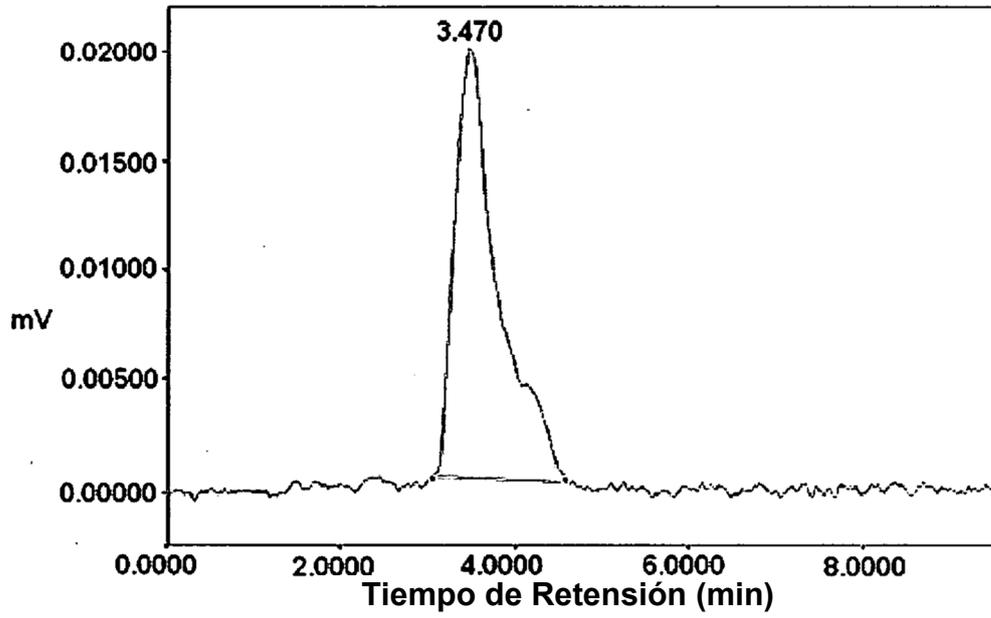


FIG. 4

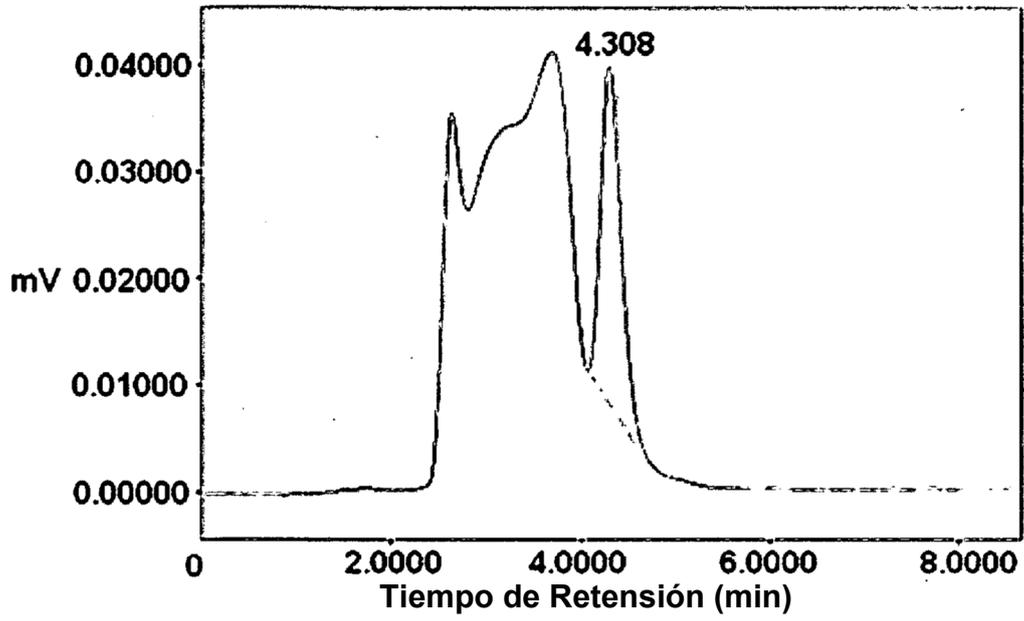


FIG. 5

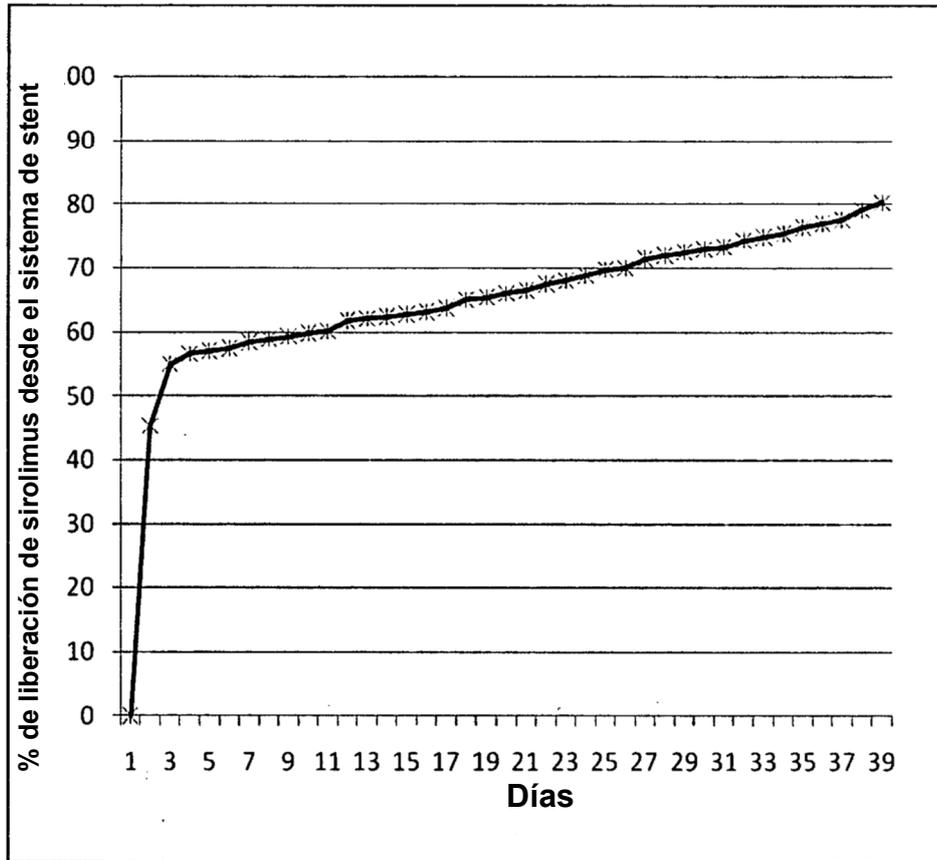


FIG. 6