



# OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 819 204

51 Int. Cl.:

A61K 38/38 (2006.01) A61K 9/51 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01) A61M 25/00 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/64 (2007.01) A61K 47/69 (2007.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

**T3** 

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 27.04.2012 PCT/US2012/035626

(87) Fecha y número de publicación internacional: 01.11.2012 WO12149451

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 27.04.2012 E 12777153 (3)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 29.07.2020 EP 2701731

(54) Título: Administración intravascular de composiciones de nanopartículas y usos de las mismas

(30) Prioridad:

28.04.2011 US 201161518084 P 09.11.2011 US 201161557851 P

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 15.04.2021

(73) Titular/es:

ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (50.0%) 86 Morris Avenue Summit, NJ 07901, US y MERCATOR MEDSYSTEMS, INC. (50.0%)

(72) Inventor/es:

SEWARD, KIRK y DESAI, NEIL, P.

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

#### **DESCRIPCIÓN**

Administración intravascular de composiciones de nanopartículas y usos de las mismas

## 5 CAMPO TÉCNICO

La presente descripción se refiere a procedimientos de administración y uso de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina inyectando directamente la composición de nanopartículas en la pared del vaso sanguíneo o el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo.

## **ANTECEDENTES**

10

La enfermedad de las arterias coronarias es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Si bien la cirugía de baipás de las arterias coronarias es un tratamiento efectivo para las arterias estenosadas como resultado de la aterosclerosis y otras causas, es un procedimiento altamente invasivo y requiere un tiempo considerable de hospitalización y recuperación. La angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA - Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty), comúnmente conocida como angioplastia con balón, es menos invasiva, menos traumática y significativamente menos costosa que la cirugía de baipás. La efectividad de la angioplastia con balón ha mejorado significativamente con la introducción de la colocación de stent que implica la colocación de una estructura de andamio dentro de la arteria que ha sido tratada mediante angioplastia con balón. El stent inhibe el cierre brusco de la arteria y tiene algún beneficio en la reducción de la reestenosis posterior resultante de la hiperplasia. A pesar de tal mejora, los pacientes que se han sometido a procedimientos de angioplastia con la posterior colocación de un stent todavía sufren una alta incidencia de reestenosis resultante de la hiperplasia. La implantación de stents recubiertos con fármacos antiproliferativos puede reducir significativamente la aparición de hiperplasia.

Se han desarrollado composiciones de nanopartículas a base de albúmina como un sistema de administración de fármacos para administrar fármacos sustancialmente insolubles en agua tales como taxanos. Ver, por ejemplo, Pat. EE. UU. Nos. 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868, y 6.537.579, 7.820.788, y 7.923.536. En general, se cree que la nanopartícula a base de albúmina, como Abraxane®, cuando se introduce en el torrente sanguíneo, se disolvería en complejos de albúmina-fármaco. Dichos complejos utilizan las propiedades naturales de la proteína albúmina para transportar y administrar fármacos sustancialmente insolubles en agua al sitio de la enfermedad, como los sitios con tumor. Además, la tecnología de nanopartículas a base de albúmina ofrece la capacidad de mejorar la solubilidad de un fármaco al evitar la necesidad de productos químicos tóxicos, como disolventes, en el procedimiento de administración, mejorando así potencialmente la seguridad mediante la eliminación de los efectos secundarios relacionados con los disolventes.

El documento US 2010/166869 A1 se refiere a procedimientos y composiciones para tratar, estabilizar, impedir y/o retrasar la hipertensión pulmonar utilizando nanopartículas que comprenden un taxano o un derivado del mismo y/o nanopartículas que comprenden rapamicina o un derivado de la misma.

El documento CN 101 730 526 A se refiere a procedimientos para tratar, estabilizar, impedir y/o retrasar el cáncer mediante la administración de nanopartículas que comprenden rapamicina o un derivado de la misma.

El documento WO 2008/060651 A2 se refiere a procedimientos para predecir o determinar la respuesta de un tumor de mamífero a un agente quimioterapéutico y para tratar un tumor de mamífero que comprende detectar y cuantificar la proteína SPARC o ARN en una muestra aislada del mamífero.

El documento EP 2 108 390 A2 se refiere a la administración local y/o regional de agentes terapéuticos y/o combinaciones de agentes terapéuticos, y más particularmente a los dispositivos médicos intraluminales para la 50 administración local y/o regional de agentes terapéuticos y/o combinaciones de agentes terapéuticos para la prevención y el tratamiento de enfermedades vasculares.

Rajathurai y col., Journal of the American Heart Association, 2010, 3(2), pp. 157-165 investigaron los efectos a corto y largo plazo de la aplicación periadventicial de una formulación de liberación prolongada de rapamicina en injertos de vena de cerdo con dimensiones y cinéticas similares a los injertos de baipás de vena safena humana.

#### **BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

La presente invención proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y 60 albúmina para su uso en un procedimiento para inhibir la remodelación negativa o inhibir la fibrosis vascular en un

## ES 2 819 204 T3

vaso sanguíneo en un individuo que lo necesite, donde el procedimiento comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de dicha composición.

En una realización, la fibrosis vascular es fibrosis vascular medial o fibrosis adventicial.

En una realización, el vaso sanguíneo es una arteria, preferiblemente donde la arteria es una arteria coronaria o una arteria periférica, más preferiblemente donde la arteria se selecciona de entre el grupo que consiste en arteria renal, arteria cerebral, arteria pulmonar y arteria en la pierna, o una vena.

10 En una realización, la composición de nanopartículas se inyecta en el tejido adventicial del vaso sanguíneo.

En una realización, la composición de nanopartículas se inyecta a una dosis de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg. En una realización más específica, la composición de nanopartículas se inyecta a una dosis de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 mg.

En una realización, el volumen de inyección de la composición de nanopartículas es de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 50 ml. En una realización más específica, el volumen de inyección de la composición de nanopartículas es de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 5 ml.

20 En una realización, la composición de nanopartículas se inyecta a través de un catéter con una aguja.

En una realización, la composición de nanopartículas se inyecta al menos una vez al año.

En una realización, la composición de nanopartículas se inyecta distal o proximal al sitio de la enfermedad. En otra 25 realización, la composición de nanopartículas se inyecta al menos aproximadamente a 2 cm del sitio de la enfermedad, o en o adyacente al sitio de la enfermedad.

En una realización, el individuo tiene cualquiera de: angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, enfermedad arterial periférica, claudicación o isquemia crónica de las extremidades.

En una realización, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm, o no mayor de aproximadamente 100 nm, o no menor de aproximadamente 70 nm.

En una realización, la rapamicina en las nanopartículas se recubre con albúmina.

35
En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.

5

30

En una realización, el procedimiento se lleva a cabo durante o después de un procedimiento de intervención vascular. En una realización específica, el procedimiento de intervención es angioplastia, colocación de stent o aterectomía.

En otro aspecto, la invención proporciona un catéter para su uso en un procedimiento para inhibir la remodelación negativa o inhibir la fibrosis vascular en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, donde el catéter comprende una aguja que contiene una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y albúmina, y donde el procedimiento comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de dicha composición.

En una realización, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm, o no mayor de aproximadamente 100 nm, o no menor de aproximadamente 70 nm.

50 En una realización, la rapamicina en las nanopartículas se recubre con albúmina.

En una realización, la aguja es desplegable.

La presente solicitud describe un procedimiento para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y un macrólido a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina. En algunas realizaciones, existe un procedimiento para inhibir la remodelación negativa en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad 60 efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina. En algunas

realizaciones, existe un procedimiento para inhibir la fibrosis vascular (tal como fibrosis medial o fibrosis adventicial) en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina. En algunos ejemplos, existe un procedimiento para reducir el índice de proliferación en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina. En algunos ejemplos, existe un procedimiento para promover la remodelación positiva en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina.

En algunas realizaciones, el vaso sanguíneo es una arteria, como una arteria coronaria o una arteria periférica. En algunas realizaciones, la arteria se selecciona de entre el grupo que consiste en arteria renal, arteria cerebral, arteria pulmonar y arteria en la pierna. En algunas realizaciones, el vaso sanguíneo es una vena.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en la pared del vaso sanguíneo. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en el tejido adventicial del vaso sanguíneo.

20 En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en una dosis de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, que incluye, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 mg. En algunas realizaciones, el volumen de inyección de la composición de nanopartículas es de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 50 ml, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 5 ml. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta a través de un catéter con una aguja, como una aguja desplegable. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta al menos una vez al año. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta solo una vez.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta distal al sitio de la enfermedad. En una realización, la composición de nanopartículas se inyecta proximal al sitio de la enfermedad. En algunas realizaciones, 30 la composición de nanopartículas se inyecta en el sitio de la enfermedad o adyacente al mismo. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta lejos del sitio de la enfermedad. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta al menos aproximadamente 2 cm (incluyendo, por ejemplo, al menos cualquiera de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cm) lejos del sitio de la enfermedad.

35 En alguna realización según cualquiera de las realizaciones anteriores, el individuo tiene cualquiera de: angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, enfermedad arterial periférica, claudicación o isquemia crónica de las extremidades. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones, el procedimiento se lleva a cabo durante un procedimiento de intervención vascular, que incluye, pero no se limita a, angioplastia (tal como angioplastia coronaria transluminal percutánea), colocación de stent o 40 aterectomía. En algunas realizaciones, el procedimiento se lleva a cabo después de un procedimiento de intervención vascular, que incluye, entre otros, angioplastia, colocación de stent o aterectomía.

En el contexto de la presente invención, el macrólido es rapamicina. En algunas realizaciones según cualquiera de las realizaciones anteriores, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm, tal como no mayor de aproximadamente 100 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 70 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden macrólido recubierto con albúmina.

También se describen kits para uso en cualquiera de los procedimientos descritos en esta invención. En otro aspecto, se proporciona un catéter con una aguja (tal como una aguja desplegable), donde la aguja contiene una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden rapamicina recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm, tal como no mayor de aproximadamente 100 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 70 nm.

Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada posterior y las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que una, algunas o todas las propiedades de las diversas realizaciones proporcionadas en esta invención pueden combinarse para formar otras realizaciones de la presente 60 invención, siempre que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones.

## **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La figura 1 proporciona imágenes del catéter de microinfusión utilizado para la inyección periadventicial de *Nab*-5 rapamicina en la arteria femoral. La figura 1A muestra un balón desinflado que envuelve la aguja. La figura 1B muestra un balón inflado con la aguja saliendo hacia afuera.

La figura 2 proporciona dos diagramas de flujo para el diseño del estudio que implica la inyección periadventicial de *Nab*-rapamicina en un modelo de lesión por angioplastia con balón en arteria femoral porcina. La figura 2A muestra un diagrama de flujo para estudios de farmacocinética. La figura 2B muestra un diagrama de flujo para estudios de 10 histopatología.

Las figuras 3A-F muestran una serie de angiogramas representativos para inyección periadventicial de *Nab-*rapamicina en la arteria femoral.

Las figuras 4A-4D muestran la reducción de la estenosis luminal después de la administración periadventicial de *Nab*-rapamicina medida por el área de sección transversal media de la luz (4A), el área de sección transversal media de la 15 arteria (4B), el porcentaje medio de estenosis luminal (4C) y la fibrosis medial promedio. (4D).

Las figuras 5A y 5B muestran la farmacocinética de la *Nab*-rapamicina después de la administración periadventicial en arterias femorales medida por la concentración de rapamicina en suero (5A) y la concentración tisular de rapamicina (5B).

Las figuras 6A-6D muestran la tinción histopatológica de las arterias femorales tratadas con (6C y 6D) o con (6A y 6B)

20 Nab-rapamicina mediante administración periadventicial. Las figuras 6A y 6C muestran la tinción con H&E. Las figuras 6B y 6D muestran la tinción con tricromo.

La figura 7A muestra el índice de proliferación después de la administración periadventicial de *Nab*-rapamicina o un control. La figura 7B muestra la endotelización después de la administración periadventicial de *Nab*-rapamicina o un control.

25 La figura 8A muestra el índice de proliferación después de la administración periadventicial de *Nab*-rapamicina en los días 3, 8 y 28. La figura 8B muestra la endotelización después de la administración periadventicial de *Nab*-rapamicina en los días 3, 8 y 28.

La figura 9A muestra la infiltración adventicial de leucocitos después de la administración periadventicial de *Nab*-rapamicina o un control en los días 3, 8 y 28. La figura 9B muestra el número medio de vasos adventiciales después 30 de la administración periadventicial de *Nab*-rapamicina o un control el día 28.

La figura 10 muestra la reendotelización de las arterias diana después de la administración periadventicial de *Nab*-rapamicina o un control en los días 3, 8 y 28.

## **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

Se describen procedimientos para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina (la "composición de nanopartículas") a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina. Tales procedimientos pueden ser útiles, por ejemplo, para inhibir la remodelación negativa en el vaso sanguíneo y/o inhibir la fibrosis vascular en los vasos sanguíneos y, por lo tanto, son útiles para tratar diversas enfermedades asociadas con remodelación negativa y/o fibrosis vascular.

Utilizando un modelo de lesión por balón de arteria femoral porcina, se demostró que una composición de nanopartículas que comprende un macrólido y una albúmina, a saber, Nanopartícula Unida a Albúmina (*Nab*) Rapamicina (*Nab*-Rapamicina), cuando se inyecta en el tejido periadventicial de un vaso sanguíneo, disminuye significativamente la remodelación negativa del vaso sanguíneo lesionado por balón y la fibrosis medial en el vaso sanguíneo. Dentro de una hora después de la inyección, el nivel de rapamicina en el tejido perivascular fue aproximadamente 1500 veces mayor que en la sangre dentro de una hora, y la rapamicina se retuvo en el tejido perivascular durante al menos 8 días. Por tanto, la inyección periadventicial de una composición de nanopartículas puede ser un procedimiento efectivo para inhibir la remodelación negativa, inhibir la fibrosis vascular, así como para tratar diversas enfermedades asociadas con la remodelación negativa y/o fibrosis vascular.

Por tanto, la presente solicitud describe un procedimiento para inhibir la remodelación negativa o la fibrosis vascular en el vaso sanguíneo de un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina.

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden 60 rapamicina y una albúmina para su uso en un procedimiento para inhibir la remodelación negativa o inhibir la fibrosis

vascular en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, donde el procedimiento comprende inyectar en la pared de los vasos sanguíneos o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de dicha composición.

5 Se describen con más detalle los kits. También se proporciona aquí un catéter con una aguja según la presente invención que son útiles para los procedimientos descritos en esta invención.

#### **Definiciones**

10 El término "individuo" se refiere a un mamífero, e incluye, pero no se limita a, humano, bovino, caballar, felino, canino, roedor o primate.

Se entiende que los aspectos y las realizaciones de la invención descritos en esta invención incluyen "que consiste" y/o que "consiste esencialmente en" aspectos y realizaciones.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en esta invención incluye (y describe) variaciones que se dirigen a ese valor o parámetro de por sí. Por ejemplo, la descripción que se refiere a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

20 Como se usa en esta invención y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

#### Procedimientos de la presente invención

25 La presente solicitud describe un procedimiento para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y un macrólido (como rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo rapamicina) a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina. En algunos ejemplos, existe un procedimiento para administrar una 30 composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y un macrólido (como rapamicina) a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde el macrólido en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunos ejemplos, existe un procedimiento para administrar una composición que 35 comprende nanopartículas que comprenden albúmina y un macrólido (como rapamicina) a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina (como albúmina de suero humano), donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, 40 no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde la rapamicina en las nanopartículas es recubierta con la albúmina, y donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 45 200 nm, por ejemplo, no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de Nab-rapamicina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas para su uso según la invención se inyecta en o adyacente a un sitio de la enfermedad (o sitio de la lesión), como no más de aproximadamente 2, 1 o 0,5 cm del sitio de la enfermedad (o sitio de la lesión). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta de 50 forma remota desde el sitio de la enfermedad (por ejemplo, al menos aproximadamente a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cm del sitio de la enfermedad).

Una pared típica de un vaso sanguíneo tiene un endotelio que es la capa de la pared que está expuesta a la luz del vaso sanguíneo. Debajo del endotelio se encuentra la membrana basal que, a su vez, está rodeada por la íntima. La íntima, a su vez, está rodeada por la lámina elástica interna sobre la que se ubica la media. A su vez, la media está cubierta por la lámina elástica externa que actúa como barrera externa que separa la pared de los vasos sanguíneos del tejido adventicial, que rodea la pared del vaso sanguíneo. Los procedimientos descritos en esta invención incluyen la inyección de la composición de nanopartículas en cualquiera de estas capas de la pared de los vasos sanguíneos. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en el endotelio. En algunas realizaciones, la composición de composición de nanopartículas se inyecta en la membrana basal. En algunas realizaciones, la composición de

nanopartículas se inyecta en la íntima. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en la lámina elástica interna. En algunas realizaciones, la nanopartícula se inyecta en la media. En algunas realizaciones, la nanopartícula se inyecta en la lámina elástica externa. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en cualquiera de las siguientes regiones de un vaso sanguíneo: túnica íntima (contiene endotelio, membrana basal, lámina elástica interna), túnica media (contiene células de músculo liso) y túnica adventicial (contiene membrana elástica externa, fibras de colágeno).

"Tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo", utilizado aquí de manera intercambiable con los términos "perivascular" o "periadventicial", se refiere a la región sobre la superficie exterior de la pared de los vasos sanguíneos.

10 Esto incluye el tejido adventicial del vaso sanguíneo, así como las regiones más allá del tejido adventicial. Controlando el lugar de la inyección de las composiciones de nanopartículas, la composición de nanopartículas puede inyectarse en los lugares específicos deseados.

Se han desarrollado procedimientos y dispositivos con el fin de inyectar agentes terapéuticos en la pared de los vasos sanguíneos y los tejidos que rodean la pared de los vasos sanguíneos. Por ejemplo, catéteres que llevan agujas capaces de administrar agentes terapéuticos y de otro tipo profundamente en la capa adventicial que rodea las luces de los vasos sanguíneos se han descrito en Pat. EE. UU. No. 6.547.303, 6.860.867 y Publicación de Solicitudes de Patentes EE. UU. Nos. 2007/0106257, 2010/0305546, y 2009/0142306. En algunas realizaciones, se usa un catéter que tiene una aguja para la inyección de la composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, la aguja es desplegable. El catéter se puede hacer avanzar por vía intravascular hasta un lugar de inyección diana (que puede ser o no una región patológica) en un vaso sanguíneo. La aguja en el catéter se hace avanzar a través de la pared del vaso sanguíneo de modo que una abertura de la aguja se coloque en la región deseada (por ejemplo, la región perivascular), y las composiciones de nanopartículas se pueden inyectar a través de la abertura de la aguja en la región deseada.

25

En esta invención también se describe un procedimiento para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y un macrólido (como rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo rapamicina) a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, mediante un catéter con una aguja) en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que 30 comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina. En algunos ejemplos, existe un procedimiento para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y un macrólido (como rapamicina) a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, mediante un catéter con una aguja) en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina (tal como albúmina de 35 suero humano), donde el macrólido en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunos ejemplos, existe un procedimiento para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y un macrólido (como rapamicina) a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, mediante un catéter con una aquia) en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina (como albúmina de suero 40 humano), donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, mediante un catéter con una aguja) en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (como albúmina de suero humano), donde la rapamicina 45 en las nanopartículas está recubierta con la albúmina, y donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, mediante un catéter con una aguja) en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de Nabrapamicina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en un sitio de enfermedad. En 50 algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta distalmente al sitio de la enfermedad (por ejemplo, al menos aproximadamente a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cm del sitio de la enfermedad).

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en el tejido adventicial del vaso sanguíneo. El tejido adventicial es el tejido que rodea el vaso sanguíneo, por ejemplo, el tejido más allá de la lámina elástica externa de una arteria o más allá de la túnica media de una vena. La adventicia tiene una alta concentración de lípidos. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en la región vasa vasorum de la adventicia. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas, tras la inyección, puede dispersarse a través de la adventicia de forma circunferencial, longitudinal, y/o transmuralmente desde el sitio de inyección con respecto al eje del vaso sanguíneo desde el cual se inyecta la composición de nanopartículas (en lo sucesivo, denominada "distribución volumétrica"). En algunas realizaciones, el fármaco (en forma unida a albúmina o en forma de nanopartículas) se

distribuye en una distancia de al menos aproximadamente 1 cm (por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm, 6 cm, 7 cm o más) longitudinalmente y/o al menos 1 cm (por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm, 6 cm, 7 cm o más) radialmente desde el sitio de inyección durante un período de tiempo no mayor de 60 minutos. En algunas realizaciones, una concentración de un fármaco 5 medida en todos los lugares al menos a 2 cm del sitio de administración es al menos el 10 % (como al menos aproximadamente cualquiera de 20 %, 30 %, 40 %, o 50 %) de la concentración en el lugar de administración, por ejemplo, después de un período de 60 minutos. En algunas realizaciones, el fármaco (en forma unida a albúmina o en forma de nanopartículas) se distribuye transmuralmente por las capas endotelial e íntima del vaso sanguíneo, la media y la capa muscular. Si bien se ha informado previamente que la administración periadventicial de agentes 10 farmacéuticos permite la distribución volumétrica de un agente farmacéutico, se creía que las sustancias más grandes no se distribuían de manera eficiente porque la distribución volumétrica se lograba mediante el sistema microcirculatorio linfático que rodea el vaso sanguíneo. Se desconocía el comportamiento de las composiciones de nanopartículas en el tejido adventicial. Por tanto, la presente invención difiere de los procedimientos descritos anteriormente en estos aspectos.

15

Por tanto, en algunos ejemplos, existe un procedimiento para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y un macrólido (como rapamicina) a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, mediante un catéter con una aguja) en el tejido adventicial de la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un 20 macrólido y una albúmina. En algunos ejemplos, existe un procedimiento para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y un macrólido (como rapamicina) a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, a través de un catéter con una aquia) en el tejido adventicial del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde el macrólido en las nanopartículas está 25 recubierto con la albúmina. En algunos ejemplos, existe un procedimiento para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y un macrólido (como rapamicina) a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, a través de un catéter con una aguja) en el tejido adventicial del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina (como albúmina de suero humano), donde el tamaño medio de partícula de las 30 nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, mediante un catéter con una aguja) en el tejido adventicial del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (como seroalbúmina humana), donde la rapamicina en las nanopartículas está recubierta con la albúmina, y donde el tamaño 35 medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, mediante un catéter con una aguja) en el tejido adventicial de la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de Nab-rapamicina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en o adyacente a un sitio de la enfermedad (tal como no más de aproximadamente 2, 1 o 40 0,5 cm del sitio de la enfermedad). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta de forma remota desde el sitio de la enfermedad (por ejemplo, al menos aproximadamente a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cm del sitio de la enfermedad). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas, tras la inyección, logra una distribución volumétrica.

45 El vaso sanguíneo descrito en algunas realizaciones es una arteria, como una arteria coronaria o una arteria periférica. En algunas realizaciones, la arteria se selecciona de entre el grupo que consiste en arteria renal, arteria cerebral, arteria pulmonar y arteria en la pierna. En algunas realizaciones, el vaso sanguíneo es una arteria o vena por encima de la rodilla. En algunas realizaciones, el vaso sanguíneo es una arteria o una vena por debajo de la rodilla. En algunas realizaciones, el vaso sanguíneo es una arteria femoral. En algunas realizaciones, el vaso sanguíneo es una arteria femoral. En algunas realizaciones, el vaso sanguíneo es una arteria femoral. En algunas realizaciones, el vaso sanguíneo es una arteria femoral.

En algunas realizaciones, el vaso sanguíneo es una arteria seleccionada de cualquiera de las siguientes: aorta abdominal, arteria tibial anterior, arco de aorta, arteria arqueada, arteria axilar, arteria braquial, arteria carótida, arteria celíaca, arteria circunfleja fibular, arteria hepática común, arteria ilíaca común, arteria femoral profunda, arco arterial palmar profundo, arteria digital dorsal, arteria metatarsiana dorsal, arteria carótida externa, arteria ilíaca externa, arteria facial, arteria femoral, arteria mesentérica inferior, arteria ilíaca interna, arteria intestinal, arteria genicular inferior lateral, arteria genicular superior lateral, arteria digital palmar, arteria peronea, arteria poplítea, arteria tibial posterior, arteria femoral profunda, arteria pulmonar, arteria radial, arteria renal, arteria esplénica, arteria subclavia, arco arterial palmar superficial, arteria mesentérica superior, arteria colateral cubital superior y arteria cubital.

En algunas realizaciones, el vaso sanguíneo es una vena. En algunas realizaciones, el vaso sanguíneo es una vena seleccionada de cualquiera de las siguientes: vena cefálica accesoria, vena axilar, vena basílica, vena braquial, vena cefálica, vena ilíaca común, vena digital dorsal, vena metatarsiana dorsal, vena ilíaca externa, vena facial, vena femoral, gran vena safena, vena hepática, vena mesentérica inferior, vena cava inferior, vena antebraquial intermedia, vena ilíaca interna, vena intestinal, vena yugular, vena femoral circunfleja lateral, vena pulmonar inferior izquierda, vena pulmonar superior izquierda, vena digital palmar, vena porta, vena tibial posterior, vena renal, vena retromanibular, vena safena, vena safena pequeña, vena esplénica, vena subclavia, vena mesentérica superior y vena cava superior.

10 En algunas realizaciones, el vaso sanguíneo es parte de la vasculatura coronaria (incluyendo la vasculatura arterial y venosa), la vasculatura cerebral, la vasculatura hepática, la vasculatura periférica y la vasculatura de otros órganos y compartimentos de tejido.

En algunos ejemplos, existe un procedimiento para administrar una composición que comprende nanopartículas que 15 comprenden albúmina y un macrólido (como una rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo rapamicina) a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, mediante un catéter con una aguja) periadventicialmente (es decir, inyectando en el tejido periadventicial) a una arteria femoral una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina. En algunos ejemplos, existe un procedimiento para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina 20 y un macrólido (como una rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo, rapamicina) a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende invectar (por ejemplo, mediante un catéter con una aguja) periaventicialmente a una arteria femoral una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde el macrólido en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunos ejemplos, existe un procedimiento para administrar una composición que 25 comprende nanopartículas que comprenden albúmina y un macrólido (como una rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo, rapamicina) a un vaso sanguíneo, donde el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, mediante un catéter con una aguja) periadventicialmente a una arteria femoral una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina (como albúmina de suero humano), donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de 30 aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, no más de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, a través de un catéter con una aguja) periadventicialmente a una arteria femoral una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde la rapamicina en las nanopartículas está recubierta con la albúmina, y donde el tamaño medio de partícula de las 35 nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende inyectar (por ejemplo, mediante un catéter con una aguja) periadventicialmente a una arteria femoral una cantidad efectiva de Nab-rapamicina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en o advacente a un sitio de la enfermedad (tal como no más de aproximadamente 2, 1 o 0,5 cm del sitio de la enfermedad). En algunas 40 realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta de forma remota desde el sitio de la enfermedad (por ejemplo, al menos aproximadamente a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cm del sitio de la enfermedad).

Los procedimientos de administración descritos en esta invención son eficaces para inhibir uno o más aspectos de las anomalías de los vasos sanguíneos, que incluyen, por ejemplo, remodelado negativo, fibrosis vascular, reestenosis, proliferación celular y migración de células en el vaso sanguíneo y cicatrización de heridas. En algunos ejemplos, el procedimiento es efectivo para promover la remodelación positiva del vaso sanguíneo.

Por lo tanto, la presente solicitud describe en algunos ejemplos un procedimiento para inhibir la remodelación negativa en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido (como rapamicina) y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento para inhibir la remodelación negativa en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento para inhibir la remodelación negativa en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm, por ejemplo no mayor de

aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento para inhibir la remodelación negativa en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde la rapamicina en las nanopartículas está recubierta con la albúmina, y donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, no mayor que aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento de inhibir la remodelación negativa en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de *Nab-*rapamicina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en o adyacente a un sitio de remodelación negativa (tal como no más de aproximadamente 2, 1 o 0,5 cm del sitio de la enfermedad). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta de forma remota de un sitio de remodelación negativa (por ejemplo, al menos aproximadamente a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cm del sitio de remodelación negativa). En algunas realizaciones, la inyección se realiza mediante un catéter con una aguja.

15

La remodelación negativa incluye la respuesta fisiológica o patológica de un vaso sanguíneo a un estímulo que resulta en una reducción del diámetro del vaso y del diámetro de la luz. Dicho estímulo podría proporcionarse, por ejemplo, mediante un cambio en el flujo sanguíneo o un procedimiento de angioplastia. En algunas realizaciones, la inyección de la composición de nanopartículas conduce a un aumento del diámetro del vaso en aproximadamente cualquiera de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 95 %, o más, en comparación con el diámetro de un vaso sin la inyección. La remodelación negativa puede cuantificarse, por ejemplo, angiográficamente como el porcentaje de estenosis del diámetro en el sitio de la lesión (o sitio de la enfermedad). Otro procedimiento para determinar el grado de remodelación implica medir el área de la lámina elástica externa en la lesión utilizando ultrasonido intravascular (IVUS). IVUS es una técnica que permite obtener imágenes de la lámina elástica externa y de la luz vascular. En algunas realizaciones, la remodelación negativa está asociada con un procedimiento de intervención vascular, tal como angioplastia, colocación de stent o aterectomía. Por tanto, la composición de nanopartículas se puede inyectar durante o después del procedimiento de intervención vascular.

También se describe un procedimiento para promover la remodelación positiva en un vaso sanguíneo en un individuo 30 que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido (como rapamicina). y una albúmina. En algunos ejemplos, existe un procedimiento para promover la remodelación positiva en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende 35 nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde el macrólido en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunos ejemplos, existe un procedimiento para promover la remodelación positiva en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina (tal como albúmina de 40 suero humano), donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunos ejemplos, existe un procedimiento para promover la remodelación positiva en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden 45 rapamicina y una albúmina (como albúmina de suero humano), donde la rapamicina en las nanopartículas está recubierta con la albúmina, y donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunos ejemplos, existe un procedimiento para promover la remodelación positiva en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la 50 pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de Nab-rapamicina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en o adyacente a un sitio de remodelación negativa (tal como no más de aproximadamente 2, 1 o 0,5 cm del sitio de la enfermedad). En algunos ejemplos, la composición de nanopartículas se inyecta de forma remota de un sitio de remodelación negativa (por ejemplo, al menos aproximadamente a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cm del sitio de remodelación negativa). En algunos ejemplos, la invección se realiza mediante un catéter con una

La remodelación positiva aquí utilizada se refiere a un aumento del diámetro del vaso en comparación con el diámetro de un vaso sin la inyección. En algunos ejemplos, la inyección de la composición de nanopartículas conduce a un aumento del diámetro del vaso en aproximadamente cualquiera de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 95 %, 60 o más, en comparación con el diámetro de un vaso sin la inyección.

En algunas realizaciones, el procedimiento para inhibir la fibrosis vascular (como la fibrosis vascular medial) en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que 5 comprenden rapamicina y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento para inhibir la fibrosis vascular (como la fibrosis vascular medial) en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende invectar en la pared del vaso sanguíneo o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde el macrólido en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento 10 para inhibir la fibrosis vascular (como la fibrosis vascular medial) en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo no mayor de 15 aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento para inhibir la fibrosis vascular (como la fibrosis vascular medial) en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (como albúmina de suero humano), donde la rapamicina en las nanopartículas está recubierta con la albúmina, y donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en 20 la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento para inhibir la fibrosis vascular (tal como fibrosis vascular medial) en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de Nab-rapamicina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en o adyacente a un sitio de fibrosis vascular 25 (tal como no más de aproximadamente 2, 1 o 0,5 cm del sitio de fibrosis vascular). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta de forma remota de un sitio de fibrosis vascular (por ejemplo, al menos aproximadamente a 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cm del sitio de fibrosis vascular ). En algunas realizaciones, la inyección se realiza mediante un catéter con una aquia.

30 La fibrosis vascular como se usa en esta invención se refiere a la formación extensa de tejido fibroso (conectivo) en el vaso sanguíneo e incluye, por ejemplo, fibrosis medial o fibrosis adventicial. La fibrosis vascular se asocia frecuentemente con un depósito abundante de matriz extracelular y proliferación de miofibroblastos y fibroblastos. Por lo tanto, el uso que se proporciona en esta invención en algunas realizaciones inhibe la formación de tejido fibroso en el vaso sanguíneo, por ejemplo inhibe aproximadamente cualquiera de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 35 80 %, o 90 % de formación de tejido fibroso en comparación con un vaso sin la inyección. En algunas realizaciones, el procedimiento inhibe el depósito de matriz extracelular en el vaso sanguíneo, por ejemplo inhibe aproximadamente cualquiera de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, o 90 % de deposición de la matriz extracelular en comparación con un vaso sin la invección. En algunas realizaciones, el procedimiento inhibe la proliferación de miofibroblasto en el vaso sanguíneo, por ejemplo inhibe aproximadamente cualquiera de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 40 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, o 90 % de proliferación de miofibroblasto en comparación con un vaso sin la inyección. En algunas realizaciones, el procedimiento inhibe la proliferación de fibroblasto en el vaso sanguíneo, por ejemplo inhibe aproximadamente cualquiera de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, o 90 % de proliferación de fibroblasto en comparación con un vaso sin la inyección. En algunas realizaciones, la fibrosis vascular está asociada con un procedimiento de intervención vascular, tal como angioplastia, colocación de stent o aterectomía. Por tanto, la 45 composición de nanopartículas se puede inyectar durante o después del procedimiento de intervención vascular.

El uso proporcionado en esta invención, por lo tanto, en algunas realizaciones inhibe la estenosis luminal, por ejemplo inhibe aproximadamente cualquiera de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, o 90 % de la estenosis luminal en comparación con un vaso sin la inyección. En algunas realizaciones, la estenosis luminal está asociada con un procedimiento de intervención vascular, tal como angioplastia, colocación de stent o aterectomía. Por tanto, la composición de nanopartículas se puede inyectar durante o después del procedimiento de intervención vascular.

En algunas realizaciones, el procedimiento es para tratar la reestenosis en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento para tratar la reestenosis en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero), donde el macrólido de las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento para tratar la reestenosis en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita,

comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo no mayor de 5 aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento para tratar la reestenosis en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde la rapamicina en las nanopartículas está recubierta con la albúmina, y donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor 10 de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, no mayor de aproximadamente 100 nm ). En algunas realizaciones, el procedimiento para tratar la reestenosis en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de Nab-rapamicina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en o adyacente a un sitio de la enfermedad (tal como no más de aproximadamente 2, 1 o 15 0,5 cm del sitio de la enfermedad). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta de forma remota desde el sitio de la enfermedad (por ejemplo, al menos aproximadamente a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cm del sitio de la enfermedad). En algunas realizaciones, la inyección se realiza mediante un catéter con una aguja.

En algunas realizaciones, el procedimiento es para reducir los leucocitos adventiciales en un vaso sanguíneo en un 20 individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los leucocitos adventiciales en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que 25 comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde el macrólido en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los leucocitos adventiciales en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde 30 el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los leucocitos adventiciales en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal 35 como albúmina de suero humano), donde la rapamicina en las nanopartículas está recubierta con la albúmina, y donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, no mayor que aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los leucocitos adventiciales en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una 40 cantidad efectiva de Nab-rapamicina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en el tejido adventicial.

En algunas realizaciones, el procedimiento es para reducir los vasos adventiciales en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared 45 del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los vasos adventiciales en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde el macrólido en las 50 nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los vasos adventiciales en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos 55 de aproximadamente 200 nm, por ejemplo no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento para reducir los vasos adventiciales en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, comprende invectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (como albúmina de suero humano), donde la rapamicina en las nanopartículas está recubierta con la albúmina, y donde el tamaño medio 60 de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de

aproximadamente 200 nm, por ejemplo, no mayor de alrededor de 100 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para reducir los vasos adventiciales en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de *Nab*-rapamicina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en el tejido 5 adventicial.

En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones, el individuo es tiene al menos aproximadamente cualquiera de 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, u 85 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo es de ascendencia asiática. En algunas realizaciones, el individuo es del sexo masculino. En algunas realizaciones, el individuo tiene una enfermedad como se describe a continuación.

Los procedimientos descritos en esta invención son útiles para tratar una variedad de enfermedades. Estos incluyen, por ejemplo, angina, estenosis aórtica, arteriosclerosis obliterante, estenosis de la arteria carótida, enfermedad de la arteria cerebrovascular, enfermedad oclusiva cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía, miocardiopatía isquémica, claudicación intermitente, estenosis de la arteria periférica, enfermedad de la arteria renal, reestenosis, enfermedad de vasos pequeños, estenosis, estenosis aórtica, estenosis de la válvula aórtica, arteriolosclerosis hialina, arteriolosclerosis hiperplásica, estenosis mitrial, estenosis de la válvula pulmonar, estenosis de la válvula tricúspide, trombosis venosa profunda, enfermedad venosa periférica y tromboflebitis. Los procedimientos descritos en esta invención pueden abarcar el tratamiento de cualquiera o más de estas enfermedades.

En algunas realizaciones, la enfermedad se selecciona de entre el grupo que consiste en angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, enfermedad arterial periférica, claudicación o isquemia crónica de 25 las extremidades. Por tanto, en algunas realizaciones, el procedimiento es para tratar angina (o infarto de miocardio, o insuficiencia cardíaca congestiva, o arritmia cardíaca, o enfermedad arterial periférica, o claudicación, o isquemia crónica de las extremidades) en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en el pared del vaso sanguíneo o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento es para tratar 30 angina (o infarto de miocardio, o insuficiencia cardíaca congestiva, o arritmia cardíaca, o enfermedad arterial periférica, o claudicación o isquemia crónica de las extremidades) en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en el vaso sanguíneo pared o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano), donde el macrólido de las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, el procedimiento es para 35 tratar angina (o infarto de miocardio, o insuficiencia cardíaca congestiva, o arritmia cardíaca, o enfermedad arterial periférica, o claudicación o isquemia crónica de las extremidades) en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en el vaso sanguíneo pared o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un macrólido y una albúmina (como albúmina de suero humano), donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es superior a 40 aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, no más de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento es para tratar angina (o infarto de miocardio, o insuficiencia cardíaca congestiva, o arritmia cardíaca, o enfermedad arterial periférica, o claudicación, o isquemia crónica de las extremidades) en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en el vaso sanguíneo pared o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que 45 comprenden rapamicina y una albúmina (como albúmina de suero humano), donde la rapamicina de las nanopartículas está recubierta con la albúmina y donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo, no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, el procedimiento es para tratar la angina (o infarto de miocardio, o insuficiencia cardíaca congestiva, o arritmia cardíaca, o enfermedad arterial periférica, o claudicación o isquemia 50 crónica de las extremidades) en un individuo que lo necesita, que comprende inyectar en el vaso sanguíneo pared o tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de Nab-rapamicina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en o adyacente a un sitio de la enfermedad (tal como no más de aproximadamente 2, 1 o 0,5 cm del sitio de la enfermedad). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta de forma remota desde el sitio de la enfermedad (por ejemplo, al menos aproximadamente 55 a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cm del sitio de la enfermedad). En algunas realizaciones, la inyección se realiza mediante un catéter con una aguja. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta durante o después del procedimiento de intervención vascular, como angioplastia, colocación de stent o aterectomía.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende inyectar la composición de nanopartículas distal al sitio de la 60 enfermedad. En una realización, la composición de nanopartículas se inyecta proximal al sitio de la enfermedad. El

sitio de administración puede estar ubicado dentro del mismo vaso sanguíneo que la región de tratamiento de la enfermedad en un lugar que está separado longitudinalmente de la región, o puede estar ubicado en un vaso sanguíneo diferente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta en o adyacente a un sitio de la enfermedad (por ejemplo, no más de aproximadamente 2, 1 o 0,5 cm (por ejemplo separada longitudinalmente) del sitio de la enfermedad). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta de forma remota desde el sitio de la enfermedad (por ejemplo, aproximadamente a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cm de distancia (por ejemplo, separada longitudinalmente) del sitio de la enfermedad). En algunas realizaciones, la región de tratamiento de la enfermedad puede haber recibido previamente un stent, donde el sitio de administración está separado del stent, ya sea separado longitudinalmente del stent en la misma arteria coronaria o separado del stent en otra arteria o vena 10 coronaria.

En alguna realización, los procedimientos comprenden inyectar la composición de nanopartículas con una aguja (como una aguja desplegable). La aguja se puede colocar de manera que la composición de nanopartículas se administre al sitio deseado. Por tanto, los procedimientos en algunas realizaciones comprenden colocar una aguja a través de la pared de un vaso sanguíneo y administrar una cantidad efectiva de la composición de nanopartículas en la pared del vaso sanguíneo o el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la abertura de la aguja se encuentra más allá de la lámina elástica externa del vaso sanguíneo, de modo que la composición de nanopartículas se administra al tejido adventicial que rodea el vaso sanguíneo. En algunas realizaciones, la abertura de la aguja se coloca a una distancia que no es más de aproximadamente 0,1 mm, aproximadamente 0,2 mm, 0,5 mm, 0,8 mm, 1 cm, 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm, 6 cm, 7 cm u 8 cm más allá de la lámina elástica externa del vaso sanguíneo.

En algunas realizaciones, la abertura se coloca a una distancia de la pared interna del vaso sanguíneo que es al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 25 70 %, 80 %, 90 %) del diámetro luminal medio del vaso sanguíneo en el lugar de la inyección. En algunas realizaciones, la abertura se coloca a una distancia de la pared interior del vaso sanguíneo que es de aproximadamente del 10 % a aproximadamente el 75 % (incluyendo, por ejemplo, aproximadamente del 20 % a aproximadamente 60 %, alrededor del 30 % a alrededor 50 %) del diámetro luminal medio del vaso sanguíneo en el lugar de la inyección.

30 La confirmación de la posición de la abertura de la aguja se puede lograr de varias formas. Por ejemplo, se puede inyectar un bolo de agente de contraste u otro medio visible a través de la aguja después de lograr el posicionamiento inicial de la aguja. Observando la distribución del medio, por ejemplo fluroscópicamente, se puede evaluar la posición de la abertura. En algunas realizaciones, se pueden unir o acoplar de otro modo a la aguja varios sensores, normalmente cerca de la abertura de administración, para detectar la posición de la aguja. Sensores ejemplares incluyen sensores de temperatura, sensores de pH, sensores de impedancia eléctrica y similares. También es posible medir la contrapresión en una suspensión inyectada para determinar la posición de la aguja. La inyección en la pared del vaso sanguíneo dará como resultado típicamente una contrapresión mayor que la inyección en el espacio adventicial. También es posible controlar la fuerza de inserción de la aguja, por ejemplo, proporcionando un medidor de desviación en una porción de la aguja.

## Dosificación y Procedimiento de Administración de Composiciones de Nanopartículas

La dosis de las composiciones de nanopartículas de macrólidos inyectadas a un individuo (como un ser humano) puede variar con el tipo de vaso sanguíneo para la inyección, el propósito del procedimiento y el tipo de enfermedad que se está tratando. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de macrólidos inyectada es suficiente para inhibir la remodelación negativa en más de aproximadamente cualquiera de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 64 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %. La inhibición de la remodelación negativa se puede evaluar, por ejemplo, midiendo el diámetro del vaso o luminal del vaso sanguíneo. En algunos ejemplos, la cantidad de composición de nanopartículas de macrólidos inyectada es 50 suficiente para promover la remodelación positiva en más del 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 64 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %.

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de macrólidos inyectada es suficiente para inhibir la fibrosis vascular en más de aproximadamente cualquiera de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 55 %, 50 %, 55 %, 60 %, 64 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %. En algunas realizaciones, la fibrosis vascular es fibrosis medial. En algunas realizaciones, la fibrosis vascular es fibrosis adventicial. La inhibición de la fibrosis vascular se puede evaluar, por ejemplo, evaluando la cantidad de depósito de matriz extracelular y/o proliferación de miofibroblastos y fibroblastos. En algunas realizaciones, la fibrosis vascular se evalúa mediante análisis histopatológico, por ejemplo, mediante tinción con H&E o tricromo.

60

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de macrólidos inyectada es suficiente para reducir el índice de proliferación en más de aproximadamente cualquiera de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 64 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de macrólidos inyectada es suficiente para reducir la estenosis luminal 5 en más de aproximadamente cualquiera de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 64 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de macrólidos inyectada es suficiente para reducir los leucocitos adventiciales en más de aproximadamente cualquiera de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 64 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %. En algunas realizaciones, la cantidad de composición de nanopartículas de macrólidos inyectada es suficiente para reducir los vasos adventiciales en más de aproximadamente cualquiera de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 55 %, 60 %, 64 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o 90 %.

En algunas realizaciones, la cantidad de macrólido en la composición de nanopartículas está por debajo del nivel que 15 induce un efecto toxicológico (es decir, un efecto por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está en un nivel donde se puede controlar o tolerar un posible efecto secundario cuando la composición se inyecta al individuo.

En algunas realizaciones, la cantidad de macrólido por invección está dentro de cualquiera de los siguientes intervalos: 20 aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg, que incluyen, por ejemplo, aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,005 mg, aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,025 mg, aproximadamente 0,025 a aproximadamente 0,1 mg., aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3 a aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4 a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 25 5 a aproximadamente 6 mg, aproximadamente 6 a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 7 a aproximadamente 8 mg, aproximadamente 8 a aproximadamente 9 mg, aproximadamente 9 a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, o aproximadamente 50 a 30 aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de un macrólido (por ejemplo, rapamicina) por inyección está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg, tal como aproximadamente 0,005 a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mg.

En algunas realizaciones, la concentración del macrólido en la composición de nanopartículas está diluida (aproximadamente 0,1 mg/ml) o concentrada (aproximadamente 100 mg/ml), incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, 40 aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml o aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del macrólido es al menos de 0,5 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 90 mg/ml, 80 mg/ml, 70 mg/ml, 60 mg/ml, 50 mg/ml, 40 mg/ml, 30 mg/ml, 20 mg/ml, 10 mg/ml, 0 5 mg/ml.

El volumen de la composición de nanopartículas por inyección puede variar según el tipo de vaso sanguíneo para la inyección, el propósito del procedimiento y el tipo de enfermedad que se está tratando. En algunas realizaciones, el volumen por inyección es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 ml, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 ml, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,1 ml, de 30 aproximadamente 2 ml, aproximadamente 2 a aproximadamente 3 ml, aproximadamente 3 a aproximadamente 5 ml, aproximadamente 5 a aproximadamente 10 ml, aproximadamente 10 a aproximadamente 20 ml, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 ml, aproximadamente 30 a aproximadamente 40 ml, aproximadamente 40 a aproximadamente 50 ml. En algunas realizaciones, el volumen por inyección es de aproximadamente 0,05 ml, o de aproximadamente 2 ml, de aproximadamente 1 ml, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 ml.

Frecuencias de dosificación ejemplares para la administración de las composiciones de nanopartículas incluyen, pero no se limitan a, aproximadamente una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses. En algunas realizaciones, 60 los intervalos entre cada administración son más que cualquiera de aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4

meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses, o 12 meses. En algunas realizaciones, la administración se realiza cada 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 o 24 meses. En algunas realizaciones, la administración se efectúa como máximo cada 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 o 24 meses. En algunas realizaciones, la administración se efectúa al menos cada 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 o 24 meses. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta solo una vez.

La composición de nanopartículas se puede inyectar durante un procedimiento de intervención vascular. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta una vez durante el procedimiento de intervención vascular. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se inyecta después de un procedimiento de intervención vascular. Procedimientos de intervención vascular ejemplares incluyen, pero no se limitan a, angioplastia, colocación de stents y aterectomía.

#### Composiciones de Nanopartículas

Las composiciones de nanopartículas para uso según la invención comprenden nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten esencialmente en) rapamicina y una albúmina (tal como albúmina de suero humano). Nanopartículas de fármacos escasamente solubles en agua (tales como macrólido) se han descrito en, por ejemplo, Pat. EE. UU. Nos. 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868, 6.537.579, 7.820.788, y también en Pub. Pat. EE. UU. Nos. 2006/0263434, y 2007/0082838; Solicitud de Patente PCT WO08/137148.

20 En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas con un diámetro promedio o medio de no más de aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no más de aproximadamente 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 y 100 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no son mayores de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no son mayores de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no son mayores de aproximadamente 100 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es aproximadamente 50 a aproximadamente 100 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas son de no menos que aproximadamente 50 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas son filtrables estériles.

En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor de aproximadamente cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 50 % (por ejemplo, al menos aproximadamente uno cualquiera de 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 %) de las nanopartículas en la composición tienen un diámetro no mayor que aproximadamente 200 nm, incluyendo, por ejemplo, no mayor que aproximadamente uno cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm.

En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio de no menos de aproximadamente 50 nm, incluyendo por ejemplo no menos de aproximadamente cualquiera de 50, 60, 70, 80, 90 o 100 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 50 % (por ejemplo, al menos aproximadamente uno cualquiera de 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 %) de las nanopartículas en la composición tienen un diámetro no menor que aproximadamente 50 nm, incluyendo, por ejemplo, no menor que aproximadamente uno cualquiera de 50, 60, 70, 80, 90 o 100 nm.

En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 50 % (por ejemplo al menos uno cualquiera de 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, o 99 %) de las nanopartículas en la composición caen dentro del intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm, incluyendo por ejemplo aproximadamente 20 a aproximadamente 200 nm, aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm, aproximadamente 30 a aproximadamente 180 nm, y uno cualquiera 50 de aproximadamente 40 a aproximadamente 150, aproximadamente 50 a aproximadamente 120, y aproximadamente 60 a aproximadamente 100 nm.

En algunas realizaciones, la albúmina tiene grupos sulfhidrilo que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 5 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 55 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, o 90 %) de la albúmina en la porción de nanopartículas de la composición está entrecruzada (por ejemplo, entrecruzada a través de uno o más enlaces disulfuro).

En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden el macrólido recubierto con una albúmina (por ejemplo, albúmina de suero humano). En algunas realizaciones, la composición comprende un macrólido en forma de 60 nanopartículas y no nanopartículas (p. ej., en forma de soluciones de rapamicina o en forma de complejos solubles de

albúmina/nanopartículas), donde al menos aproximadamente cualquiera de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % del macrólido en la composición están en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, el macrólido en las nanopartículas constituye más de aproximadamente uno cualquiera de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, o 99 % de las nanopartículas en peso. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un núcleo de un macrólido que está sustancialmente libre de materiales poliméricos (tales como matriz polimérica).

En algunas realizaciones, la composición comprende albúmina en porciones de nanopartículas y no nanopartículas de la composición, donde al menos aproximadamente cualquiera de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, o 99 % de 10 la albúmina en la composición está en la porción de no nanopartículas de la composición.

En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina (tal como albúmina de suero humano) y un macrólido en la composición de nanopartículas es aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 15:1 o menos, por ejemplo aproximadamente 10:1 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina (tal como albúmina de suero humano) y macrólido en la composición cae dentro del intervalo de cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 13:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina y macrólido en la porción de nanopartículas de la composición es aproximadamente cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina (tal como albúmina de suero humano) y el macrólido en la composición es cualquiera de las siguientes: aproximadamente 1:1 a aproximadam

[0091]En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende una o más de las características anteriores.

Las nanopartículas descritas en esta invención pueden estar presentes en una formulación seca (como una composición liofilizada) o suspendidas en un medio biocompatible. Medios biocompatibles adecuados incluyen, pero no están limitados a, agua, medio acuoso tamponado, solución salina, solución salina tamponada, soluciones de aminoácidos opcionalmente tamponadas, soluciones de proteínas opcionalmente tamponadas, soluciones de vitaminas opcionalmente tamponadas, soluciones de polímeros sintéticos opcionalmente tamponadas, emulsiones que contienen lípidos, y semejantes.

30

En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende albúmina de suero humano. Albúmina de suero humano (ASH) es una proteína globular altamente soluble de Mr 65K y consta de 585 aminoácidos. La ASH es la proteína más abundante en el plasma y representa el 70-80 % de la presión osmótica coloidal del plasma humano. La secuencia de aminoácidos de la ASH contiene un total de 17 puentes disulfuro, un tiol libre (Cys 34) y un triptófano simple (Trp 214). El uso intravenoso de solución de ASH ha sido indicado para la prevención y el tratamiento del choque hipovolémico (ver, por ejemplo, Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)) y Houser y col., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)) y junto con transfusión de intercambio en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal (ver, por ejemplo, Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)). Se contemplan otras albúminas, tal como albúmina de suero bovino. El uso de tales albúminas no humanas podría ser apropiado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, como el veterinario (incluidas mascotas domésticas y el contexto agrícola).

50 La albúmina de suero humano (ASH) tiene múltiples sitios de unión hidrófoba (un total de ocho para ácidos grasos, un ligando endógeno de ASH) y se une a un conjunto diverso de macrólidos, especialmente compuestos hidrófobos neutros y con carga negativa (Goodman y col., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9a ed, McGraw-Hill New York (1996)). Se han propuesto dos sitios de unión de alta afinidad en los subdominios IIA y IIIA de ASH, que son bolsas hidrófobas altamente alargadas con residuos de lisina y arginina cargados cerca de la superficie que funcionan
55 como puntos de unión para características de ligandos polares (ver, por ejemplo, Fehske y col., Biochem. Pharmcol., 30, 687-92 (198a), Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990), Curry y col., Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998), Sugio y col., Protein. Eng., 12, 439-46 (1999), He y col., Nature, 358, 209-15 (199b), y Carter y col., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)). Se ha demostrado que rapamicina y propofol se une a ASH (ver, por ejemplo, Paal y col., Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91 (200a), Purcell y col., Biochim. Biophys.
60 Acta, 1478(a), 61-8 (2000), Altmayer y col., Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995), y Garrido y col., Rev. Esp.

Anestestiol. Reanim., 41, 308-12 (1994)). Además, se ha demostrado que docetaxel se une a proteínas de plasma humano (ver. p.ei., Urien y col., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)).

La albúmina (tal como albúmina de suero humano) en la composición generalmente sirve como un vehículo para el macrólido, es decir, la albúmina en la composición hace el macrólido más fácilmente suspendible en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión en comparación con composiciones que no comprenden una albúmina. Esto puede evitar el uso de disolventes (o tensioactivos) tóxicos para solubilizar el macrólido, y por lo tanto, puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración del macrólido en un individuo (tal como un ser humano). Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre (como libre) de tensioactivos, tales como 10 Cremophor (incluyendo Cremophor EL® (BASF)). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre (tal como libre) de tensioactivos. Una composición está "sustancialmente libre de Cremophor" o "sustancialmente libre de tensioactivo" si la cantidad de Cremophor o tensioactivo en la composición no es suficiente para causar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando la composición de nanopartículas se administra al individuo. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas contiene menos de aproximadamente uno de 15 20 %, 15 %, 10 %, 7,5 %, 5 %, 2,5 % o 1 % de disolvente o tensioactivo orgánico.

La cantidad de albúmina en la composición variará dependiendo de otros componentes en la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende una albúmina en una cantidad que es suficiente para estabilizar el macrólido en una suspensión acuosa, por ejemplo, en forma de una suspensión coloidal estable (tal como una suspensión 20 estable de nanopartículas). En algunas realizaciones, la albúmina está en una cantidad que reduce la velocidad de sedimentación del macrólido en un medio acuoso. Para composiciones que contienen partículas, la cantidad de albúmina también depende del tamaño y la densidad de las nanopartículas de macrólido.

El macrólido se "estabiliza" en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (como sin precipitación o sedimentación visible) durante un período prolongado de tiempo, como por lo menos durante aproximadamente 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 o 72 horas. La suspensión es generalmente, pero no necesariamente, adecuada para administración a un individuo (tal como un ser humano). La estabilidad de la suspensión se evalúa generalmente (pero no necesariamente) a una temperatura de almacenamiento (tal como temperatura ambiente (tal como 20-25°C) o condiciones refrigeradas (tal como 4°C)). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no presenta floculación o aglomeración de partículas visible a simple vista o cuando se observa en el microscopio óptico con un aumento de 1000 veces, a aproximadamente quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también se puede evaluar en condiciones de prueba acelerada, tal como a una temperatura que es mayor de aproximadamente 40°C.

35 En algunas realizaciones, la albúmina está presente en una cantidad que es suficiente para estabilizar el macrólido en una suspensión acuosa a una cierta concentración. Por ejemplo, la concentración de macrólido en la composición de nanopartículas es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, que incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, 40 aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, o aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de macrólido es al menos aproximadamente cualquiera de 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, y 50 mg/ml. En algunas realizaciones, la albúmina está presente en una cantidad que evita el uso de tensioactivos (como Cremophor), de modo que la composición está libre o sustancialmente libre de tensioactivo (como Cremophor).

45

En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 50 % (p/v) (por ejemplo, aproximadamente 0,5 % (p/v), aproximadamente 5 % (p/v), aproximadamente 10 % (p/v), aproximadamente 15 % (p/v), aproximadamente 20 % (p/v), aproximadamente 30 % (p/v), aproximadamente 40 % (p/v), o aproximadamente 50 % (p/v)) de albúmina. En algunas realizaciones, la 50 composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % (p/v) de albúmina.

En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina, p.ej., albúmina, al macrólido en la composición de nanopartículas es tal que una cantidad suficiente de macrólido se une a, o es transportada por, la célula. Mientras que la relación en peso de albúmina a macrólido tendrá que ser optimizada para diferentes combinaciones de albúmina y macrólido, generalmente la relación en peso de albúmina, p.ej., albúmina, a macrólido (p/p) es aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, o aproximadamente 60 9:1. En algunas realizaciones, la albúmina en relación al peso de macrólido es de aproximadamente cualquiera de

18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina (tal como albúmina de suero humano) y macrólido en la composición es cualquiera de las siguientes: aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:1 a a

En algunas realizaciones, la albúmina permite que la composición se administre a un individuo (tal como un ser humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas realizaciones, la albúmina (tal como albúmina de suero humano) está en una cantidad que es efectiva para reducir uno o más efectos secundarios de la administración de macrólido a un ser humano. El término "reducir uno o más efectos secundarios de la administración de macrólido" se refiere a la reducción, alivio, eliminación o evitación de uno o más efectos indeseables causados por el macrólido, así como los efectos secundarios causados por los vehículos de entrega (tales como solventes que producen los macrólidos adecuados para inyección) utilizados para administrar el macrólido. Dichos efectos secundarios incluyen, por ejemplo, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación de la piel, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación, y combinaciones de los mismos. Sin embargo, estos efectos secundarios son meramente ejemplares y otros efectos secundarios o una combinación de efectos secundarios asociados con el macrólido se pueden reducir.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende *Nab*-rapamicina (Celgene Corp.). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas es *Nab*-rapamicina. *Nab*-rapamicina es una formulación de macrólido estabilizada por USP de albúmina humana, que se puede dispersar en solución fisiológica directamente inyectable. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado, como una inyección de cloruro de sodio al 0,9 % o una inyección de dextrosa al 5 %, *Nab*-rapamicina forma una suspensión coloidal estable de rapamicina. El tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la suspensión coloidal es de aproximadamente 90 nanómetros. Dado que la ASH es libremente soluble en agua, *Nab*-rapamicina puede reconstituirse en un amplio intervalo de concentraciones que 30 van desde diluido (0,1 mg/ml de rapamicina) hasta concentrado (20 mg/ml de rapamicina), que incluye, por ejemplo, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, o aproximadamente 5 mg/ml.

Los procedimientos para hacer composiciones de nanopartículas son conocidos en la técnica. Por ejemplo, las nanopartículas que contienen macrólido y albúmina (como albúmina de suero humano) se pueden preparar en condiciones de altas fuerzas de cizallamiento (por ejemplo, sonicación, homogeneización a alta presión o similares). Estos procedimientos son descritos en, por ejemplo, Pat. EE. UU. Nos. 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868, 6.537.579 y 7.820.788 y también en Pub. Pat. EE. UU. Nos. 2007/0082838, 2006/0263434 y Solicitud PCT WO08/137148.

Brevemente, el macrólido (tal como rapamicina) se disuelve en un disolvente orgánico, y la solución se puede agregar a una solución de albúmina. La mezcla se somete a homogeneización a alta presión. El disolvente orgánico se puede eliminar a continuación mediante evaporación. La dispersión obtenida puede liofilizarse adicionalmente. Disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados y otros disolventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno o cloroformo/etanol (por ejemplo, con una relación de 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, o 9:1).

## Otros Componentes en las Composiciones de Nanopartículas

Las nanopartículas descritas en esta invención pueden estar presentes en una composición que incluye otros agentes, excipientes, o estabilizadores. Por ejemplo, para aumentar la estabilidad aumentando el potencial zeta negativo de las 50 nanopartículas, se pueden añadir uno o más componentes cargados negativamente. Dichos componentes cargados negativamente incluyen, entre otros, sales biliares de ácidos biliares que consisten en ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshidrocólico y otros; fosfolípidos incluyendo lecitina (yema de huevo) fosfolípidos siquientes fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina. basados que incluyen las 55 palmitoilinoleoilfosfatidilcolina. estearoilinoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina. estearoilaraquidoilfosfatidilcolina dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos que incluven У dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), y otros compuestos relacionados. Los tensioactivos o emulsionantes cargados negativamente también son adecuados como aditivos, p. ej., sulfato sódico de colesterilo y similares.

En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración a un ser humano. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración a un mamífero tal como, en el contexto veterinario, mascotas domésticas y animales agrícolas. Existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de composición de nanopartículas. (ver, por ejemplo, Pat. EE. UU. Nos. 5.916.596, 6.096.331, y 7.820.788). Las siguientes 5 formulaciones y procedimientos son meramente ejemplares y no son limitantes de manera alguna. Formulaciones adecuadas para la administración por vía oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, como una cantidad efectiva del compuesto disuelto en diluyentes, como agua, solución salina o jugo de naranja, (b) cápsulas, bolsitas o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido apropiado, y (d) emulsiones adecuadas. Las formas en comprimidos incluyen 10 uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponadores, agentes humectantes, conservantes, agentes saporíferos, y excipientes farmacológicamente compatibles. Formas de pastillas para chupar pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden el 15 ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles y semejantes que contienen, además del ingrediente activo, dichos excipientes como se conocen en la técnica.

Ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen, entre otros, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa 20 microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa, metil y propil-hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes.

- 25 Formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea compatible con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición liofilizada (secada por congelación) que requiere solamente la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Se prefieren las formulaciones inyectables.
- 35 En algunas realizaciones, la composición se formula para que tenga un intervalo de pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0, lo que incluye, por ejemplo, intervalos de pH de cualquiera de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5, y aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición se formula hasta no menos de aproximadamente 6, lo que incluye, por ejemplo, no menos de aproximadamente cualquiera de 6.5, 7, u 8 (tal como aproximadamente 8). La 40 composición también se puede hacer que sea isotónica con la sangre mediante la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.

## Kits y Dispositivos

45 También se describen kits y dispositivos para su uso en cualquiera de los procedimientos descritos en esta invención.

En un aspecto, se proporciona un catéter con una aguja (tal como una aguja desplegable) para usos según la invención, donde la aguja contiene una composición que comprende una nanopartícula que comprende rapamicina y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un catéter con una aguja (tal como una aguja desplegable) para usos según la invención, donde la aguja contiene una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina recubierta con una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un catéter con una aguja (tal como una aguja desplegable) para usos según la invención, donde la aguja contiene una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina, donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un catéter con una aguja (tal como una aguja desplegable) para usos según la invención, donde la aguja contiene una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina recubierta con una albúmina, donde el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm, por ejemplo no mayor de aproximadamente 100 nm). En algunas 60 realizaciones, se proporciona un catéter con una aguja (tal como una aguja desplegable) para usos según la invención,

donde la aguja contiene *Nab*-rapamicina. En algunas realizaciones, la aguja está envuelta en un balón. En algunas realizaciones, el diámetro de la aguja es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mm, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2 mm, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 mm, de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,9 mm, o aproximadamente 0,9 mm. La longitud de la aguja es típicamente 5 entre aproximadamente 20 y 3000 micrones, incluyendo, por ejemplo, entre aproximadamente 20-50, aproximadamente 50-100, aproximadamente 100-200, aproximadamente 200-300, aproximadamente 300-400, aproximadamente 400-500, aproximadamente 500 -600, aproximadamente 600-700, aproximadamente 700-800, aproximadamente 800-900, aproximadamente 1-2 y aproximadamente 2-3 micrones. En algunas realizaciones, el catéter contiene más de 1 (como 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más) agujas.

10

También se describen kits que comprenden uno o más recipientes que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen macrólidos (o formas de dosificación unitaria y/o artículos de fabricación) y, en algunos ejemplos, comprenden además instrucciones de uso de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en esta invención. En algunos ejemplos, el kit comprende un catéter que tiene una aguja que puede avanzar desde la luz de un vaso sanguíneo a través de una pared del vaso sanguíneo (por ejemplo, para colocar una abertura de la aguja más allá de una lámina elástica externa de la pared), y una composición de nanopartículas que comprende un macrólido y albúmina, donde la composición de nanopartículas es inyectable a través de la aguja. En algunos ejemplos, el kit comprende además una jeringa. En algunos ejemplos, la jeringa se llena con una cantidad efectiva de la composición de nanopartículas.

20

El kit puede comprender además una descripción de selección de un individuo adecuado para tratamiento. Instrucciones suministradas en los kits de la invención son típicamente instrucciones escritas sobre una etiqueta o prospecto (p.ej., una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables instrucciones leíbles por máquina (p.ej., instrucciones contenidas en un disco de almacenamiento magnético u óptico).

25

Los kits están en envases adecuados. Embalajes adecuados incluyen, pero no se limitan a, viales, botellas, jarras, embalajes flexibles (p.ej., bolsas de mylar o plástico selladas), y similares. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales tales como tampones e información interpretativa. La presente solicitud por lo tanto también proporciona artículos de fabricación, que incluyen viales (tales como viales sellados), botellas, jarras, embalajes 30 flexibles, y similares.

Las instrucciones relacionadas con el uso de las composiciones de nanopartículas generalmente incluyen información sobre la dosis, el programa de dosificación e instrucciones específicas sobre la administración de la composición de nanopartículas. Los recipientes pueden ser dosis unitarias, paquetes a granel (por ejemplo, paquetes multidosis) o 35 dosis subunitarias. Los kits también incluyen múltiples dosis unitarias de los macrólidos y las composiciones farmacéuticas e instrucciones de uso y se envasan en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias de hospital y farmacias que ofrecen formulaciones magistrales.

#### **EJEMPLOS**

40

## Ejemplo 1. Procedimiento de inyección periadventicial con catéter de microinfusión

Este ejemplo demuestra la inyección de *Nab*-rapamicina en el tejido periadventicial. Se reconstituyó *Nab*-rapamicina (Celgene Corporation) en solución salina a 5 mg/ml antes de la inyección.

45

Para inyectar *Nab*-rapamicina en el tejido periadventicial, se introdujo en la arteria el catéter de Micro-Infusión Bullfrog® (Mercator Medsystems, San Leandro, CA) mientras estaba desinflado y con la aguja de 0,9 mm envuelta dentro de un balón (figura 1A). Cuando se infló el balón, la aguja se extruyó hacia afuera, perpendicular al eje del catéter, mientras que un balón de respaldo proporcionó una fuerza opuesta para deslizar la aguja en la pared de la arteria (figura 1B). 50 Luego se administró *Nab*-rapamicina en el tejido periadventicial a través de la aguja.

## Ejemplo 2. Suministro periadventicial de *Nab-*rapamicina en un modelo de lesión por balón de arteria femoral porcina

55 Este experimento se realizó para determinar si la administración periadventicial de *Nab*-rapamicina puede disminuir la estenosis luminal en un modelo de lesión por angioplastia con balón en arteria femoral porcina.

Se utilizaron dieciséis cerdos jóvenes cruzados Yorkshire macho (peso promedio 34,9±2,3 kg) en 2 brazos del estudio (figura 2). Después de la inducción de la anestesia general, se obtuvo un acceso percutáneo a través de la arteria 60 carótida. A los animales se les administró heparina intravenosa (5000 unidades). Todos los cerdos se mantuvieron

## ES 2 819 204 T3

con 81 mg de aspirina al día después del procedimiento. Las arterias femorales se lavaron con 1 litro de solución de Ringer tratada con lactato después del sacrificio. A continuación, se recolectaron las arterias (brazo de farmacocinética) o posteriormente se fijaron en perfusión a 120 mmHg durante 10 minutos con formalina tamponada al 10 % antes de la recolección (brazo de histopatología).

Nab-rapamicina se inyectó mediante una inyección periadventicial. Un angiograma de diagnóstico inicial mostró que el diámetro de la arteria femoral objetivo era de 4 mm (figura 3A). Se colocó el catéter de microinfusión en la arteria femoral media y se infló el balón (figura 3B). Una inyección periadventicial de solución de Nab-rapamicina con contraste yodado al 20 % (IsoVue 370) mostró una cobertura circunferencial del vaso (figura 3C-3E). La angiografía de 10 finalización reveló una arteria femoral sin obstrucción (figura 3F). Hubo un 100 % de éxito en el procedimiento con 32 sitios de inyección. El tiempo medio de inyección fue de 90 segundos (1 ml/min). No hubo disecciones, trombosis precoces o tardías, hemorragias o fístulas arteriovenosas.

Se analizaron los resultados de histomorfometría después de la inyección periadventicial de *Nab*-rapamicina en la arteria femoral. Las arterias femorales tratadas con *Nab*-rapamicina periadventicial tenían áreas transversales de la luz significativamente más grandes p=0,01 (ANOVA) (figura 4A), así como áreas de sección transversal del vaso total significativamente mayores (figura 4B), p=0,005 (ANOVA) a los 28 días después del tratamiento. Hubo una tendencia a la disminución del porcentaje de estenosis luminal con el tratamiento con *Nab*-rapamicina a los 28 días. Las arterias femorales tratadas con *Nab*-rapamicina periadventicial (500 µg) tuvieron una reducción del 42 % en la estenosis luminal a los 28 días (19,5 + 3 % vs 11,4 ± 0,8 %, p = 0,01 test t) (figura 4C). La puntuación media de fibrosis medial a los 28 días fue significativamente menor en las arterias tratadas con *Nab*-rapamicina en comparación con las arterias de control tratadas con vehículo solo (figura 4D), p < 0,0001 (ANOVA).

Se analizaron los resultados farmacocinéticos después de la inyección periadventicial de *Nab*-rapamicina en la arteria femoral. Los niveles de rapamicina en sangre (suero) aumentaron en la primera hora después de una única inyección periadventicial de *Nab*-rapamicina a 500 µg, pero disminuyeron en 1 día y no fueron detectables a los 28 días (figura 5A). En la arteria femoral y el tejido perivascular circundante, la concentración de rapamicina fue más de 1500 veces la concentración en el suero en 1 hora. La rapamicina persistió durante 8 días y no fue detectable a los 28 días (figura 5B).

Se analizaron los resultados histopatológicos tras la inyección periadventicial de *Nab*-rapamicina en la arteria femoral. En la figura 6 se muestran secciones representativas de arterias femorales 28 días después del tratamiento con vehículo (figura 6A y 6B) o *Nab*-rapamicina 500 μg (figura 6C y 6D). El tratamiento con *Nab*-rapamicina se asoció con una reducción significativa de la fibrosis medial con grados similares de lesión de la lámina elástica (inserción, 100x). 35 Los vasos se tiñeron con H&E (figura 6A y 6C) y tricromo (figura 6B y 6D) y se fotografiaron a 25x.

Otros análisis de histomorfometría mostraron que el tratamiento con *Nab*rapamicina se asoció con un índice de proliferación significativamente reducido (figura 7A). Por otro lado, no hubo diferencia en la endotelización a los 28 días en las arterias femorales de control y tratadas con *Nab*-rapamicina (figura 7B).

Otros análisis de farmacocinética mostraron que el índice de proliferación disminuyó significativamente entre 3 y 28 días en las arterias lesionadas por balón tratadas con 500 µg de *Nab*-rapamicina, p=0,004 (ANOVA) (figura 8A). La reendotelización se produjo a los 8 días (figura 8B).

45 Además, a los 3 días, había significativamente menos leucocitos adventiciales en las arterias tratadas con *Nab*-rapamicina periadventicial (figura 9A). A los 28 días, las arterias tratadas con *Nab*-rapamicina tenían significativamente menos vasos adventiciales (figura 9B).

Los resultados presentados en esta invención demuestran que la administración periadventicial de *Nab*-nabrapamicina está asociada con un aumento transitorio y una caída rápida de los niveles de rapamicina en suero. 1 hora después del tratamiento, los niveles de rapamicina en el tejido perivascular eran más de 1500 veces los de la sangre y la rapamicina se retuvo en el tejido perivascular durante al menos 8 días (figura 5B). Las arterias femorales lesionadas con balón tratadas con *Nab*-rapamicina eran significativamente más grandes que las arterias tratadas con vehículo, lo que sugiere una remodelación menos negativa. Además, la administración periadventicial de *Nab*-rapamicina conduce 55 a una disminución significativa de la fibrosis medial.

Las arterias tratadas con Nab-rapamicina demostraron una infiltración de leucocitos adventiciales significativamente menor en etapas tempranas (3 días). El índice de proliferación Ki-67 de arterias tratadas con Nab-rapamicina fue significativamente menor a los 28 días (figura 8A).

60

## ES 2 819 204 T3

No hubo diferencia en la endotelización a los 28 días en las arterias femorales de control y tratadas con *Nab*-rapamicina, y la reendotelización de los vasos tratados con *Nab*-rapamicina lesionados con balón pareció ocurrir en la primera semana y pareció completarse a los 8 días (figura 10). El tratamiento con *Nab*-rapamicina conduce a una proliferación significativamente más baja y puntuaciones de fibrosis medial significativamente más bajas, lo que sugiere un mecanismo por el cual la rapamicina puede afectar la remodelación en las arterias femorales lesionadas por balón.

Una disminución en la infiltración temprana de leucocitos adventiciales y la reducción subsiguiente de la fibrosis medial y el índice de proliferación de Ki-67 a los 28 días sugiere un mecanismo por el cual la *Nab*-rapamicina periadventicial 10 puede tener un efecto.

#### REIVINDICACIONES

- Una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y albúmina para su uso en un procedimiento para inhibir la remodelación negativa o inhibir la fibrosis vascular en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, donde el procedimiento comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de dicha composición.
  - 2. La composición para uso de la reivindicación 1, donde la fibrosis vascular es fibrosis vascular medial o fibrosis adventicial.

3. La composición para uso de la reivindicación 1 o 2, donde el vaso sanguíneo es una arteria, preferiblemente donde la arteria es una arteria coronaria o una arteria periférica, más preferiblemente donde la arteria se selecciona de entre el grupo que consiste en arteria renal, arteria cerebral, arteria pulmonar y arteria de la pierna o una vena.

- 4. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la composición de nanopartículas se inyecta en el tejido adventicial del vaso sanguíneo.
- 5. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la composición de 20 nanopartículas se inyecta en una dosis de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 mg.
- 6. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el volumen de inyección de la composición de nanopartículas es de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 50 ml, preferiblemente de 25 aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 5 ml.
  - 7. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la composición de nanopartículas se inyecta a través de un catéter con una aguja.
- 30 8. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la composición de nanopartículas se inyecta al menos una vez al año.
- 9. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la composición de nanopartículas se inyecta distal o proximal al sitio de la enfermedad, o al menos a aproximadamente 2 cm del sitio de 35 la enfermedad, o en el sitio de la enfermedad.
  - 10. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el individuo tiene cualquiera de: angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, enfermedad arterial periférica, claudicación o isquemia crónica de las extremidades.
  - 11. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 200 nm, o no mayor que aproximadamente 100 nm, o no menor que aproximadamente 70 nm.
- 45 12. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la rapamicina en las nanopartículas está recubierta con albúmina.
  - 13. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el individuo es un ser humano.
  - 14. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el procedimiento se lleva a cabo durante o después de un procedimiento de intervención vascular, preferiblemente donde el procedimiento de intervención es angioplastia, colocación de stent o aterectomía.
- 55 15. Un catéter para uso en un procedimiento para inhibir la remodelación negativa o inhibir la fibrosis vascular en un vaso sanguíneo en un individuo que lo necesita, donde el catéter comprende una aguja que contiene una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y albúmina, y donde el procedimiento comprende inyectar en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido que rodea la pared del vaso sanguíneo una cantidad efectiva de dicha composición.

60

50

## ES 2 819 204 T3

- 16. El catéter para uso de la reivindicación 15, donde las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm, o no mayor de aproximadamente 100 nm, o no menor de aproximadamente 70 nm.
- 5 17. El catéter para uso de la reivindicación 15 o 16, donde la rapamicina en las nanopartículas está recubierta con albúmina.
  - 18. El catéter para uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, donde la aguja es desplegable.

Figura 1

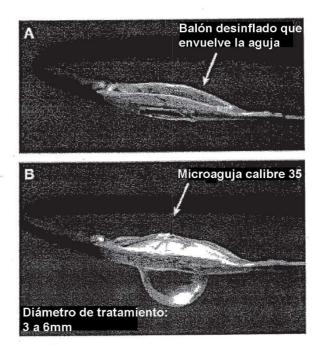


Figura 2

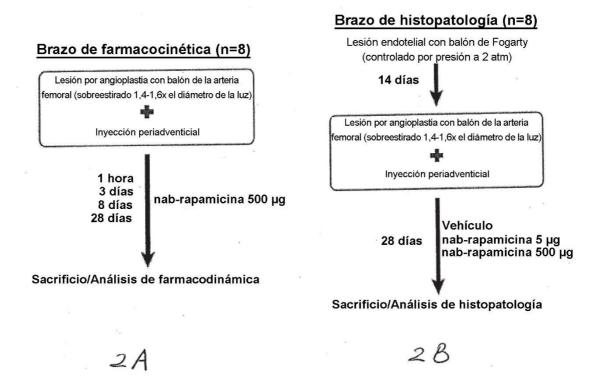


Figura 3

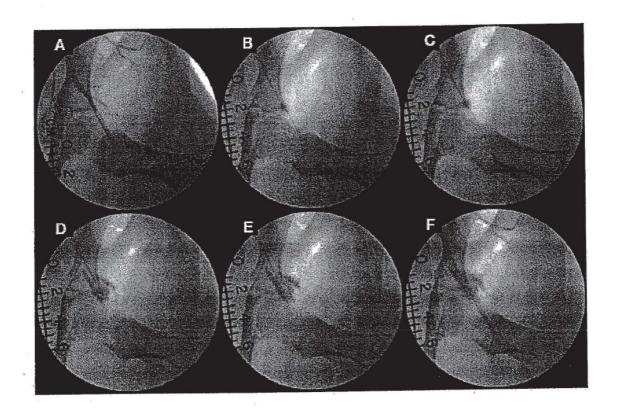


Figura 4

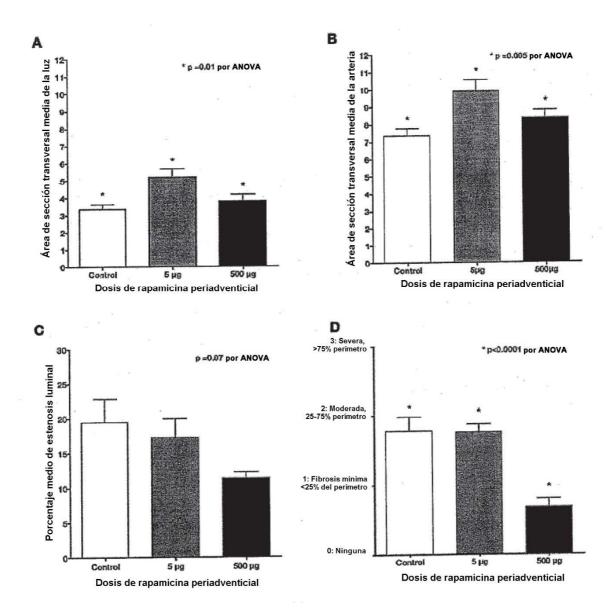
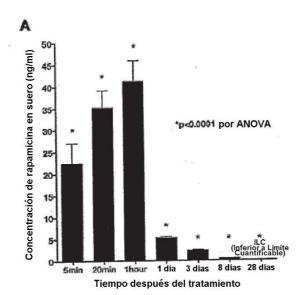


Figura 5



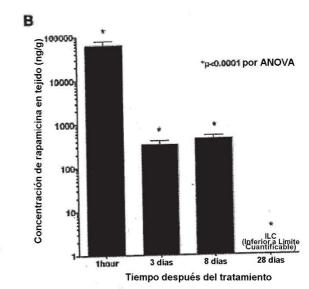


Figura 6

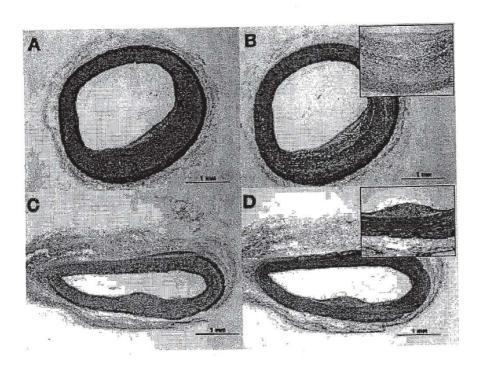
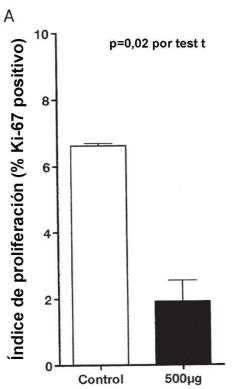
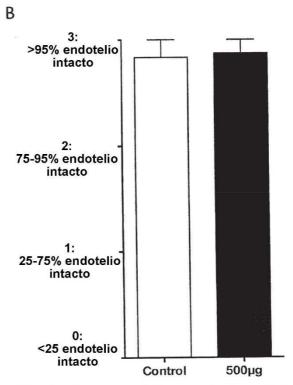


Figura 7



Dosis de rapamicina periadventicial



Dosis de rapamicina periadventicial

Figura 8

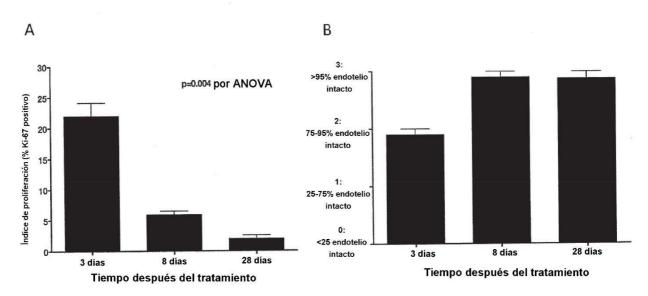
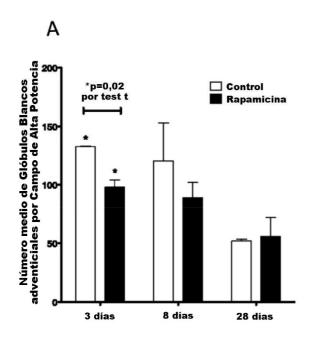


Figura 9



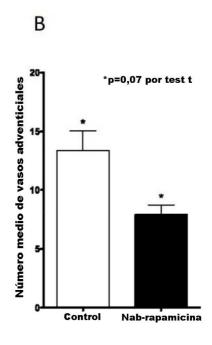


Figura 10

