

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 934 140**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/573** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61M 25/00** (2006.01)  
**A61M 25/10** (2013.01)  
**A61M 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2016 PCT/US2016/014819**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16123051**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2016 E 16743927 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2022 EP 3250277**

54 Título: **Métodos y sistemas para inhibir la inflamación vascular**

30 Prioridad:

**26.01.2015 US 201514605865**

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

**17.02.2023**

73 Titular/es:

**MERCATOR MEDSYSTEMS, INC. (100.0%)  
520 McCormick St.,  
San Leandro CA 94577, US**

72 Inventor/es:

**SEWARD, KIRK, PATRICK**

74 Agente/Representante:

**PONTI & PARTNERS, S.L.P.**

ES 2 934 140 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Métodos y sistemas para inhibir la inflamación vascular

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

**[0001]** La presente descripción se refiere, en general, a métodos y dispositivos médicos. Más particularmente, la presente descripción se refiere a métodos médicos y kits para distribuir agentes farmacéuticos en el tejido adventicio que rodea un vaso sanguíneo.

10

**[0002]** La enfermedad de las arterias coronarias es la principal causa de muerte y morbilidad en los Estados Unidos y otras sociedades occidentales. En particular, la aterosclerosis en las arterias coronarias puede causar un infarto de miocardio, comúnmente conocido como ataque cardíaco, que puede ser inmediatamente mortal o, incluso si se sobrevive, puede causar daños en el corazón que puede incapacitar al paciente. Otras enfermedades coronarias que provocan muerte e incapacidad incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, placa vulnerable o inestable y arritmias cardíacas. Además de la enfermedad de las arterias coronarias, las enfermedades de la vasculatura periférica también pueden ser mortales o incapacitantes. Los coágulos de sangre y los trombos pueden ocluir el flujo sanguíneo periférico, lo que conlleva a necrosis de tejidos y órganos. La trombosis venosa profunda en las piernas puede, en los peores casos, requerir amputación. Los coágulos en la arteria carótida pueden embolizarse y desplazarse al cerebro, causando potencialmente un accidente cerebrovascular isquémico.

15

20

**[0003]** Si bien la cirugía de derivación aortocoronaria es un tratamiento efectivo para las arterias estenosadas que son resultado de la aterosclerosis y otras causas, ésta es un procedimiento altamente invasivo que también es caro y que requiere un tiempo de hospitalización y de recuperación sustanciales. La angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA, por sus siglas en inglés), comúnmente conocida como angioplastia con globo, es menos invasiva, menos traumática y significativamente menos costosa que la cirugía de derivación. Hasta hace poco, sin embargo, la angioplastia con globo no se ha considerado un tratamiento tan efectivo como la cirugía de derivación. La eficacia de la angioplastia con globo, sin embargo, ha mejorado significativamente con la introducción de endoprótesis vascular, que implica la colocación de una estructura de armazón dentro de la arteria que ha sido tratada con angioplastia con globo. La endoprótesis vascular inhibe el recierre abrupto de la arteria y tiene cierto beneficio en la reducción de la posterior reestenosis resultante de la hiperplasia.

25

30

**[0004]** A pesar de dicha mejora, los pacientes que se han sometido a procedimientos de angioplastia con colocación posterior de endoprótesis vasculares siguen padeciendo una alta incidencia de reestenosis derivada de la hiperplasia. Muy recientemente, sin embargo, los ensayos experimentales han demostrado que la implantación de endoprótesis vasculares que han sido recubiertas con fármacos antiproliferativos puede reducir significativamente la aparición de hiperplasia, prometiendo hacer de la angioplastia combinada y con la colocación de endoprótesis vasculares una alternativa viable a la cirugía de derivación.

35

40

**[0005]** Como alternativa a la administración luminal de fármacos por endoprótesis vasculares, se ha propuesto la administración directa del fármaco en las paredes vasculares y otras paredes lumenales. Durante algún tiempo, el uso de catéteres intravasculares que tienen globos porosos, globos de aislamiento separados, manguitos expandibles y similares, se han utilizado para liberar fármacos en la superficie interna de la pared endotelial de los vasos sanguíneos.

45

**[0006]** La insuficiencia cardíaca congestiva y las arritmias cardíacas, aunque a veces están relacionadas con la enfermedad de las arterias coronarias, generalmente se tratan de manera diferente que las enfermedades oclusivas. La insuficiencia cardíaca congestiva se trata con mayor frecuencia farmacéuticamente, aunque ningún régimen farmacológico en particular ha demostrado ser muy eficaz. Las estrategias mecánicas propuestas para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva incluyen limitaciones para inhibir una mayor dilatación del músculo cardíaco, y marcapasos y dispositivos mecánicos para mejorar la función cardíaca. Las arritmias cardíacas también se pueden tratar con terapias farmacológicas, y también existen tratamientos intravasculares razonablemente eficaces para la ablación de vías conductoras aberrantes en las superficies endocárdicas. Sin embargo, ningún tratamiento para cualquiera de estas afecciones es completamente eficaz en todos los casos.

50

55

**[0007]** Los catéteres que llevan microagujas capaces de administrar agentes terapéuticos y de otro tipo en profundidad en la capa adventicia que rodea los lúmenes de los vasos sanguíneos se han descrito en la patente estadounidense n.º 6.547.303 y en la solicitud en trámite junto con la presente n.º 09/961.079, presentada el 20 de septiembre de 2001, ambas teniendo una invención común pero con una asignación diferente a la de la presente solicitud.

60

**[0008]** Las terapias farmacéuticas para las enfermedades de las arterias coronarias y otras enfermedades cardíacas y vasculares pueden ser problemáticas en una serie de aspectos. En primer lugar, puede ser difícil lograr niveles terapéuticamente eficaces de un agente farmacéutico en los tejidos cardíacos de interés. Esto es especialmente cierto en el caso de la administración sistémica de fármacos, pero también es cierto en el caso de los

65

diversos protocolos de administración intravascular de fármacos que se han sugerido. La liberación de un agente farmacéutico directamente en la superficie de una pared del vaso sanguíneo dentro del corazón o de la vasculatura periférica provoca con frecuencia que gran parte o la mayor parte del fármaco se pierda en el flujo sanguíneo luminal.

Por lo tanto, los fármacos que son difíciles de administrar a través de la pared del vaso sanguíneo a menudo no podrán alcanzar concentraciones terapéuticamente eficaces en el tejido diana. En segundo lugar, incluso cuando los fármacos se administran de forma satisfactoria en la pared del vaso sanguíneo, con frecuencia carecerán de persistencia, es decir, el fármaco se liberará rápidamente de nuevo en el flujo sanguíneo y se perderá entre los tejidos diana. En tercer lugar, con frecuencia es difícil administrar intravascularmente un agente farmacéutico a regiones enfermas remotas y/o distribuidas dentro de un vaso sanguíneo. La mayoría de los sistemas anteriores de administración intravascular de fármacos, en el mejor de los casos, administran concentraciones relativamente bajas del agente farmacéutico en regiones de la pared del vaso sanguíneo que están directamente en contacto con el catéter de administración. Por lo tanto, las regiones enfermas que pueden estar alejadas del(de los) sitio(s) de administración y/o que incluyen múltiples locus separados pueden recibir un beneficio terapéutico escaso o nulo del agente que se está administrando. En particular, la mayoría, si no todos, los aparatos anteriores de administración intravascular de fármacos no han podido administrar el fármaco en grandes regiones volumétricas de tejido, particularmente de una manera que logre concentraciones de fármacos relativamente constantes. En cuarto lugar, la administración de un agente farmacéutico en la pared del vaso sanguíneo puede ser insuficiente para tratar la causa subyacente de una enfermedad. Por ejemplo, la administración de agentes antiproliferativos en la pared del vaso sanguíneo puede tener un beneficio limitado a la hora de inhibir la migración de células de músculo liso, que se cree que es una de las causas de la hiperplasia intimal o de la proliferación celular característica de las enfermedades neoplásicas. En quinto lugar, la etiología de la enfermedad vascular puede inhibir por sí misma la administración eficaz de un agente farmacéutico. Por lo tanto, los sistemas y protocolos que están diseñados para administrar un fármaco en la pared del vaso sanguíneo en el sitio de la enfermedad pueden ver limitada su efectividad por la propia naturaleza de la enfermedad.

**[0009]** Por estas razones, sería deseable proporcionar métodos y kits adicionales y mejorados para la administración intravascular de agentes farmacéuticos con el fin de tratar enfermedades coronarias cerebrales, hepáticas, periféricas y otras enfermedades vasculares. Dichos métodos y kits adicionales y mejorados serían preferentemente adaptables también al tratamiento de enfermedades no vasculares, entre las que se incluyen cánceres y otras enfermedades neoplásicas, enfermedades asociadas con órganos particulares u otras regiones tisulares compartimentadas y otras afecciones que podrían beneficiarse de la administración localizada remota de fármacos a través de la vasculatura. En particular, sería beneficioso proporcionar métodos que aumenten las concentraciones terapéuticas de los agentes farmacéuticos en tejidos enfermos y otros tejidos diana, no solo en las paredes del vaso sanguíneo. Por ejemplo, sería particularmente deseable si los métodos y sistemas pudieran proporcionar una distribución volumétrica ampliada del agente farmacéutico administrado que incluye la dispersión tanto longitudinal como radial del(de los) sitio(s) de inyección con el fin de proporcionar niveles de dosificación terapéuticos del agente en el corazón, hígado u otro órgano o región tisular compartimentada. Sería más beneficioso si los métodos pudieran administrar eficazmente los fármacos en el tejido diana y limitar o evitar la pérdida de fármacos en el flujo sanguíneo luminal. De manera similar, sería beneficioso mejorar las concentraciones terapéuticas del agente farmacéutico administrado a un tejido diana particular. Sería aún más beneficioso si también aumentara la persistencia de dichas concentraciones terapéuticas del agente farmacéutico en el tejido, particularmente en tejidos diana alejados de la pared del vaso sanguíneo, incluyendo el tejido adventicio que rodea la pared del vaso sanguíneo. De manera adicional, sería beneficioso aumentar la uniformidad y el alcance de la administración de agentes farmacéuticos en regiones remotas, extendidas y distribuidas de la adventicia y otros tejidos que rodean los vasos sanguíneos. En algunos casos, sería beneficioso proporcionar métodos que permitan la administración de agentes farmacéuticos a través de las paredes del vaso sanguíneo en sitios no enfermos dentro del vaso sanguíneo, donde el agente podría entonces migrar a través de la adventicia u otros tejidos hasta el(los) sitio(s) enfermo(s). Al menos algunos de estos objetivos se cumplirán mediante la presente invención. Más aún, sería deseable si dicha administración intravascular de agentes farmacéuticos fuera útil para tratar enfermedades y afecciones de los tejidos y órganos además de aquellos directamente relacionados con el corazón o la vasculatura.

**[0010]** 2. Descripción de los antecedentes de la técnica. La patente estadounidense n.º 6.547.803 B2 y la solicitud publicada 2003/0171734A1, ambas teniendo una invención común pero con una asignación diferente a la presente solicitud, describen catéteres con microagujas que pueden utilizarse en al menos algunos de los métodos descritos en la presente solicitud. La distribución de fármacos a través de la circulación colateral en el corazón se analiza en Daschner y col. (1986) J. Cardiovasc. Surg. 581-584; Laham y col. (1999) Drug Met. Disp. 27:821-826; Laham y col. (2003) Cath. Cardio. Interv. 58:375-381; y Altman y col. (2003) Lymph. Res. Biol. 1:47-54. Las endoprótesis vasculares que eluyen dexametasona se han utilizado para tratar una enfermedad vascular como se describe en Gaspardone A, y col., Am J Cardiol 97:1311-1316 (2006); Han SH, y col., Am Heart J 152:887 (2006); y König A, y col., Am Heart J 153:979 (2007).

**[0011]** Gasper y col. (2013) Circ. Cardiovasc. Interv. 6:701-709, describen que la inyección adventicia de nab-rapamicina reduce la estenosis luminal de la arteria femoral porcina. El documento WO 2010/104584 A2 describe artículos y métodos para tratar afecciones vasculares, específicamente dispositivos médicos implantables que comprenden al menos un material de gel turbio tixotrópico. El documento US 2007/0269385 A1 describe métodos y sistemas para administrar agentes antiinflamatorios y otros agentes en el tejido subepitelial o periluminal que rodea

las estructuras sinusales de un paciente para el tratamiento de una enfermedad sinusal. El documento US 2014/303569 A1 describe métodos y kits para la distribución volumétrica de agentes farmacéuticos a través de la adventicia vascular y la microcirculación. El documento US 6860867 describe dispositivos quirúrgicos microfabricados para su uso en procedimientos de intervención con catéter. El documento US 2009/204104 describe métodos y dispositivos para la administración de agentes terapéuticos a la adventicia de un vaso utilizando una microjeringa basada en un catéter. Zhou y col. (2007) J. Neurochemistry. 102:667-678, describen la supresión de la expresión de ARNm y de la proteína de MCP-1 en la microglía activada por dexametasona. Owens y col. (2014) J. Vasc. Surg. 59(4):1016-24, describen la administración de infusión de dexametasona en la adventicia de la arteria femoropoplítea y los efectos sobre las concentraciones locales de MCP-1.

## BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

**[0012]** Los métodos descritos en esta invención pueden lograr concentraciones mejoradas de muchos agentes farmacéuticos en tejidos diana que rodean un vaso sanguíneo, particularmente tejidos adventicios, más particularmente tejidos adventicios coronarios. Los métodos se basan en la administración intravascular del agente farmacéutico utilizando un catéter que tiene una aguja desplegable, generalmente una aguja pequeña o una microaguja. El catéter avanza intravascularmente a un sitio de inyección diana (que puede o no ser una región enferma) en un vaso sanguíneo. La aguja avanza a través de la pared del vaso sanguíneo de modo que una abertura en la aguja se posicione en una región perivascular (definida más adelante) que rodea el sitio de inyección, y el agente farmacéutico se administra en la región perivascular a través de la microaguja. La invención proporciona un corticosteroide, para su uso en un método de tratamiento de la inflamación vascular en un paciente humano, donde el corticosteroide está destinado a ser administrado por inyección en un espacio adventicio alrededor de un vaso sanguíneo, donde dicho tratamiento reduce la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) en la sangre circulante de dicho paciente.

**[0013]** En particular, el corticosteroide para su uso según la invención reivindicada facilita una distribución volumétrica del agente farmacéutico en el tejido de un huésped vivo. Por "distribución volumétrica" se entiende que el agente farmacéutico será capaz de distribuirse tanto longitudinalmente como radialmente con respecto al eje del vaso sanguíneo desde el cual se inyecta el agente. Típicamente, el agente será capaz de distribuirse sobre una distancia de al menos 1 cm longitudinalmente y al menos 1 cm radialmente desde el sitio de inyección durante un período de tiempo no superior a 60 minutos. Por lo general, la distribución volumétrica será significativamente mayor que eso, y una concentración del agente medida en todas las ubicaciones a al menos 2 cm del sitio de administración será de al menos el 10 % de la concentración en el sitio de administración, de nuevo preferentemente después de un período de 60 minutos.

**[0014]** Si bien la presente invención no depende de una comprensión del mecanismo de distribución, en aras de la exhaustividad, se observa que los inventores de esta invención creen que esta distribución volumétrica es el resultado de la administración del agente farmacéutico en el sistema microcirculatorio linfático que rodea el vaso sanguíneo desde el cual se dirige el agente.

**[0015]** Independientemente del mecanismo actual, los métodos en esta invención dependen preferentemente del posicionamiento de una abertura de la aguja dentro del vaso sanguíneo diana, de modo que la abertura se encuentre más allá de una lámina elástica externa (EEL, por sus siglas en inglés) de la pared del vaso sanguíneo en una distancia que no exceda 5 mm, generalmente no exceda 3 mm, y preferentemente no exceda 0,5 mm. El extremo inferior del intervalo es menos crítico, y solo es necesario que la abertura esté al menos parcialmente más allá de la otra periferia de la EEL. Para la distribución linfática, se prefiere administrar agentes farmacéuticos que tengan dimensiones que no excedan 200 nm, ya que las sustancias más grandes no se distribuyen de manera eficiente.

**[0016]** El corticosteroide para su uso según la presente invención encontrará un uso particular en la vasculatura coronaria, entre la que se incluye la vasculatura arterial y venosa, para tratar una variedad de afecciones, entre las que se incluyen hiperplasia posterior a la angioplastia y posterior a la colocación de endoprótesis vasculares, insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria y similares. La presente invención también encontrará uso fuera de la vasculatura coronaria, que incluye, pero no se limita al uso en la vasculatura cerebral, la vasculatura hepática, la vasculatura periférica y la vasculatura de otros órganos y compartimentos tisulares en un paciente. Los agentes farmacéuticos pueden administrarse para tratar prácticamente cualquier afección que sea susceptible de administración localizada de fármacos, incluyendo la administración de agentes antineoplásicos para tratar tumores y otras afecciones neoplásicas, la administración de antibióticos y otros agentes antiinfecciosos para tratar infecciones y otras enfermedades causadas por patógenos y similares. Tal como se reivindica, la invención hace referencia a un corticosteroide para su uso en un método de tratamiento de inflamación vascular.

**[0017]** Se ha descubierto que este protocolo de administración tiene varias ventajas inesperadas. En primer lugar, se ha descubierto que la inyección directa en la región perivascular proporciona inmediatamente concentraciones relativamente altas del agente farmacéutico en un volumen que rodea inmediatamente el tejido inyectado. En segundo lugar, después de la inyección, se ha descubierto que los agentes inyectados se distribuirán circunferencialmente para rodear sustancialmente de manera uniforme el vaso sanguíneo en el sitio de inyección, así

como longitudinalmente para alcanzar posiciones que están a 1 cm, 2 cm, 5 cm o más lejos del sitio de inyección. En particular, se ha descubierto que los agentes farmacéuticos inyectados se distribuyen transmuralmente a través de las capas endotelial e íntima del vaso sanguíneo, así como en la media, o capa muscular, de la pared del vaso sanguíneo.

En las arterias coronarias, además de la migración circunferencial y longitudinal, el agente farmacéutico puede migrar a través del miocardio para llegar a la adventicia y a las estructuras de la pared que rodean los vasos sanguíneos distintos de aquellos a través de los cuales se ha inyectado el agente. Actualmente se cree que existen vías para la distribución del agente farmacéutico a través del espacio pericárdico y el espacio subepicárdico y también pueden existir en los vasos vasculares y otros canales capilares a través del músculo y los tejidos conjuntivos. En tercer lugar, el(los) agente(s) farmacéutico(s) administrado(s) y distribuido(s) persistirán durante horas o días y volverán a liberarse en la pared del vaso sanguíneo con el tiempo. Por lo tanto, se puede lograr un efecto terapéutico prolongado basado en el agente farmacéutico tanto en la adventicia como en la pared del vaso sanguíneo. En cuarto lugar, después de que se haya producido la distribución, la concentración del agente farmacéutico en toda su región de distribución será muy uniforme. Si bien la concentración del agente farmacéutico en el sitio de inyección siempre seguirá siendo la más alta, las concentraciones en otras ubicaciones en la adventicia periférica alrededor del sitio de inyección generalmente alcanzarán al menos aproximadamente el 10 % de la concentración en el sitio de inyección, a menudo siendo al menos de aproximadamente el 25 % y a veces al menos de aproximadamente el 50 %. De manera similar, las concentraciones en la adventicia en ubicaciones separadas longitudinalmente del sitio de inyección por aproximadamente 5 cm generalmente alcanzarán al menos el 5 % de la concentración en el sitio de inyección, a menudo siendo al menos del 10 % y a veces siendo al menos del 25 %. Por último, la presente invención permitirá la inyección de un corticosteroide a través de regiones no enfermas de la vasculatura coronaria y periférica para tratar regiones enfermas adyacentes o remotas de la vasculatura. Esto último es particularmente ventajoso, ya que las regiones enfermas pueden ser refractarias a una microaguja eficaz o a otros protocolos de administración intravascular. Por lo tanto, el(los) agente(s) farmacéutico(s) se puede(n) administrar en la adventicia que rodea las regiones enfermas a través de sitios de inyección remotos.

**[0018]** Los beneficios de la presente invención se logran mediante la administración de los agentes corticosteroides en una región perivascular que rodea una arteria coronaria u otro vaso sanguíneo. La región perivascular se define como la región más allá de la lámina elástica externa de una arteria o más allá de la túnica media de una vena. Por lo general, la inyección se realizará directamente en la región de los vasos vasculares de la adventicia, y se ha descubierto que el agente farmacéutico se dispersa a través de la adventicia circunferencial, longitudinal y transmuralmente a partir del sitio de inyección. Dicha distribución puede proporcionar la administración de concentraciones terapéuticamente eficaces de muchos fármacos que serían difíciles de administrar de otra manera.

**[0019]** La adventicia es una capa de tejido graso que rodea las arterias de los sistemas cardiovascular humano y de otros vertebrados. La lámina elástica externa (ELL) separa el tejido adventicio graso del tejido muscular que forma la pared arterial. Las microagujas pueden utilizarse para pasar a través del tejido muscular del vaso sanguíneo y la EEL con el fin de llegar al espacio perivascular en el que se inyecta el fármaco. Los fármacos se encontrarán normalmente en forma fluida por sí mismos, o se suspenderán en vehículos acuosos o fluidos con el fin de permitir la dispersión de los agentes farmacéuticos a través de la adventicia.

**[0020]** El tejido adventicio tiene una alta concentración de lípidos que solubilizarán preferentemente agentes farmacéuticos lipófilos y agentes hidrófilos u otros agentes farmacéuticos que se incorporan en vehículos lipófilos, adyuvantes o similares. Tanto los agentes farmacéuticos lipófilos como no lipófilos tendrán la capacidad de difundirse dentro de la adventicia y a través de la misma, con la velocidad y el alcance de dicha difusión estando controladas, al menos en parte, por el grado y la naturaleza de los restos lipófilos presentes en los agentes farmacéuticos. Por lo tanto, cuando se inyectan agentes farmacéuticos, ya sea por sí mismos o en un vehículo acuoso, los agentes pueden tender a ser absorbidos preferentemente por los lípidos en la adventicia. Sin embargo, los agentes farmacéuticos no permanecen localizados en el sitio de inyección, sino que migran y se dispersan a través de la adventicia a lugares alejados del sitio de inyección. La afinidad entre los agentes farmacéuticos y los lípidos en la adventicia, sin embargo, proporcionará una liberación controlada y sostenida de los agentes lipófilos y otros agentes farmacéuticos con el tiempo. Por lo tanto, la administración de agentes farmacéuticos en la adventicia crea un sistema de liberación controlada biológica para los agentes. En particular, los agentes farmacéuticos se liberarán lentamente de nuevo de la adventicia hacia el músculo y otras capas de la pared del vaso sanguíneo para proporcionar un tratamiento farmacológico prolongado de esas áreas. Dichos tratamientos prolongados pueden resultar particularmente útiles para inhibir la hiperplasia vascular y otras afecciones que se cree que se inician dentro de las células del músculo liso y otros componentes de la pared del vaso sanguíneo.

**[0021]** Los agentes farmacéuticos formulados para proporcionar una liberación sostenida o controlada de las sustancias farmacológicamente activas se pueden introducir directamente en la adventicia mediante inyección utilizando una microaguja. En la técnica se conocen numerosas formulaciones de liberación controlada particulares. Las formulaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas que proporcionan difusión a través de los poros de un microvehículo u otra partícula, erosión de partículas o películas de barrera y combinaciones de los mismos. De manera adicional, se pueden proporcionar micropartículas o nanopartículas de sustancias farmacéuticas puras (sin mezcla). También se pueden utilizar formas reticuladas de dichas sustancias, y se pueden emplear combinaciones de las mismas con polímeros erosionables. Se pueden proporcionar otras formulaciones convencionales, tales como

liposomas, solubilizantes (por ejemplo, ciclodextrinas) y similares, para controlar la liberación de la sustancia activa en el agente farmacéutico.

**[0022]** Un método para distribuir un agente farmacéutico en el tejido adventicio del corazón de un huésped vertebrado vivo, tal como un corazón humano, comprende posicionar una microaguja a través de la pared de un vaso sanguíneo coronario y administrar una cantidad del agente farmacéutico a través de la misma. La abertura de la microaguja está ubicada en un espacio perivascolar que rodea el vaso sanguíneo, y el agente farmacéutico se distribuye sustancialmente por completo de forma circunferencial a través del tejido adventicio que rodea el vaso sanguíneo en el sitio de la microaguja. Por lo general, el agente se distribuirá además longitudinalmente a lo largo del vaso sanguíneo a lo largo de una distancia de al menos 1 cm, a menudo una distancia de al menos 5 cm, y a veces una distancia de al menos 10 cm, en un período de tiempo no superior a 60 minutos, a menudo en un plazo de 5 minutos o menos. Si bien la concentración del agente farmacéutico en la adventicia disminuirá algo en la dirección longitudinal, generalmente, la concentración medida a una distancia de 5 cm del sitio de inyección será de al menos el 5 % de la concentración medida al mismo tiempo en el sitio de inyección, siendo a menudo de al menos el 10 %, siendo con frecuencia de hasta el 25 % y siendo a veces de hasta el 50 %.

**[0023]** La abertura de la microaguja se posicionará de manera que se encuentre más allá de la lámina elástica externa (EEL) de la pared del vaso sanguíneo y en la región perivascolar que rodea la pared. Por lo general, la abertura se posicionará a una distancia de la pared interna del vaso sanguíneo que es igual a al menos el 10 % del diámetro luminal medio del vaso sanguíneo en el sitio de inyección. Preferentemente, la distancia estará en el intervalo del 10 % al 75 % del diámetro luminal medio. Las cantidades del agente farmacéutico administrado en la región perivascolar pueden variar considerablemente, pero normalmente estarán en el intervalo de 10 µl a 5000 µl, siendo normalmente de 100 µl a 1000 µl, y siendo a menudo de 250 µl a 500 µl. Dichos métodos para distribuir los agentes farmacéuticos se utilizarán con mayor frecuencia en las arterias coronarias, típicamente para el tratamiento de la hiperplasia o la placa vulnerable. Sin embargo, los métodos pueden encontrar uso, además, en pacientes que padecen otras enfermedades vasculares, tales como aquellas en la vasculatura periférica, y en pacientes que padecen afecciones coronarias, entre las que se incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas y similares. En estos últimos casos, los métodos son particularmente útiles para administrar agentes farmacéuticos de forma amplia y uniforme a través del miocardio mediante el uso de una o una cantidad relativamente baja de inyecciones en la vasculatura coronaria.

**[0024]** Los métodos para depositar un agente lipófilo u otro agente farmacéutico en el tejido adventicio de un huésped vertebrado vivo, típicamente un corazón humano u otro tejido, comprenden posicionar una microaguja a través de la pared del vaso sanguíneo coronario y administrar una cantidad del agente farmacéutico en el espacio perivascolar que rodea el vaso sanguíneo. El agente se administra a través de una abertura en la microaguja directamente en el espacio perivascolar para que se distribuya dentro del tejido adventicio que rodea el vaso sanguíneo. Tal como se describió anteriormente en términos generales, la interacción entre el agente farmacéutico y la adventicia que contiene lípidos proporciona un depósito o reservorio del fármaco que posteriormente se libera en la pared del vaso sanguíneo y otros tejidos de manera controlada a lo largo del tiempo. Mientras que el agente farmacéutico depositante en el tejido adventicio coronario puede encontrar el mayor uso, la deposición y liberación de medicamentos de otros tejidos adventicios ubicados alrededor de la vasculatura periférica también encontrarán uso en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica, así como enfermedades de otros órganos y tejidos.

**[0025]** Agentes farmacéuticos a modo de ejemplo para tratar la reestenosis y la hiperplasia incluyen agentes antiproliferativos, agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, antibióticos macrólidos, estatinas, agentes antiséptico, inhibidores de la metaloproteínasa e inhibidores y moduladores del ciclo celular. Los agentes para el tratamiento de la arritmia incluyen amiodarona, ibutilida y mexiletina. Los agentes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva incluyen betabloqueantes, liberadores de óxido nítrico, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los canales de calcio. Los agentes para el tratamiento de la placa vulnerable (inestable) incluyen antibióticos macrólidos, agentes antiinflamatorios, estatinas y tioglitazonas. Los agentes para el tratamiento del vasoespasmó incluyen cerapamilo y lapararína. Una lista más completa de agentes farmacéuticos adecuados para el tratamiento de tejidos y órganos coronarios, vasculares y otros tejidos y órganos enfermos se expone en la Tabla I a continuación. La invención reivindicada se refiere al uso de corticosteroides.

**[0026]** Un método para administrar un agente farmacéutico a una región de tratamiento enferma en un vaso sanguíneo coronario comprende posicionar una microaguja a través de la pared de una arteria coronaria en un sitio de administración separado de la región de tratamiento enferma. El sitio de administración puede estar ubicado dentro del mismo vaso sanguíneo que la región de tratamiento enferma en una ubicación que está separada longitudinalmente de dicha región, o puede estar ubicado en un vaso sanguíneo diferente, que incluye una arteria diferente, o más generalmente, en una vena coronaria cognada. En todos los casos, una cantidad del agente farmacéutico se administra a través de una abertura en la microaguja en un espacio perivascolar que rodea el sitio de administración para que el agente se distribuya en el tejido adventicio que rodea la región de tratamiento enferma para proporcionar la terapia deseada. En algunos casos, la región de tratamiento enferma puede haber sido previamente tratada con una endoprótesis vascular donde el sitio de administración está separado de la endoprótesis vascular, ya sea longitudinalmente lejos de la endoprótesis vascular en la misma arteria coronaria o a distancia de la endoprótesis

vascular en otra arteria o vena coronaria.

5 **[0027]** Los kits para administrar agentes farmacéuticos a un paciente que padece o corre el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias u otra enfermedad vascular o no vascular comprenden un catéter e instrucciones para el uso del catéter. El catéter tiene una microaguja que se puede hacer avanzar desde el lumen del vaso sanguíneo a través de una pared de un vaso sanguíneo para posicionar una abertura de la microaguja en un espacio perivascular que rodea el vaso sanguíneo. Las instrucciones de uso establecen cualquiera de los tres protocolos de tratamiento a modo de ejemplo descritos anteriormente.

10 **[0028]** El agente farmacéutico se administra desde un lumen de vaso sanguíneo en un espacio perivascular que rodea el vaso sanguíneo de modo que el agente se distribuya circunferencialmente a través del tejido adventicio que rodea el vaso sanguíneo. Por lo general, el agente también se distribuirá longitudinalmente a lo largo del vaso sanguíneo a una distancia de al menos 5 cm en un tiempo no superior a 5 minutos, por lo general en un plazo de 1 minuto o menos. En algunos casos, el agente puede distribuirse adicionalmente en regiones de la adventicia que rodean otros vasos sanguíneos.

15 **[0029]** Se pueden proporcionar métodos y aparatos para confirmar que la abertura de la aguja de inyección de agente farmacéutico está presente más allá de la lámina elástica externa (EEL) antes de administrar el agente farmacéutico. Tal como se analizó anteriormente, a menudo será deseable colocar la abertura de administración de la aguja de administración de agente farmacéutico justo más allá de la periferia o perímetro exterior de la EEL antes de la inyección del agente farmacéutico deseado. La dificultad con dicho posicionamiento es que el espesor de la EEL puede variar significativamente, teniendo típicamente de 0,1 mm a 5 mm de espesor, teniendo generalmente menos de 3 mm de espesor. La longitud efectiva de la aguja desplegada puede no ser siempre suficiente para asegurar que la abertura de administración esté en la región de envoltura cilíndrica preferida de 0 mm a 5 mm fuera de la EEL. Por otra parte, las variaciones en el espesor de la placa y otro material obstructivo que puede estar presente en el interior del vaso sanguíneo también pueden afectar a la capacidad de la aguja para penetrar en la pared vascular y posicionar la abertura de administración a la distancia requerida más allá de la periferia de la EEL. Por lo tanto, con el fin de asegurar que el fármaco entre en esta envoltura cilíndrica preferida que rodea el vaso sanguíneo, es útil confirmar la posición de la abertura de administración antes de la administración del agente farmacéutico.

20 **[0030]** La confirmación de la posición de la abertura de administración del agente farmacéutico se puede lograr de diversas maneras. Más simplemente, se puede inyectar un bolo de agente de contraste radioopaco u otro medio visible a través de la aguja después de lograr el posicionamiento inicial de la aguja. Al observar entonces la distribución de los medios, generalmente de forma fluoroscópica, se puede evaluar la posición de la abertura. Si la aguja aún se encuentra dentro de la EEL, el bolo permanecerá contenido dentro de la pared y parecerá tener bordes bien definidos y generalmente se estrechará longitudinalmente a medida que se diseccione la pared. Si la abertura está posicionada adecuadamente fuera de la EEL, por el contrario, el medio se distribuirá longitudinalmente a lo largo del vaso en el patrón deseado. Por último, si la aguja se ha extendido más allá del espacio adventicio preferido y hacia el músculo, el medio generalmente seguirá un patrón de distribución no homogéneo entre las fibras musculares. Solo cuando se confirme el patrón deseado característico de la administración adventicia, se administrará el agente farmacéutico.

25 **[0031]** En otros casos, varios sensores se pueden unir o acoplar de otro modo a la aguja de administración, generalmente cerca de la abertura de administración, con el fin de detectar la posición de la aguja. Los sensores útiles incluyen sensores de temperatura, sensores de pH, sensores de impedancia eléctrica y similares. También es posible medir la contrapresión en un fluido inyectado, ya sea solución salina u otro agente no activo o el agente farmacéutico en sí, con el fin de determinar la posición de la aguja. La inyección en la pared del vaso sanguíneo normalmente dará como resultado una contrapresión mayor que la inyección en el espacio adventicio. También será posible controlar la fuerza de inserción de la aguja, por ejemplo, proporcionando un medidor de deflexión en una parte de la aguja, o de otro modo.

30 **[0032]** La invención reivindicada proporciona un corticosteroide para su uso en un método para tratar la inflamación vascular en un paciente humano. El método puede implicar la inhibición de la inflamación en la vasculatura de los pacientes, comprendiendo dicho método identificar a un paciente en riesgo o que padece inflamación vascular, posicionar un catéter dentro de un lumen de un vaso sanguíneo del paciente, hacer avanzar una aguja radialmente hacia afuera desde el catéter a través de la pared del vaso sanguíneo y en el tejido adventicio que rodea el vaso sanguíneo en una ubicación diana, y administrar (mediante inyección) el corticosteroide en un espacio adventicio alrededor de un vaso sanguíneo en una cantidad suficiente para inhibir la inflamación del vaso sanguíneo. Como se utiliza en esta invención, inhibir significará reducir o prevenir la inflamación en la vasculatura del paciente.

35 **[0033]** En aspectos específicos de los métodos para inhibir la inflamación arterial y otra inflamación vascular, el paciente puede correr el riesgo o padecer enfermedad arterial periférica, particularmente en una arteria seleccionada del grupo que consiste en arterias ilíacas, arterias femorales, arterias poplíteas, arterias tibiales y arterias peroneas. En otros aspectos, el paciente puede correr el riesgo o padecer enfermedad de las arterias coronarias. Agentes antiinflamatorios a modo de ejemplo incluyen corticosteroides que incluyen mineralocorticoides y glucocorticoides, 65 estatinas y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs, por sus siglas en inglés), con la dexametasona siendo

un ejemplo específico preferido. La inflamación vascular puede detectarse en función de la falta de un aumento significativo o una reducción, respectivamente, de los niveles de biomarcadores en la sangre circulante, tal como la proteína C reactiva de alta sensibilidad y la proteína quimioatrayente de monocitos 1. Por lo tanto, estos marcadores pueden servir como indicadores útiles de la capacidad de la presente invención para reducir la inflamación, donde estos marcadores pueden detectarse en la sangre circulante sistémica. Estos marcadores se aumentan típicamente en dos veces o más tras la lesión de los tejidos arteriales en el cuerpo, por lo que la prevención, inhibición o reducción de dicho aumento es indicativo de la capacidad de combatir la inflamación localizada. Según la invención reivindicada, dicho tratamiento de la inflamación vascular reduce la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) en la sangre circulante del paciente.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

### [0034]

La Fig. 1 es una ilustración esquemática de una arteria coronaria junto con el tejido circundante que ilustra la relación entre el espacio perivascular, la adventicia y los componentes de la pared del vaso sanguíneo.

La Fig. 1A es una vista en perspectiva esquemática de un dispositivo quirúrgico microfabricado para procedimientos de intervención en una condición no accionada.

La Fig. 1B es una vista esquemática a lo largo de la línea 1B-1B de la Fig. 1A.

La Fig. 1C es una vista esquemática a lo largo de la línea 1C-1C de la Fig. 1A.

La Fig. 1D es una ilustración esquemática de una microaguja que tiene una abertura posicionada a una distancia preferida más allá de la lámina elástica externa (EEL).

La Fig. 1E ilustra la distribución volumétrica de fármacos lograda mediante el posicionamiento de microaguja de la Fig. 1D.

La Fig. 2A es una vista en perspectiva esquemática del dispositivo quirúrgico microfabricado de la Fig. 1A en una condición accionada.

La Fig. 2B es una vista esquemática a lo largo de la línea 2B-2B de la Fig. 2A.

La Fig. 3 es una vista en perspectiva esquemática del dispositivo quirúrgico microfabricado cuando se inserta en la vasculatura de un paciente.

Las Figs. 3A-3C ilustran la inyección de un medio de radiocontraste para ayudar a determinar si la abertura de administración de agente farmacéutico de una aguja de inyección se coloca adecuadamente dentro del espacio adventicio preferido que rodea un vaso sanguíneo.

La Fig. 3D ilustra la colocación opcional de sensores en una aguja de inyección de fármaco, cuyos sensores pueden detectar si la aguja ha avanzado en el espacio adventicio preferido que rodea un vaso sanguíneo.

La Fig. 4 es una vista en perspectiva esquemática de otro dispositivo quirúrgico microfabricado de la presente invención.

La Fig. 5 es una vista esquemática en perspectiva de otro dispositivo quirúrgico microfabricado más insertado en la vasculatura de un paciente.

Las Figs. 6A y 6B ilustran la fase inicial de la inyección de un agente farmacéutico en un espacio perivascular utilizando el catéter de la Fig. 3. La Fig. 6A es una vista tomada a través del vaso sanguíneo y la Fig. 6B es una vista tomada a lo largo de la longitud longitudinal del vaso sanguíneo.

Las Figs. 7A y 7B son similares a las Figs. 6A y 6B que muestran el alcance de la distribución del agente farmacéutico en un momento posterior después de la inyección.

Las Figs. 8A y 8B son de nuevo similares a las Figs. 6A y 6B que muestran el alcance de la distribución del agente farmacéutico en un momento aún posterior después de la inyección.

Las Figs. 9 y 10 ilustran los datos descritos en la sección de Parte experimental de esta invención.

Las Figs. 11A y 11B muestran los niveles de dexametasona medidos en las arterias carótidas de un cerdo 1, 4 y 7 días después de la administración confirmada de 1 mg de dexametasona fosfato sódico en un volumen de 3 ml a la adventicia de la arteria carótida con el catéter de microinfusión Bullfrog. La administración se hizo en el segmento 3 en cada caso. Cada línea representa una sola arteria.

La Fig. 12 es una imagen fluoroscópica del tratamiento endovascular con dexametasona complementaria como se describe en la sección de Parte experimental. El paciente era un varón de 49 años con claudicación incapacitante grave y una oclusión de 16 cm de la arteria femoral superficial (SFA, por sus siglas en inglés). Después de asegurar el acceso a través de la lesión con un alambre deslizante, la lesión se trató con angioplastia con globo. Después de la angioplastia exitosa, se realizaron cuatro inyecciones de 1,0 ml a lo largo de la longitud de la lesión (solo se muestran tres). En el panel izquierdo, se observa un discreto rubor de contraste en cada sitio de inyección. Tenga en cuenta que el contraste aparece circunferencialmente en cada sitio de inyección. Tres minutos más tarde, se puede observar que la mezcla fármaco-contraste se ha dispersado longitudinalmente para cubrir por completo el segmento tratado. El paciente lleva ahora 2 años sometido a su procedimiento inicial, sigue siendo permeable y se queja solo de claudicación leve con esfuerzo intenso. Tiene un índice tobillo-braquial (ABI) de 1,09 y una relación de velocidad sistólica máxima de menos de 2,5.

La Fig. 13 muestra ejemplos de patrones de difusión de dexametasona-contraste típicos en pacientes tratados.

La Fig. 14 muestra que el índice tobillo-braquial (ABI) medio mejoró significativamente desde el valor de referencia en todos los puntos de tiempo posteriores al procedimiento.

La Fig. 15 muestra el intervalo mediana e intercuartil de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP, por sus siglas en inglés) detectada en suero circulante de pacientes de la investigación publicada de Schillinger 2002 con

reestenosis 6 meses posteriores al procedimiento, pacientes de Schillinger 2002 sin reestenosis 6 meses posteriores al procedimiento, pacientes del estudio piloto DANCE y pacientes del ensayo DANCE. Estos datos indican que la administración de dexametasona junto con la terapia de revascularización es capaz de reducir la inflamación y, por lo tanto, mejorar los resultados de la permeabilidad.

5 La Fig. 16 muestra la desviación promedio y típica de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) circulante en pacientes del ensayo DANCE, así como en pacientes de la investigación publicada por Cipollone 2001, que muestra un aumento típico de MCP-1 después de angioplastia en las arterias coronarias, pero una  
10 disminución de MCP-1 cuando la revascularización de la arteria periférica se combinó con la administración adventicia y perivascular de dexametasona con una dosis de aproximadamente 1,6 mg por centímetro longitudinal de lesión tratada (DANCE).

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 **[0035]** Preferentemente, los catéteres microfabricados se utilizan para la inyección intravascular. La siguiente descripción proporciona dos realizaciones representativas de catéteres que tienen microagujas adecuadas para la administración de un agente farmacéutico en un espacio perivascular o tejido adventicio. Una descripción más completa de los catéteres y métodos para su fabricación se proporciona en la patente estadounidense n.º 6.547.803 B2.

20 **[0036]** El espacio perivascular es el espacio potencial sobre la superficie externa de una "pared vascular" de una arteria o vena. Con referencia a la Fig. 1, se muestra una pared arterial típica en sección transversal donde el endotelio E es la capa de la pared que está expuesta al lumen del vaso sanguíneo L. Debajo del endotelio se encuentra la membrana basal BM que, a su vez, está rodeada por la íntima I. La íntima, a su vez, está rodeada por la lámina  
25 elástica interna IEL sobre la cual se ubica la media M. A su vez, la media está cubierta por la lámina elástica externa (EEL) que actúa como la barrera externa que separa la pared arterial, mostrada en conjunto como W, de la capa adventicia A. Por lo general, el espacio perivascular se considerará cualquier cosa que se encuentre más allá de la lámina elástica externa EEL, incluyendo las regiones dentro de la adventicia y más allá.

30 **[0037]** La microaguja se inserta, preferentemente en una dirección sustancialmente normal, en la pared de un vaso (arteria o vena) para eliminar tanto trauma al paciente como sea posible. Hasta que la microaguja está en el sitio de una inyección, ésta se posiciona al margen para que no roce con su punta las paredes arteriales o venosas. Específicamente, la microaguja permanece encerrada en las paredes de un accionador o vaina unido a un catéter para que no lesione al paciente durante la intervención o al médico durante la manipulación. Cuando se alcanza el sitio de inyección, el movimiento del accionador a lo largo del vaso termina, y el accionador se acciona para hacer que  
35 la microaguja sea empujada hacia afuera, sustancialmente perpendicular al eje central de un vaso, por ejemplo, en el que se ha insertado el catéter.

**[0038]** Como se muestra en las Figs. 1A-2B, un catéter intravascular microfabricado 10 incluye un accionador 12 que tiene un cuerpo de accionador 12a y un eje longitudinal central 12b. El cuerpo del accionador más o menos  
40 forma un contorno en forma de C que tiene una abertura o hendidura 12d que se extiende sustancialmente a lo largo de su longitud. Una microaguja 14 está ubicada dentro del cuerpo del accionador, como se analiza con más detalle a continuación, cuando el accionador está en su condición no accionada (estado plegado) (Fig. 1B). La microaguja se mueve fuera del cuerpo del accionador cuando el accionador se acciona para estar en su condición accionada (estado desplegado) (Fig. 2B).

45 **[0039]** El accionador puede estar tapado en su extremo proximal 12e y extremo distal 12f por un extremo de cable 16 y un extremo de punta 18, respectivamente, de un catéter terapéutico 20. El extremo de la punta del catéter sirve como un medio para ubicar el accionador en el interior de un vaso sanguíneo mediante el uso de recubrimientos o marcadores radiopacos. La punta de catéter también forma una junta hermética en el extremo distal 12f del accionador. El extremo de cable del catéter proporciona las interconexiones necesarias (fluídica, mecánica, eléctrica u óptica) en el extremo proximal 12e del accionador.

**[0040]** Los anillos de retención 22a y 22b se ubican en los extremos distal y proximal, respectivamente, del accionador. La punta del catéter se une al anillo de retención 22a, mientras que el cable del catéter se une al anillo de  
55 retención 22b. Los anillos de retención están hechos de un material delgado, del orden de 10 a 100 micrómetros (µm), sustancialmente rígido, tal como parileno (tipos C, D o N), o un metal, por ejemplo, aluminio, acero inoxidable, oro, titanio o tungsteno. Los anillos de retención forman una estructura sustancialmente rígida en forma de "C" en cada extremo del accionador. El catéter puede unirse a los anillos de retención mediante, por ejemplo, una soldadura a tope, una soldadura ultrasónica, encapsulación polimérica integral o un adhesivo tal como una epoxi.

60 **[0041]** El cuerpo del accionador comprende además una sección central expandible 24 ubicada entre los anillos de retención 22a y 22b. La sección expandible 24 incluye un área abierta interior 26 para una expansión rápida cuando se suministra un fluido de activación a esa área. La sección central 24 está hecha de un material delgado, semirrígido o rígido, expandible, tal como un polímero, por poner un ejemplo, parileno (tipos C, D o N), silicona, poliuretano o  
65 poliimida. La sección central 24, tras el accionamiento, es expandible de algún modo como un dispositivo de globo.

- 5 **[0042]** La sección central es capaz de soportar presiones de hasta aproximadamente 100 atmósferas tras la aplicación del fluido de activación al área abierta 26. El material del que está hecha la sección central es rígido o semirrígido en el sentido de que la sección central vuelve sustancialmente a su configuración y orientación originales (la condición no accionada) cuando el fluido de activación se retira del área abierta 26. Por lo tanto, en este sentido, la sección central es muy diferente a un globo que no tiene una estructura inherentemente estable.
- 10 **[0043]** El área abierta 26 del accionador está conectada a un conducto, tubo o vía de fluido de administración 28 que se extiende desde el extremo del cable del catéter hasta el extremo proximal del accionador. El fluido de activación se suministra al área abierta a través del tubo de administración. El tubo de administración puede estar fabricado de Teflon® u otros plásticos inertes. El fluido de activación puede ser una solución salina o un tinte radioopaco.
- 15 **[0044]** La microaguja 14 puede estar ubicada aproximadamente en el centro de la sección central 24. Sin embargo, como se analiza a continuación, esto no es necesario, especialmente cuando se utilizan múltiples microagujas. La microaguja se fija a una superficie exterior 24a de la sección central. La microaguja se fija a la superficie 24a mediante un adhesivo, tal como cianoacrilato. La estructura tipo malla (si se incluye) puede estar hecha, por ejemplo, de acero o nailon.
- 20 **[0045]** La microaguja incluye una punta afilada 14a y un árbol 14b. La punta de la microaguja puede proporcionar un borde o punto de inserción. El árbol 14b puede ser hueco y la punta puede tener un puerto de salida 14c, lo que permite la inyección de un producto farmacéutico o fármaco en un paciente. Sin embargo, la microaguja no necesita ser hueca, ya que puede configurarse como una sonda neural para realizar otras tareas.
- 25 **[0046]** Como se muestra, la microaguja se extiende aproximadamente de manera perpendicular desde la superficie 24a. Por lo tanto, como se describe, la microaguja se moverá sustancialmente de manera perpendicular a un eje de un vaso o arteria en el que se ha insertado, para permitir la punción directa o la ruptura de las paredes vasculares.
- 30 **[0047]** La microaguja incluye además un conducto, tubo o vía de fluido de administración de productos farmacéuticos o fármacos 14d que coloca la microaguja en comunicación fluida con la interconexión de fluido apropiada en el extremo del cable del catéter. Este tubo de administración puede formarse integralmente con el árbol 14b, o puede formarse como una pieza separada que posteriormente se une al árbol mediante, por ejemplo, un adhesivo tal como una epoxi.
- 35 **[0048]** La aguja 14 puede ser una aguja de acero de calibre 30 o más pequeña. De manera alternativa, la microaguja puede ser microfabricada a partir de polímeros, otros metales, aleaciones metálicas o materiales semiconductores. La aguja, por ejemplo, puede estar hecha de parileno, silicio o vidrio. Las microagujas y los métodos de fabricación se describen en la publicación de patente estadounidense 2002/0188310, titulada "Microfabricated Surgical Device", que tiene una invención común pero con una asignación diferente a la solicitud objeto.
- 40 **[0049]** El catéter 20, en uso, se inserta a través de una arteria o vena y se mueve dentro de la vasculatura de un paciente, por poner un ejemplo, una arteria 32, hasta que se alcanza una región específica diana 34 (véase la Fig. 3). Como es bien conocido en los procedimientos de intervención con catéteres, el catéter 20 puede seguir un alambre de guía 36 que se ha insertado previamente en el paciente. Opcionalmente, el catéter 20 también puede seguir la trayectoria de un catéter guía insertado previamente (no se muestra) que abarca el alambre guía.
- 45 **[0050]** Durante la maniobra del catéter 20, se pueden utilizar métodos bien conocidos de fluoroscopia o formación de imágenes de resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) para obtener imágenes del catéter y ayudar a posicionar el accionador 12 y la microaguja 14 en la región diana. A medida que el catéter es guiado dentro del cuerpo del paciente, la microaguja permanece desplegada o se mantiene dentro del cuerpo del accionador para que no cause ningún trauma en las paredes vasculares.
- 50 **[0051]** Después de posicionarse en la región diana 34, finaliza el movimiento del catéter y se suministra el fluido de activación al área abierta 26 del accionador, lo que provoca que la sección expandible 24 se despliegue rápidamente, moviendo la microaguja 14 en una dirección sustancialmente perpendicular, con respecto al eje central longitudinal 12b del cuerpo del accionador 12a, para perforar una pared vascular 32a. La microaguja puede tardar solo entre aproximadamente 100 milisegundos y dos segundos en pasar de su estado plegado a su estado desplegado.
- 60 **[0052]** Los extremos del accionador en los anillos de retención 22a y 22b permanecen fijados de forma rígida al catéter 20. Por lo tanto, no se deforman durante el accionamiento. Dado que el accionador comienza como una estructura plegada, su denominada forma cargada existe como un modo de pandeo inestable. Esta inestabilidad, tras el accionamiento, produce un movimiento a gran escala de la microaguja aproximadamente perpendicular al eje central del cuerpo del accionador, lo que provoca una perforación rápida de la pared vascular sin una gran transferencia de
- 65 impulsión. Como resultado, se produce una abertura de microescala con un daño muy mínimo al tejido circundante.

Asimismo, dado que la transferencia de impulsión es relativamente pequeña, solo se requiere una fuerza de empuje insignificante para mantener el catéter y el accionador en su lugar durante el accionamiento y la perforación.

5 **[0053]** La microaguja, de hecho, se desplaza tan rápidamente y con tal fuerza que puede entrar en el tejido perivascular 32b, así como en el tejido vascular. De manera adicional, dado que el accionador está "estacionado" o detenido antes del accionamiento, se obtiene una colocación y control más precisos sobre la penetración de la pared vascular.

10 **[0054]** Después del accionamiento de la microaguja y la administración del producto farmacéutico en la región diana a través de la microaguja, el fluido de activación se agota en el área abierta 26 del accionador, lo que provoca que la sección expandible 24 vuelva a su estado original plegado. Esto también hace que la microaguja se retire de la pared vascular. La microaguja, al ser retirada, es una vez más envainada por el accionador.

15 **[0055]** A modo de ejemplo, la microaguja puede tener una longitud total de entre aproximadamente 200 y 3.000 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ). La dimensión de la sección transversal interior del árbol 14b y el tubo de suministro 14d puede estar en el orden de 20 a 250  $\mu\text{m}$ , mientras que la dimensión de la sección transversal exterior del tubo y del árbol puede estar entre aproximadamente 100 y 500  $\mu\text{m}$ . La longitud total del cuerpo del accionador puede ser de entre aproximadamente 5 y 50 milímetros (mm), mientras que las dimensiones de sección transversal exterior e interior del cuerpo del accionador pueden ser de entre aproximadamente 0,4 y 4 mm, y 0,5 y 5 mm, respectivamente. El hueco o  
20 hendidura a través del cual se despliega la sección central del accionador puede tener una longitud de aproximadamente 4-40 mm, y una dimensión de sección transversal de aproximadamente 50-500  $\mu\text{m}$ . El diámetro del tubo de administración para el fluido de activación puede ser de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ . El tamaño del catéter puede estar entre 1,5 y 15 francés (Fr).

25 **[0056]** También se puede utilizar un accionador de pandeo múltiple con un único tubo de suministro para el fluido de activación con los catéteres con microaguja descritos en esta invención. El accionador de pandeo múltiple incluye múltiples agujas que se pueden insertar en una pared de un vaso o a través de la misma para proporcionar una inyección en diferentes ubicaciones o momentos. Por ejemplo, como se muestra en la Fig. 4, el accionador 120 incluye microagujas 140 y 142 ubicadas en diferentes puntos a lo largo de una longitud o dimensión longitudinal de la  
30 sección central expandible 240. La presión de funcionamiento del fluido de activación se selecciona de modo que las microagujas se muevan al mismo tiempo. Alternativamente, la presión del fluido de activación puede seleccionarse de modo que la microaguja 140 se mueva antes que la microaguja 142.

35 **[0057]** Específicamente, la microaguja 140 se ubica en una parte de la sección expandible 240 (menor presión de activación) que, para la misma presión de fluido de activación, se pandeará hacia afuera antes de la parte de la sección expandible (mayor presión de activación) donde se ubica la microaguja 142. Por lo tanto, por ejemplo, si la presión de funcionamiento del fluido de activación dentro del área abierta de la sección expandible 240 es de dos libras por pulgada cuadrada (psi), la microaguja 140 se moverá antes que la microaguja 142. Solo cuando se aumenta la presión de funcionamiento a cuatro psi, por poner un ejemplo, la microaguja 142 se moverá. Por lo tanto, este modo  
40 de funcionamiento proporciona pandeo por etapas con la microaguja 140 moviéndose en el tiempo  $t_1$ , y presión  $p_1$ , y la microaguja 142 moviéndose en el tiempo  $t_2$  y  $p_2$ , con  $t_1$ , y  $p_1$ , siendo menor que  $t_2$  y  $p_2$ , respectivamente.

45 **[0058]** Este tipo de pandeo por etapas también se puede proporcionar con diferentes conexiones neumáticas o hidráulicas en diferentes partes de la sección central 240 en las que cada parte incluye una microaguja individual.

**[0059]** Asimismo, como se muestra en la Fig. 5, un accionador 220 podría construirse de manera que sus agujas 222 y 224A se muevan en diferentes direcciones. Como se muestra, tras el accionamiento, las agujas se mueven en un ángulo de aproximadamente 90° entre sí para perforar diferentes partes de una pared del vaso. Una  
50 aguja 224B (como se muestra en sombreado) podría disponerse alternativamente para moverse en un ángulo de aproximadamente 180° con respecto a la aguja 224A.

**[0060]** Con referencia ahora de las Figs. 6A/6B a las Figs. 8A/8B, se describirá el uso del catéter 10 de las Figs. 1-3 para administrar un agente farmacéutico. El catéter 10 puede posicionarse de modo que el accionador 12 se  
55 posicione en un sitio diana para la inyección dentro de un vaso sanguíneo, como se muestra en las Figs. 6A/6B. El accionador penetra la aguja 14 a través de la pared W para que se extienda más allá de la lámina elástica externa (EEL) en el espacio perivascular que rodea la EEL. Una vez en el espacio perivascular, el agente farmacéutico se puede inyectar, típicamente en un volumen de 10  $\mu\text{l}$  a 5000  $\mu\text{l}$ , preferentemente de 100  $\mu\text{l}$  a 1000  $\mu\text{l}$ , y más preferentemente de 250  $\mu\text{l}$  a 500  $\mu\text{l}$ , de modo que aparezca una pluma P. Inicialmente, la pluma ocupa un espacio que rodea inmediatamente una abertura en la aguja 14 y que no se extiende ni circunferencial ni longitudinalmente en  
60 relación con la pared externa W del vaso sanguíneo. Después de un breve tiempo, típicamente en el intervalo de 1 a 10 minutos, la pluma se extiende circunferencialmente alrededor de la pared externa W del vaso sanguíneo y a una corta distancia longitudinalmente, como se muestra en las Figs. 7A y 7B, respectivamente. Después de un tiempo aún mayor, típicamente en el intervalo de 5 minutos a 24 horas, la pluma se extenderá por completo sustancialmente de forma circunferencial, como se ilustra en la Fig. 8A, y comenzará a extenderse longitudinalmente sobre longitudes  
65 extendidas, siendo típicamente de al menos aproximadamente 2 cm, siendo más generalmente de aproximadamente

5 cm, y siendo a menudo de 10 cm o más, como se ilustra en la Fig. 8B.

**[0061]** Con referencia ahora a las Figs. 1D e 1E, se describirá un protocolo preferido para posicionar la abertura 300 de una microaguja 314 para la administración volumétrica de un agente farmacéutico. La abertura 300 se posiciona a partir del lumen L de un vaso sanguíneo utilizando cualquiera de los sistemas de catéter con microagujas descritos anteriormente. En particular, la abertura 300 de la microaguja 314 se posiciona más allá de la lámina elástica externa EEL en una distancia de 5 mm o menos, preferentemente 3 mm o menos, y generalmente 0,5 mm o menos, como se describió anteriormente. Para posicionar la abertura en la distancia requerida más allá de la EEL, la aguja debe pasar a través de las otras capas del vaso sanguíneo, como se describió anteriormente, en relación con la Fig. 1A. Por lo general, estas capas subyacentes tendrán un espesor total en el intervalo de 0,1 mm a 5 mm, lo que requiere que la aguja se extienda a partir del vaso sanguíneo a una distancia mayor que el espesor de la pared. Una vez en posición, la abertura 300 libera el agente farmacéutico que luego comienza a formar una pluma P, como se ilustra en la Fig. 1D. Al posicionarse más allá de la pared del vaso sanguíneo, pero menos del límite de 5 mm, se ha descubierto que se puede lograr una distribución volumétrica extensa del agente farmacéutico, como se muestra en la Fig. 1E.

**[0062]** Debido a la variabilidad en el espesor de la pared del vaso sanguíneo y las obstrucciones que pueden limitar la profundidad de penetración de la aguja que se despliega, a menudo será deseable confirmar que la abertura de administración del agente farmacéutico de la aguja de inyección está presente en la envoltura anular de 5 mm que rodea el vaso sanguíneo de administración antes de la inyección. Dicha confirmación puede lograrse de varias maneras.

**[0063]** Con referencia a las Figs. 3A a 3C, la aguja 14 de la Fig. 3 se puede posicionar a través de la pared vascular de modo que se encuentre más allá de la lámina elástica externa (EEL), como se muestra en la línea de puntos en la Fig. 3A. Siempre que la abertura 14a se encuentre más allá de la periferia de la EEL, y preferentemente un espacio anular de 5 mm que rodea el vaso, generalmente se puede lograr una administración satisfactoria del agente farmacéutico. Para confirmar que la abertura 14a se encuentra dentro de esta región anular diana, se puede inyectar un bolo de medio de contraste antes de la administración del agente farmacéutico. Si la abertura 14a no ha penetrado a través de la EEL, como se muestra en la Fig. 3B, entonces el bolo de medio de contraste permanecerá restringido dentro de la pared del vaso que forma una masa B bien definida, generalmente cónica u ovoide, como se muestra en la Fig. 3B. Por el contrario, si la abertura 14a se posiciona más allá de la EEL y dentro de la región anular deseada, el bolo B se dispersará longitudinalmente a lo largo de la pared del vaso sanguíneo en un período de tiempo muy corto, lo que indica que el fármaco puede administrarse de forma efectiva, como se muestra en la Fig. 3C.

**[0064]** Otros métodos para confirmar que la abertura 14a está posicionada correctamente dependen de la presencia de uno o más sensores 15 y/o ubicados en la aguja 14 generalmente cerca de la abertura. El sensor 15 puede ser un sensor de presión de estado sólido. Si la presión se acumula durante la inyección (ya sea de un agente inactivo o del agente farmacéutico, es probable que la abertura 14a permanezca dentro de la pared de un vaso sanguíneo. Si la presión es menor, el médico puede suponer que la aguja ha alcanzado la adventicia. El sensor 15 también puede ser una temperatura, tal como un pequeño termistor o termopar, ubicado en la punta de la aguja adyacente sobre la abertura 14a. La temperatura en la pared del vaso sanguíneo será diferente de la que está fuera de la EEL, haciendo que la posición dependa de la temperatura. El sensor puede ser un detector de pH, donde el tejido en la pared del vaso sanguíneo y más allá de la EEL tiene diferencias detectables en el pH. De manera similar, las mediciones de impedancia eléctrica características de los tejidos se pueden realizar con un sensor de impedancia 15. Un sensor de deflexión 17, tal como un medidor de tensión flexible, puede proporcionarse en una parte de la aguja 14 que se desviará en respuesta a la fuerza de inserción. La fuerza de inserción a través de la pared del vaso sanguíneo será superior a la necesaria para penetrar el tejido más allá de la EEL. Por lo tanto, la entrada en el tejido más allá de la EEL se puede confirmar cuando cae la fuerza de inserción medida por el sensor 17.

**[0065]** Como se acaba de describir, por supuesto, el grado de migración del agente farmacéutico no se limita a la región inmediata del vaso sanguíneo a través del cual se inyecta el agente en el espacio perivascular. En cambio, dependiendo de las cantidades inyectadas y otras condiciones, el agente farmacéutico puede extenderse aún más dentro y a través del miocardio y otros tejidos conectivos de modo que rodee los espacios extravasculares alrededor de otros vasos sanguíneos, incluyendo tanto arterias como venas. Tal como también se describió anteriormente, dicha administración amplia en el miocardio, epicardio o pericardio puede ser particularmente útil para tratar afecciones cardíacas no localizadas, tales como afecciones asociadas con afecciones de insuficiencia cardíaca congestiva asociadas con placa vulnerable o inestable y afecciones asociadas con arritmias cardíacas. La administración y difusión de un agente farmacéutico en un espacio extravascular periférico puede ser particularmente útil para tratar enfermedades vasculares difusas.

**[0066]** Los métodos y kits descritos anteriormente se pueden utilizar para administrar una amplia variedad de agentes farmacéuticos destinados tanto para el tratamiento local como no local del corazón y la vasculatura. Los agentes farmacéuticos a modo de ejemplo incluyen agentes antineoplásicos, agentes antiproliferativos, agentes citostáticos, agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, antibióticos macrólidos, antibióticos, antifúngicos, antivirales, anticuerpos, tratamientos hipolipemiantes, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de ACE, agentes de terapia génica, fármacos antisentido, moléculas de ARN interferente corto bicatenario, inhibidores de

metaloproteinasa, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, fármacos angiogénicos, fármacos antiangiogénicos y/o medios de contraste radioopacos para visualización de la inyección bajo fluoroscopia de rayos X guiada. Cada uno de estos agentes terapéuticos ha demostrado ser prometedor en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, reestenosis, insuficiencia cardíaca congestiva y/o lesiones de placas vulnerables. Los agentes particulares se exponen en la Tabla I. La invención reivindicada hace referencia a un corticosteroide para su uso en un método de tratamiento de la inflamación vascular.

TABLA I	
1.	Agentes antiproliferativos, inmunosupresores, agentes citostáticos y antiinflamatorios, que incluyen, pero no se limitan a, sulindac, tranilast, ABT-578, AVI-4126, sirolimus, tacrolimus, everolimus, cortisona, dexametasona, ciclosporina, citocalisina D, valsartina, metil prednisolona, tioglitazonas, ácido acetil salicílico, sarpognelato y agentes liberadores de óxido nítrico, que interfieren con la respuesta proliferativa patológica después de la angioplastia coronaria para prevenir la hiperplasia intimal, la activación y migración de células del músculo liso y el engrosamiento neointimal.
2.	Agentes antineoplásicos, que incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, actinomicina D y latrunculina A, que interfieren con la respuesta proliferativa patológica después de la angioplastia coronaria para prevenir la hiperplasia intimal, la activación y migración del músculo liso y el engrosamiento neointimal.
3.	Antibióticos macrólidos, que incluyen, pero no se limitan a, sirolimus, tacrolimus, everolimus, azitromicina, claritromicina y eritromicina, que inhiben o destruyen el microorganismo que puede contribuir al proceso inflamatorio que desencadena o exacerba la reestenosis y la placa vulnerable. De manera adicional, muchos antibióticos macrólidos, que incluyen, pero no se limitan a, sirolimus y tacrolimus, tienen efectos inmunosupresores que pueden prevenir la hiperplasia intimal, la proliferación neointimal y la ruptura de la placa. Otros antibióticos, que incluyen, pero no se limitan a, sirolimus, tacrolimus, everolimus, azitromicina, claritromicina, doxiciclina y eritromicina, inhiben o destruyen microorganismos que pueden contribuir al proceso inflamatorio que desencadena o exacerba la reestenosis y la placa vulnerable.
4.	Antivirales, que incluyen, pero no se limitan a, aciclovir, ganciclovir, fanciclovir y valaciclovir, inhiben o destruyen los virus que pueden contribuir al proceso inflamatorio que desencadena o exacerba la reestenosis y la placa vulnerable.
5.	Anticuerpos que inhiben o destruyen microorganismos que pueden contribuir al proceso inflamatorio que desencadena o exacerba la reestenosis y la placa vulnerable o inhibir factores de crecimiento específicos o reguladores celulares.
6.	Tratamientos hipolipemiantes, que incluyen, pero no se limitan a, estatinas, tales como tricostatina A, que modifican las placas, reduciendo la inflamación y estabilizando las placas vulnerables.
7.	Agentes de terapia génica que logran la sobreexpresión de genes que pueden mejorar el proceso de la enfermedad vascular oclusiva o el bloqueo de la expresión de los genes que son críticos para la patogénesis de la enfermedad vascular oclusiva.
8.	Los agentes antisentido, que incluyen, pero no se limitan a, AVI-4126, logran el bloqueo de genes y el ARNm, que incluyen, pero no se limitan a, c-myc, c-myb, PCNA, cdc2, cdk2 o cdk9s, a través del uso de cadenas cortas de ácidos nucleicos que se conocen como oligodesoxinucleótidos antisentido.
9.	Inhibidores de la metaloproteinasa, que incluyen, pero no se limitan a, batimastat, inhiben la remodelación vascular constrictiva.
10.	Inhibidores y moduladores del ciclo celular e inhibidores y moduladores del factor de crecimiento, que incluyen, pero no se limitan a, inhibidores del receptor de citocinas, tales como interleucina 10 o propagermanio, y moduladores de VEGF, IGF y tubulina, inhiben o modulan la entrada de células de músculo liso vascular en el ciclo celular, migración celular, expresión de quimioatrayentes y moléculas de adhesión, formación de matriz extracelular y otros factores que desencadenan la hiperplasia neointimal.
11.	Genes o agentes angiogénicos que aumentan la microvasculatura del pericardio, vasos vasculares y adventicia para aumentar el flujo sanguíneo.
12.	Genes o agentes antiangiogénicos inhiben los factores que están asociados con la microvascularización de la placa aterosclerótica y que directa o indirectamente también inducen la proliferación de células del músculo liso.
13.	Antitrombóticos que incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de IIb/IIIa, abciximab, heparina, clopidigrel y warfarina.

**[0067]** Los siguientes Experimentos se ofrecen a modo de ilustración, no a modo de limitación:

#### PARTE EXPERIMENTAL

5 **[0068]** Los experimentos en relación con agentes farmacéuticos distintos de los corticosteroides se incluyen únicamente con fines de referencia.

**[0069]** Se realizaron estudios para mostrar evidencia visual y cuantitativa de la deposición de agentes en la adventicia y distribución de los agentes depositados en ese sitio.

10

**[0070]** Distribución del fármaco marcado con fluorescencia: paclitaxel 488 Oregon Green® (OGP, por sus siglas en inglés) se inyectó en las arterias coronarias porcinas normales o lesionadas con globo (15 arterias, 6 cerdos) utilizando un catéter de inyección con microagujas que tiene una aguja con un diámetro de 150 µm. Las inyecciones se realizaron a profundidades en el intervalo de 0,8 mm a 1,2 mm. Una arteria fue tratada intraluminalmente con 5 ml de OGP para determinar la captación vascular de fondo. Los animales se sacrificaron 0,5-23 horas después del procedimiento siguiendo el protocolo aprobado por IACUC. Después del sacrificio, se eliminaron LAD, RCA y LCx, cortadas en secciones de 4-5 mm, que se congelaron y criosecaron. Los portaobjetos se contratiñeron con azul de Evan al 0,1 % en PBS (5 min a 37 °C) para desactivar la autofluorescencia, se observaron con un microscopio UV y obtuvieron una puntuación de 0-4+. Se fotografiaron secciones representativas.

20

**[0071]** El tejido recolectado intensamente (<2 horas posterior al procedimiento) mostró tinción 4+ de la adventicia cuando se administró OGP con el catéter de microagujas a través de la pared del vaso. Con el aumento del tiempo después de la administración, el fármaco penetró en la media y se extendió longitudinalmente 13-24 mm (media, 15 mm) desde el sitio de inyección. A las 23 h, se observó tinción a lo largo de la circunferencia de la arteria, con extensión longitudinal de 23-32 mm (media, 27,5 mm). El OGP administrado en el lumen sin el despliegue de la aguja dio como resultado una tinción solo en la superficie luminal.

25

**[0072]** Distribución del nitrato de plata: Se realizaron dos inyecciones de 0,5 ml de nitrato de plata al 5 % en cada arteria ilíaca de un conejo. El animal se sacrificó según el protocolo aprobado después de la última inyección. Las arterias se extrajeron y se colocaron en formalina al 10 % sin perfusión. Los segmentos de 2 mm se incrustaron en parafina, se seccionaron y se tiñeron con hematoxilina-eosina.

30

**[0073]** La tinción mostró la administración fuera de la lámina elástica externa de los vasos y la difusión alrededor de la circunferencia.

35

**[0074]** Distribución de un compuesto lipófilo (tacrolimus): Ocho cerdos se sometieron a angiografía. Veintidós arterias coronarias (2,25-2,75 mm) recibieron 125 microgramos de tacrolimus en dos inyecciones de 500 microgramos con aproximadamente 1 cm de separación. Las dos arterias restantes sirvieron como controles sin tratar. Se utilizó un corazón sin tratar como control negativo. A las 48 horas se diseccionaron las arterias de la musculatura y la grasa perivascular, se cortaron en secciones de 5 mm y se analizaron mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas contra estándares de calibración con tacrolimus que contenían tejido cardíaco porcino homogeneizado sin tratar.

40

**[0075]** En 8/8 sujetos, la administración periadventicia de tacrolimus dio como resultado la distribución a todo el árbol coronario con concentraciones más altas en los sitios de inyección. El fármaco se detectó en 285/293 segmentos, incluidas las ramas laterales y las arterias sin inyectar. Los niveles medios de tacrolimus fueron 5,5 ng/100 mg de tejido (DT = 2,5, N = 15) en las arterias inyectadas confirmadas, 2,7 ng/100 mg de tejido (DT = 1,1, N = 2) en las arterias sin inyectar de los corazones tratados y 0,08 ng/100 mg de tejido (DT = 0,14, N = 3) en las arterias sin inyectar del corazón sin tratar. La concentración media en 1 cm de los sitios de inyección conocidos fue de 6,4 ng/100 mg de tejido (DT = 3,7, N = 13) versus 2,6 ng/100 mg de tejido (DT = 1,5, N = 13) en los segmentos restantes (p<0,001). Los datos se proporcionan en las Figs. 9 y 10.

45

**[0076]** La microjeringa administró el agente a la adventicia, demostrado por la distribución arterial circunferencial y longitudinal de paclitaxel marcado por fluorescencia y nitrato de plata. Los estudios con paclitaxel mostraron que la distribución aumentó con el tiempo. La medición cuantitativa de tacrolimus mostró la distribución del fármaco en toda la longitud de la arteria, que fue detectable 48 horas después de la inyección.

55

**[0077]** En estudios adicionales, se ha demostrado la absorción y persistencia de dexametasona en los tejidos en un estudio que utiliza un catéter de microinfusión Bullfrog® para la administración de dexametasona al tejido adventicio de las arterias carótidas porcinas. En este estudio, se observaron niveles sostenidos en el intervalo de 10 a 100 nM 1, 4 y 7 días después de la infusión de 1 mg. Los resultados se muestran en las Fig. 11A y 11B.

60

**[0078]** De manera adicional, se diseñó un estudio para comparar una dosis alta de dexametasona (dosis equivalente a 10 mg de dexametasona fosfato) administrada en un volumen de 3 ml al tejido perivascular de injertos de AV porcinos (PTFE con anillos de 6 mm) implantados entre pares de arteria femoral y vena femoral, bilateralmente.

65

Catorce días después de la implantación del injerto, se realizó una angioplastia transluminal percutánea (PTA, por sus siglas en inglés) (globo de 7 mm, presión de inflado en la atmósfera de 16) en dos sitios por injerto: a través de la anastomosis vena-injerto (GVA, por sus siglas en inglés) y en la vena proximal (PV, por sus siglas en inglés). Se administró infusión perivascular de dexametasona (6 injertos) o placebo (2 injertos) después del procedimiento de PTA. Las infusiones de 3 ml siempre fueron consistentes entre los 2 injertos en cada animal. Los animales fueron sacrificados 14 días después del procedimiento de tratamiento y la anastomosis injerto-vena y la vena proximal se analizaron por histopatología e histomorfometría para determinar los efectos adversos de la dosis alta de dexametasona. El estudio no pretendía identificar diferencias en la estenosis, sino más bien determinar la toxicidad local de la dexametasona.

10

**[0079]** Los hallazgos histopatológicos del estudio indicaron que la GVA femoral tratada con angioplastia y dosis altas de dexametasona perivascular, a través del catéter de microinfusión Bullfrog®, no presentaba diferencias negativas en comparación con la GVA tratada con angioplastia y placebo perivascular.

15 **[0080]** Veinte pacientes se han inscrito en un ensayo clínico piloto, abierto y unicéntrico de los EE. UU. sobre la administración de dexametasona en la adventicia femoral y poplítea. Los pacientes con enfermedad TASC II A, B y C de las arterias femoral superficial y/o poplítea fueron elegibles para este estudio. Después de una intervención satisfactoria con angioplastia con globo, aterectomía provisional en 4/20 pacientes y una determinación provisional de colocación de endoprótesis vascular en 6/20 pacientes, se hizo avanzar un catéter de microinfusión adventicia (Bullfrog®, Mercator MedSystems, San Leandro, Calif.) sobre un cable de 0,014" (0,03 cm) al segmento tratado. Su microaguja (0,9 mm de largo x 140 m de diámetro) se desplegó en la adventicia para administrar dexametasona (DEX, 4 mg/ml) mezclada con agente de contraste yodixanol (relación 80:20), proporcionando visualización fluoroscópica.

25 **[0081]** Las longitudes de las lesiones variaron de 2,3 a 25,2 cm (8,9±5,3 cm, N = 20). Las lesiones estaban en la SFA distal o arteria poplítea el 80 % del tiempo y en la SFA proximal o media el 20 % del tiempo. Dosificación: se administraron 12,1±6,1 mg (intervalo: de 3,2 a 24 mg) de dexametasona, con 1,6±1,1 mg de dexametasona por cm de lesión y 4,2±1,4 mg (intervalo: de 2,4 a 8,0 mg) de dexametasona por infusión. La seguridad del procedimiento se observó en el 100 % de los pacientes, sin que se produjeran acontecimientos adversos graves relacionados con el fármaco o relacionados con el dispositivo ni acontecimientos adversos importantes en las extremidades (amputación o reintervención vascular importante en la extremidad de referencia) en los 30 días siguientes al procedimiento. Solo se informó sobre un acontecimiento adverso relacionado con el fármaco o con el dispositivo en los 30 días posteriores al procedimiento: hiperglucemia aguda en un paciente, controlada por insulina posterior al procedimiento. Se ha realizado un seguimiento de los pacientes durante 381±181 días. Los veinte pacientes habían regresado para un seguimiento de 6 meses antes del momento de este análisis. De esos veinte pacientes, dos habían experimentado una reestenosis de la lesión diana, según lo definido por una relación de velocidad sistólica máxima (PSVlesión/PSVreferencia) > 2,4 u oclusión observada por ultrasonido. Tres de los veinte pacientes han experimentado una estenosis de las extremidades diana que no estaba dentro del segmento tratado. En quince pacientes que (a) a los que se le hizo un seguimiento a los 6 meses con un examen del índice tobillo-braquial, y (b) no tuvieron ninguna reestenosis del vaso diana, el índice tobillo-braquial ha mejorado de 0,67±0,17 preoperatorio a 0,88±0,18 a los 6 meses (P<0,003). Todos los pacientes, excepto el que tenía reestenosis de la lesión diana, habían mejorado las puntuaciones de clasificación de Rutherford a los 6 meses en comparación con las puntuaciones basales preoperatorias. De los doce pacientes que alcanzaron su seguimiento de un año, diez no tuvieron reestenosis de lesiones de referencia, con PSVR de 1,1±0,6 (N = 8) y con mediciones de ABI de 1,04±0,21 (N = 10, P<0,0001 frente al valor de referencia). Por otra parte, el aumento anticipado de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) como se observa por Schillinger, M., y col., [Balloon angioplasty and stent implantation induce a vascular inflammatory reaction. J Endovasc Ther, 2002. 9(1): p. 59-66.] parece estar amortiguado en pacientes tratados con dexametasona perivascular, lo que indica que esta nueva vía de administración es capaz no solo de aumentar los niveles terapéuticos del fármaco, sino que el fármaco es retenido por el tejido el tiempo suficiente para tener un efecto antiinflamatorio deseado.

50

**[0082]** La dexametasona es un conocido agente antiinflamatorio sin efectos adversos observables en comparación con el placebo en la adventicia del injerto de AV humano o porcino, posterior a la angioplastia.

**[0083]** Una encuesta de la bibliografía publicada, junto con la investigación interna, indica que:

55

1. La adventicia es el locus de reclutamiento y aglomeración de células inflamatorias en respuesta a la lesión vascular, por lo que es la diana más apropiada para prevenir las reacciones hiperplásicas resultantes,
2. La dexametasona inhibe la expresión de proteínas inflamatorias que se expresan en la adventicia,
3. La dexametasona se retiene en la pared del vaso sanguíneo y la adventicia a concentraciones terapéuticas durante al menos 7 días después de la infusión adventicia de dosis que son más bajas que las aprobadas clínicamente para la infiltración de tejidos blandos, y
4. La dexametasona se ha utilizado en millones de inyecciones directas para la terapia antiinflamatoria con un excelente registro de seguridad.

60

65 **[0084]** Se cree que la combinación de (a) absorción celular rápida, (b) efectos inhibitorios conocidos sobre tipos

celulares específicos y citocinas presentes dentro de la lesión lesionada de hiperplasia neointimal arterial, (c) sus propiedades antiinflamatorias y (d) su toxicidad mínima y uso clínico extenso hasta la fecha; hace de la dexametasona un agente ideal para la infusión adventicia para prevenir la reestenosis debido a una lesión vascular causada por una angioplastia, atrectomía o colocación de endoprótesis vasculares.

5

**[0085]** En la experiencia in vivo, el catéter de microinfusión Bullfrog® ha administrado de forma segura y satisfactoria dexametasona fosfato sódico o material placebo marcado con medio de contraste diluido (a) a las arterias periféricas porcinas nativas y (b) al modelo porcino e injerto de AV humano, posterior a la angioplastia. Las infusiones de soluciones de contraste son visibles bajo fluoroscopia, proporcionando retroalimentación positiva a los médicos sobre la ubicación y propagación de la infusión. La infusión de agentes en las arterias periféricas humanas enfermas se ha confirmado en más de 25 pacientes. El procedimiento ha sido seguro y el dispositivo ha administrado efectivamente agentes terapéuticos a la vasculatura.

10

**[0086]** Se realizó un primer estudio en humanos para evaluar la seguridad y viabilidad de la administración de dexametasona a través de un catéter de microinfusión según la presente invención (Bullfrog®, Mercator MedSystems, Inc, San Leandro, Calif). La dexametasona se inyectó en la arteria femoral superficial y poplítea (<http://www.clinicaltrials.gov>). Identificador único: NCT 01507558). El diseño del estudio fue un estudio prospectivo, unicéntrico, iniciado por el investigador que reclutó a pacientes consecutivos que cumplieran con los requisitos de elegibilidad del Centro Médico de Asuntos de Veteranos de San Francisco. Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Humana y el Instituto de Ciencias Clínicas y Traslacionales de la Universidad de California. Los datos de seguridad y los resultados fueron controlados por un Comité de Seguridad y Seguimiento de Datos que se reunió trimestralmente o según fuese necesario.

15

20

**[0087]** Los criterios de inclusión principales fueron pacientes con claudicación incapacitante de moderada a grave, dolor isquémico en reposo o pérdida de tejido menor secundaria a enfermedad oclusiva de las extremidades inferiores aterosclerótica con lesiones IIA-D del Consenso Intersociedad Transatlántico de la arteria femoral superficial (AFS) o las arterias poplíteas. Se requirió que el diámetro mínimo del lumen del vaso de referencia fuera de 3 a 6 mm, y se requirió que el paciente tuviera al menos un vaso permeable infrapoplíteo. Los criterios de exclusión incluyeron creatinina sérica  $\geq 2,5$  mg/dl, revascularización previa de la extremidad diana, alergia conocida a agentes de contraste o dexametasona, esperanza de vida estimada de menos de 1 año u otra enfermedad concurrente en la que los investigadores pensaron que limitaría la capacidad del paciente para seguir el programa de evaluaciones.

25

30

**[0088]** Microinfusión Bullfrog® es un catéter de intercambio rápido guiado por alambre con una aguja de calibre 35 (140 m de diámetro) de 0,9 mm de largo con vaina de globo que administra infusiones a los tejidos adventicios y perivasculares. Cuenta con el certificado de comercialización 510(k) de la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos para su uso en arterias coronarias y periféricas. Se hace avanzar a través de una vaina de 6F sobre un alambre de 0,014 pulgadas (0,03 cm) y puede tratar vasos de 3 a 6 mm de diámetro. Tres marcadores radioopacos en el catéter permiten una orientación adecuada de la aguja. Utilizando un equipo de inflado de angioplastia estándar, el globo se infló exponiendo la aguja. Cuando el globo entró en contacto con la pared arterial opuesta a la punta de la aguja, la presión de contacto forzó la aguja a través de la pared del vaso y hacia los tejidos adventicios y perivasculares. La presión de contacto del globo contra la pared de la arteria está limitada a 2 atmósferas por una válvula de liberación de presión, que evita daños a la pared de la arteria. A continuación se administró una mezcla de infundido y contraste (4:1) bajo guía fluoroscópica en la adventicia. Se realizó una inyección de prueba de 0,1 ml para confirmar la colocación adventicia adecuada de la punta de la aguja de microinfusión. Si se encontrase resistencia, o la inyección de prueba entra en el torrente sanguíneo, el globo se desinfla y la inyección se intenta en otra ubicación moviendo el catéter unos pocos milímetros proximal o distalmente o girando el catéter unos pocos grados. Una vez que se confirmó la colocación adventicia, el resto del infundido se administró a una velocidad de 1 ml/min. Cuando se completó la infusión, el globo se desinfló, envainando la aguja y permitiendo que se retirara el catéter. Fig. 12. Las inyecciones se administraron aproximadamente cada 3 cm a lo largo de la longitud del segmento arterial tratado. Debido a que la mezcla fármaco:contraste se puede visualizar en ambos lados de la pared arterial, solo una vista fluoroscópica fue necesaria para confirmar la cobertura arterial circunferencial en la mayoría de los casos.

35

40

45

50

**[0089]** Los pacientes que no tomaron aspirina o clopidogrel antes del reclutamiento en el estudio recibieron 325 mg de aspirina 12 horas antes del procedimiento. Posterior al procedimiento, se recetó a los pacientes 81 mg/d de aspirina para tomar de forma indefinida y 75 mg/d de clopidogrel durante 12 semanas. El acceso vascular se logró mediante la estrategia contralateral o ipsilateral (anterógrado). Los pacientes recibieron un bolo de 5000 UI de heparina después de la inserción de la vaina en la arteria femoral común, y su tiempo de coagulación activado se mantuvo por encima de 250 segundos con heparina adicional según fuera necesario. En el caso de oclusiones totales crónicas, todas las lesiones se cruzaron subintimalmente con un alambre deslizante y un catéter deslizante (Terumo, Somerset, NJ). Después de asegurar el acceso a través de la lesión con un alambre guía, la lesión diana se trató de acuerdo con la preferencia del médico. Todos los pacientes fueron tratados con angioplastia con globo. Si se determinaba que una disección limitadora del flujo o una estenosis residual requerían una endoprótesis vascular, el protocolo especificaba el tratamiento con dexametasona antes de la colocación de la endoprótesis vascular. En todos los casos se hizo avanzar el catéter de microinfusión al sitio de tratamiento después de la angioplastia para administrar dexametasona

55

60

65

en la adventicia arterial.

**[0090]** Después del procedimiento, todos los pacientes fueron ingresados durante un período de observación de 23 horas para la monitorización del sitio de acceso, de acontecimientos adversos y de revascularización. Antes del  
5 alta, se realizaron en el laboratorio vascular los estudios de índices tobillo-braquial (ABIs) y ultrasonido dúplex arterial. Se extrajo sangre al inicio del estudio y a las 24 horas después del procedimiento para evaluar la respuesta inflamatoria.

**[0091]** La dosificación utilizada en este protocolo fue una concentración lista para usar de dexametasona  
10 fosfato sódico para inyección USP, 4 mg/ml, que está aprobada para reducir la inflamación de los tejidos blandos. Específicamente, la dexametasona está indicada para la inyección de tejidos blandos de 0,4 a 6 mg para tratar exacerbaciones agudas en una variedad de afecciones inflamatorias. Con base en estos usos similares del fármaco para tratar la inflamación localizada, se postuló que se debe utilizar una dosis similar (2-6 mg) para tratar cada 3 cm  
15 de lesión (0,7-2 mg/cm), permitiendo infusiones múltiples en el caso de lesiones largas. El punto de referencia de 3 cm se eligió en función de los patrones de difusión perivascular longitudinal típicos en estudios preclínicos ex vivo de la arteria femoral cadavérica (datos no publicados). La dexametasona fosfato sódico para inyección USP, que contiene 4,0 mg de dexametasona fosfato por mililitro, se mezcló 80 %:20 % con un medio de contraste yodado isoosmolar (yodixanol 320 mg l/ml; GE HealthCare, Cork, Irlanda) dando como resultado una concentración final de 3,2 mg de dexametasona fosfato y de 60 a 74 mg de yodo en cada mililitro de solución. Por lo tanto, se determinó que la diana  
20 de dosificación final era aproximadamente 0,5 ml del fármaco diluido por centímetro de lesión o 1,6 mg/cm.

**[0092]** La coinfusión del medio de contraste con el fármaco permitió la visualización fluoroscópica por rayos X  
requerida para evaluar positivamente el éxito de la infusión (Figs. 12 y 13). Todas las infusiones se clasificaron en  
función de la distribución circunferencial y longitudinal del infundido fármaco/contraste y la cobertura de la lesión diana.  
25 Por ejemplo, una infusión que era completamente circunferencial y se extendía 3 cm en cualquier dirección desde el punto de inyección se consideraría un grado de difusión A. Si las infusiones eran solo parcialmente circunferenciales o parcialmente longitudinales, entonces se dio un grado de B.

**[0093]** El historial médico se obtuvo antes del procedimiento, incluido el uso concomitante de medicamentos,  
30 la categoría clínica de Rutherford, el ABI en reposo y los resultados de laboratorio para la proteína C reactiva (CRP) basal, la creatinina sérica y los lípidos. La evaluación de acontecimientos adversos se realizó al final del procedimiento inicial y en cada visita de seguimiento. Luego, los pacientes fueron reevaluados con antecedentes vasculares y examen físico, ABIs y ecografías arteriales dúplex a los 1, 3 y 6 meses. El criterio de valoración de seguridad principal fue la ausencia de muerte, perforación de vasos, disección, trombosis o formación de pseudoaneurisma dentro de los  
35 30 días posteriores al procedimiento. El criterio de valoración principal de viabilidad fue el éxito del procedimiento para la infusión adventicia de dexametasona y el contraste en la lesión diana según lo determinado por la relación del rubor fluoroscópico con el segmento de tratamiento. Si bien no tuvo el poder estadístico para una señal de eficacia, el criterio de valoración de eficacia principal fue una tasa de permeabilidad primaria definida como la ausencia de los criterios de valoración combinados de revascularización de la lesión diana, oclusión o reestenosis >50 % en la lesión tratada.  
40 La ecografía dúplex se realizó para evaluar la reestenosis y la reestenosis >50 % se definió por una relación de velocidad sistólica máxima >2,5. También se analizaron las tasas de revascularización de la lesión diana, muerte y criterios de valoración de amputación. Los criterios de valoración secundarios fueron el cambio en la clasificación de Rutherford y el ABI desde el valor de referencia hasta los 6 meses.

**[0094]** La inflamación detectada por la CRP plasmática se ha relacionado con la reestenosis después de la  
45 intervención periférica. Como uno de nuestros objetivos previstos era reducir la inflamación después de la intervención vascular, se midió la CRP sérica en el valor de referencia del estudio y 24 horas después del procedimiento.

**[0095]** Este estudio no tenía poder estadístico para los resultados clínicos. Las variables continuas de  
50 distribución normal se expresaron como media y desviación típica y se evaluaron con la prueba de la t de Student o el análisis de varianza unidireccional cuando fuese apropiado. Las proporciones se evaluaron mediante la prueba de  $\chi^2$ . La clasificación de Rutherford y las variables categóricas se evaluaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Los parámetros de seguridad se recopilaron y evaluaron cualitativamente o se resumieron cuantitativamente mediante estadísticas descriptivas. La significación estadística se fijó en el nivel de 0,05 de dos colas.

**[0096]** Las características demográficas y clínicas se presentan en la Tabla II. En resumen, 20 pacientes  
varones se reclutaron en este estudio con 35 % de afroamericanos y 50 % de caucásicos. La edad media de esta  
cohorta fue de 66,5±9,8 años y el 55 % tenía diabetes mellitus. El ochenta por ciento de los pacientes tenían  
claudicación, la mayoría tenía una puntuación preoperatoria de Rutherford de 3 (65 %), y el índice medio de ABI  
60 preoperatorio fue de 0,68±0,15. Las características de la lesión tratada en este estudio se presentan en la Tabla III. La longitud media de la lesión fue de 8,9±5,3 cm (2,3-25,2 cm), y el 50 % de las lesiones tratadas fueron oclusiones totales crónicas. El ochenta por ciento de las lesiones se localizaron en la SFA distal y/o la arteria poplítea. El diámetro medio del vaso de referencia fue de 4,8±0,1 mm. Seis pacientes (30 %) requirieron la colocación de una endoprótesis vascular autoexpandible debido a estenosis residual o disección limitante del flujo después de la angioplastia con  
65 globo. Las características de la lesión de los pacientes que recibieron endoprótesis vasculares, incluidas las oclusiones

porcentuales o la longitud de la lesión, no fueron diferentes de las de aquellos que no recibieron endoprótesis vasculares.

5

Tabla II

Datos demográficos basales del paciente y características clínicas

Edad, años	66±10
Sexo masculino	20 (100)
Raza	
Caucásica	10 (50)
Afroamericana	7 (35)
Hispanoamericana	2 (10)
Asiática	1 (5)
Diabetes mellitus	11 (55)
Arteriopatía coronaria	11 (55)
Hipertensión	19 (95)
Hiperlipidemia	20 (100)
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27,4±4,5
Creatinina, mg/dl	1,0±0,34
PCR, mg/dl	6,9±8,5
Colesterol total, mg/dl	149,1±37,5
Clasificación de Rutherford	3 = Claudicación moderada 13 = Claudicación severa 3 = Dolor isquémico en reposo 1 = Pérdida menor de tejido
Extremidad de referencia	
ABI	0,68±0,15
Edad, años	66±10
Sexo masculino	20 (100)
Raza	
Caucásica	10 (50)
Afroamericana	7 (35)
Hispanoamericana	2 (10)
Asiática	1 (5)
Diabetes mellitus	11 (55)
Arteriopatía coronaria	11 (55)
Hipertensión	19 (95)
Hiperlipidemia	20 (100)
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27,4±4,5
Creatinina, mg/dl	1,0±0,34
PCR, mg/dl	6,9±8,5
Colesterol total, mg/dl	149,1±37,5
Clasificación de Rutherford	3 = Claudicación moderada 13 = Claudicación grave 3 = Dolor isquémico en reposo 1 = Pérdida menor de tejido
Datos demográficos basales del paciente y características clínicas	
Extremidad de referencia ABI	de 0,68±0,15

Tabla III  
Características de la lesión

Ubicación de SFA	SFA proximal, 2 (10) SFA media, 2 (10) SFA distal, 8 (40) Poplítea, 8 (40)
Longitud de la lesión, <sup>a</sup> cm	8,9±5,3
Diámetro del vaso de referencia, mm	4,8±0,1
Diámetro de estenosis (%)	78,5
Oclusión	10 (50)
% de oclusión	88±12
Clasificación TASC II	A = 5 B = 11 C = 2 D = 2
Método de revascularización	PTA en 20 pacientes (100 %) + aterectomía en tres pacientes (15 %) + endoprótesis vascular provisional en seis pacientes (30 %)

PTA, angioplastia transluminal percutánea; SFA, arteria femoral superficial; TASC, Consenso InterSociedad Transatlántico.

Los datos continuos se presentan como media ± de desviación típica y los datos categóricos como número (%).  
<sup>a</sup> Longitud de la lesión normal a normal según lo evaluado por el investigador principal.

**[0097]** En todos los casos se pudo administrar dexametasona a la adventicia de la lesión diana. El número medio de inyecciones requeridas por lesión fue de 3,0±1,3 cm, mínimo una y máximo seis inyecciones. Cada inyección se clasificó en una escala descriptiva ordinal. En 19 de los 20 sujetos, hubo cobertura circunferencial completa de la lesión con el infundido según lo evaluado inmediatamente después de la infusión (grado = A). En un paciente, solo se observó cobertura parcial por distribución de contraste (grado = B). El volumen medio inyectado fue de 3,8±1,9 ml, que contenía una media de 12,1±6,1 mg de dexametasona fosfato sódico y 0,80±0,4 ml de contraste. Esto equivale a una media de 1,6±1,1 mg de dexametasona fosfato sódico por centímetro de longitud de la lesión. La dosis mínima fue de 3,2 mg y la dosis máxima que recibió un paciente fue de 24 mg de dexametasona fosfato sódico. En consecuencia, hubo un positivo. Los marcadores de éxito técnico se muestran en la Fig. 13.

**[0098]** Se ha demostrado que la respuesta inmunitaria posterior a la intervención después de la intervención femoropoplítea está asociada independientemente con la reestenosis posterior. La CRP preoperatoria para los sujetos en este estudio fue de 6,9±8,5, lo que indica una inflamación basal grave, que aumentó a 14,0±23,1 mg/l (aumento del 103 %) a las 24 horas después del procedimiento, indicando que hubo una respuesta inflamatoria después de la intervención periférica. Sin embargo, este aumento no alcanzó significación estadística ( $P = 0,14$ ).

**[0099]** Dos pacientes en este estudio alcanzaron el criterio de valoración primario de pérdida de permeabilidad primaria por reestenosis binaria determinada por ultrasonido dúplex a los 6 meses. El primero, un hombre de 77 años que tenía una oclusión crónica total de 11,9 cm que afectaba a la SFA distal se extendía hasta la arteria poplítea, fue tratado con angioplastia con globo y una endoprótesis vascular Everflex de 7 por 100 mm (Covidien, Plymouth Minn), y se descubrió que la lesión se había reocluido a los 172 días después del procedimiento. El segundo paciente es un hombre de 63 años que presentaba una oclusión de la arteria poplítea de 10 cm, que se trató mediante angioplastia y que se reocluyó 182 días después del procedimiento. La puntuación media preoperatoria de Rutherford disminuyó de 3,1±0,71 (mediana, 3,0) en el período preoperatorio a 0,5±0,70 (mediana, 0) a los 6 meses;  $P < 0,00001$ . Durante este mismo intervalo de tiempo, el índice de ABI preoperatorio de pierna aumentó de 0,68±0,15 (intervalo, 0,22-0,89) a 0,89±0,19 (intervalo, 0,49-1,2;  $P = 0,0003$ ; Fig 14).

**[0100]** Un estudio adicional ha reclutado a 140 pacientes en los Estados Unidos, cumpliendo con criterios de reclutamiento similares a los del estudio de 20 pacientes descrito anteriormente. En estos pacientes, aproximadamente a un tercio de ellos, se les extrajo sangre justo antes de un procedimiento de revascularización de su arteria femoral superficial o poplítea, y luego nuevamente a las 24±4 horas después de su procedimiento de revascularización. Las lesiones arteriales en este estudio fueron al menos un 70 % oclusivas antes de la revascularización y de hasta 15 cm de longitud. La terapia de revascularización se realizó con angioplastia, aterectomía, colocación de endoprótesis vascular provisional o una combinación de las mismas. Inmediatamente después de la terapia de revascularización, se administró dexametasona en los tejidos adventicios y perivasculares alrededor del vaso a una concentración aproximada de 1,6 mg por centímetro longitudinal de lesión tratada. La investigación publicada por Schillinger en 2002

indicaría la probabilidad de un aumento sustancial en hsCRP después de la terapia de revascularización, y que este aumento está relacionado con la tasa de reestenosis a los 6 meses después del procedimiento de revascularización. Los datos de Schillinger 2002 y del estudio de 20 pacientes descrito anteriormente (piloto de DANCE, en el que se examinaron los niveles de hsCRP basales y a las 24 horas de 15 pacientes) se muestran en un gráfico en la FIG15, 5 junto con 41 pacientes del grupo más amplio de 139 pacientes (el ensayo de DANCE). El notable cambio respecto a los niveles esperados de hsCRP descubiertos en este grupo de 41 pacientes indica que la dexametasona, cuando se administra y se confirma que se administra en el tejido perivascular y la adventicia alrededor de las arterias revascularizadas, es capaz de reducir el pico inflamatorio que conduce a un mayor reclutamiento de células inflamatorias y de remodelación, la proliferación de las células y la señal inflamatoria localmente alrededor de la arteria, 10 y la eventual migración de las células y la fibrosis que conduce a un nuevo estrechamiento del vaso sanguíneo, o reestenosis. Véase la Figura 15.

**[0101]** Entre los datos adicionales procedentes del análisis provisional del estudio DANCE figuran los primeros 9 pacientes a los que se analizó la MCP-1 de su sangre circulante al inicio del estudio y a las 24 horas. Estas pruebas 15 indican que, en lugar del aumento esperado de la MCP-1, el uso de dexametasona para reducir la inflamación provoca, de hecho, un marcado descenso de la MCP-1 por término medio. El control de estos factores inflamatorios evita que los procesos de cicatrización del organismo se conviertan en un proceso agresivo de fibrosis y generación de tejido cicatricial, aunque los mantiene en un modo favorable a la cicatrización, lo que reduce la formación de cicatrices y la reestenosis de las arterias con el paso del tiempo. Véase la Figura 16.

20

**REIVINDICACIONES**

1. Un corticosteroide, para su uso en un método de tratamiento de una inflamación vascular en un paciente humano, donde el corticosteroide está destinado a ser administrado por inyección en un espacio adventicio alrededor de un vaso sanguíneo, donde dicho tratamiento reduce la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) en la sangre circulante de dicho paciente.
2. Un corticosteroide para su uso según la reivindicación 1, donde el vaso sanguíneo es una arteria seleccionada del grupo que consiste en arterias ilíacas, arterias femorales y arterias poplíteas.
3. Un corticosteroide para su uso según la reivindicación 1 o 2, donde el corticosteroide está destinado a ser administrado por inyección a través de la pared del vaso sanguíneo en el espacio adventicio que rodea el vaso sanguíneo.
4. Un corticosteroide para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el paciente corre el riesgo de o padece enfermedad arterial periférica.
5. Un corticosteroide para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el corticosteroide comprende dexametasona.
6. Un corticosteroide para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la concentración del corticosteroide en la adventicia periférica alrededor del sitio de inyección es de al menos el 10 % de la concentración de corticosteroide en el sitio de inyección; donde opcionalmente dicha concentración es de al menos el 25 % o de al menos el 50 %.
7. Un corticosteroide para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la concentración del corticosteroide en la adventicia en ubicaciones separadas longitudinalmente del sitio de inyección por 5 cm es de al menos el 5 % de la concentración del corticosteroide en el sitio de inyección; donde opcionalmente dicha concentración es de al menos el 10 % o de al menos el 25 %.
8. Un corticosteroide para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el corticosteroide se distribuye circunferencialmente para rodear uniformemente el vaso sanguíneo en el sitio de inyección.
9. Un corticosteroide para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde se administra un agente de contraste radioopaco para la visualización antes de la administración del corticosteroide.

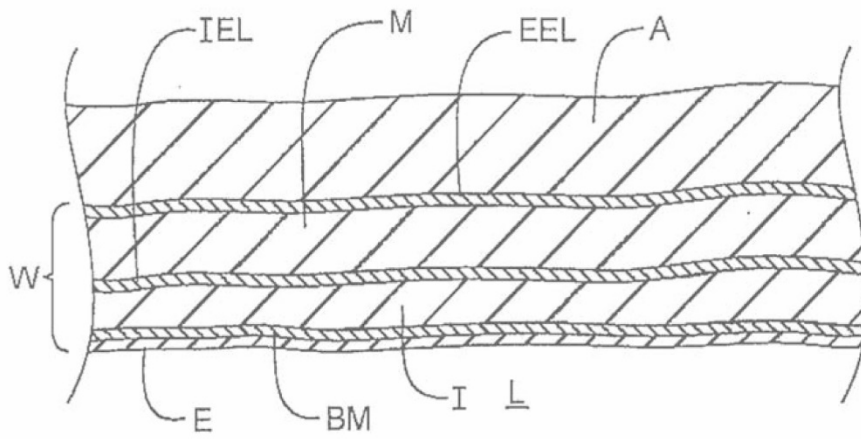


FIG. 1

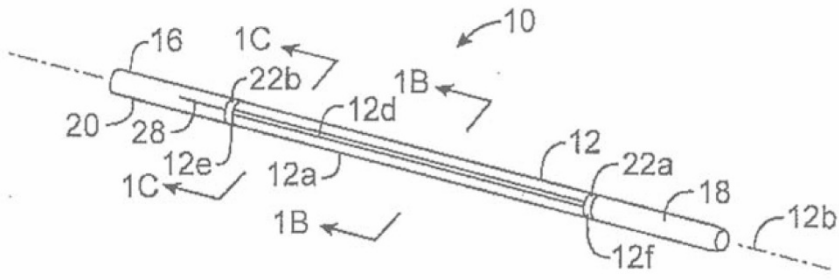


FIG. 1A

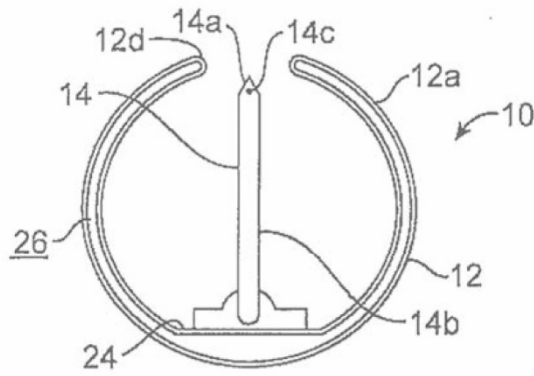


FIG. 1B

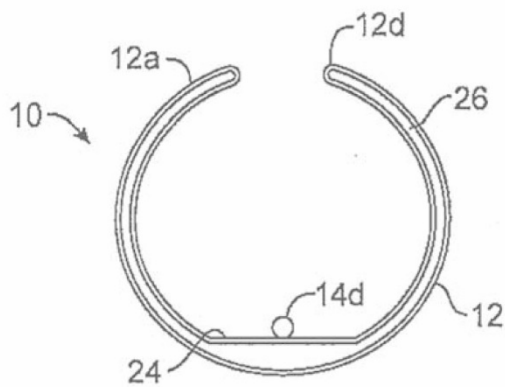


FIG. 1C

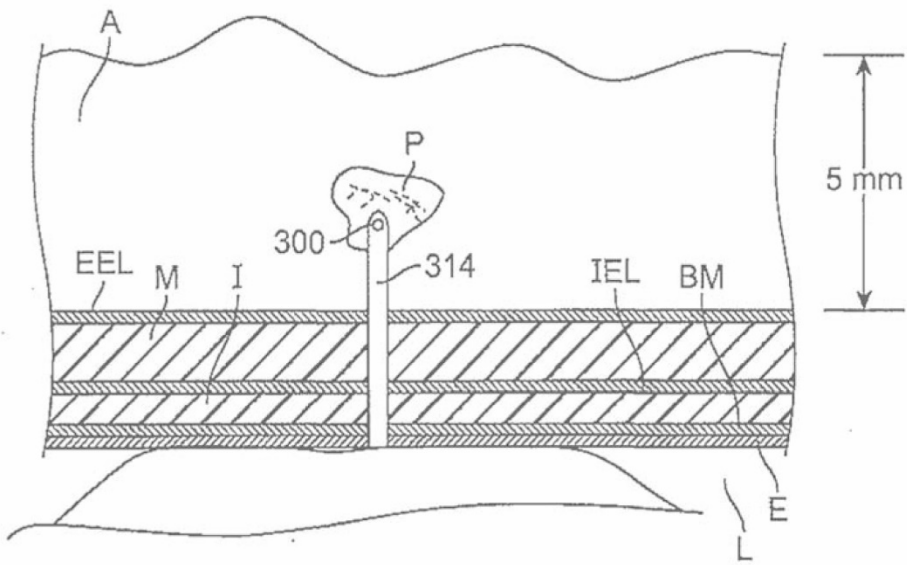


FIG. 1D

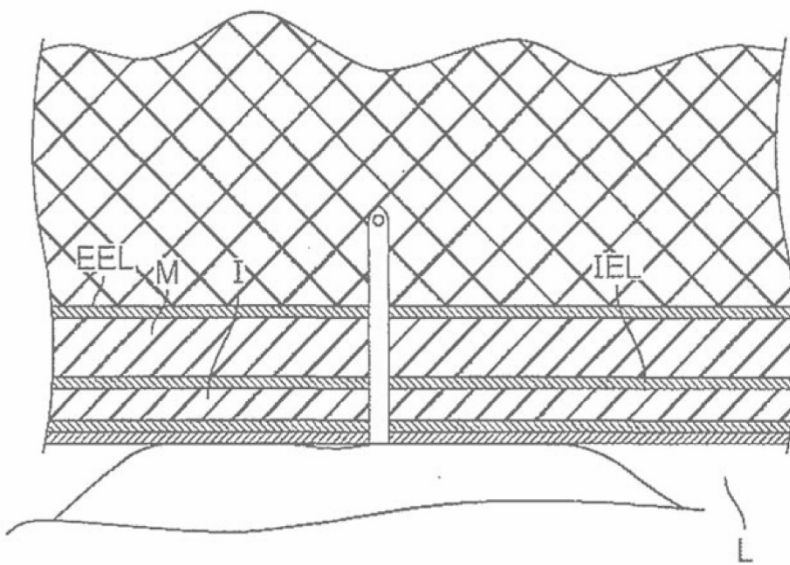


FIG. 1E

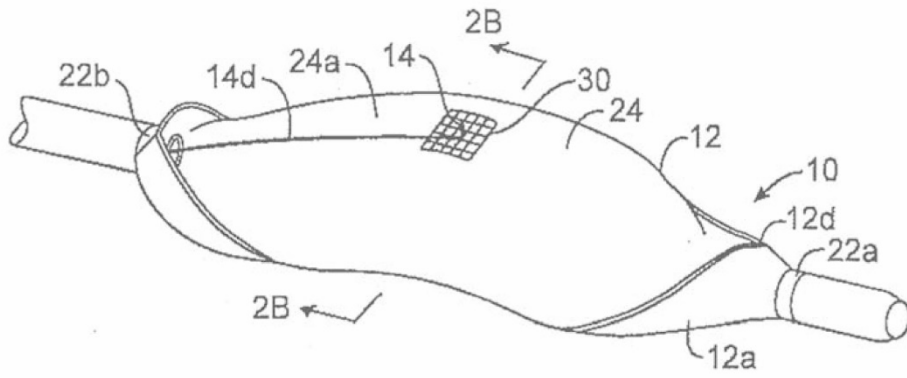


FIG. 2A

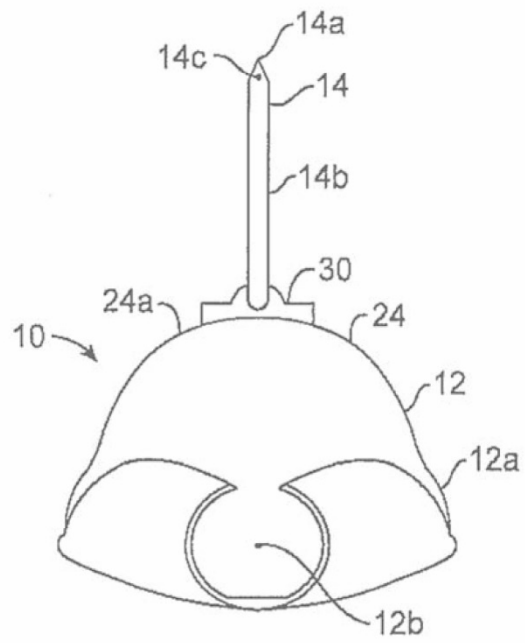


FIG. 2B

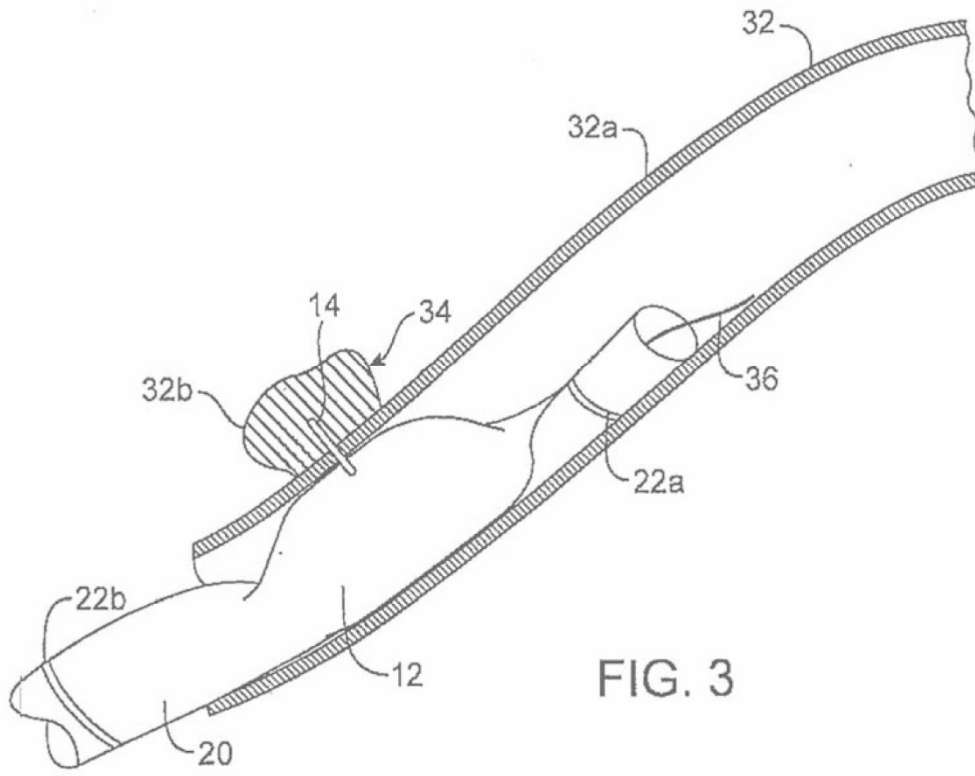


FIG. 3

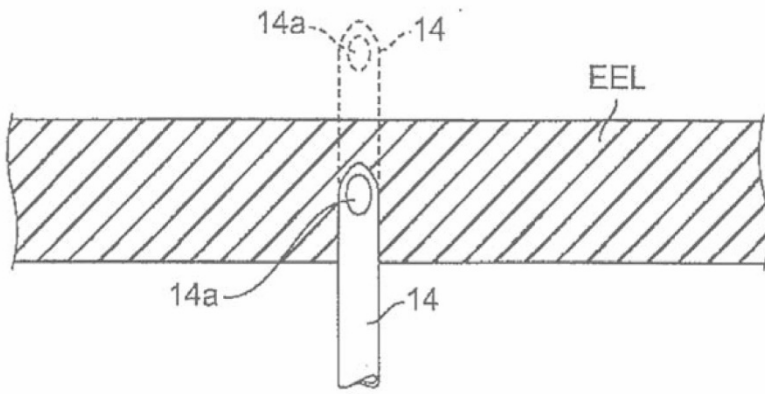


FIG. 3A

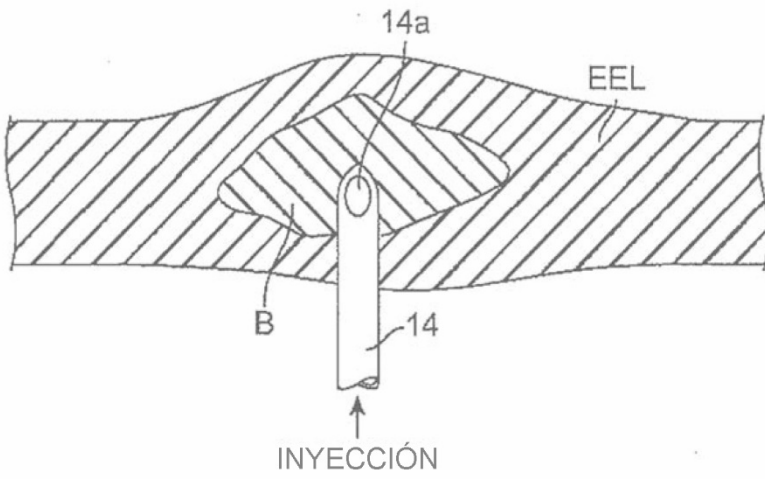


FIG. 3B

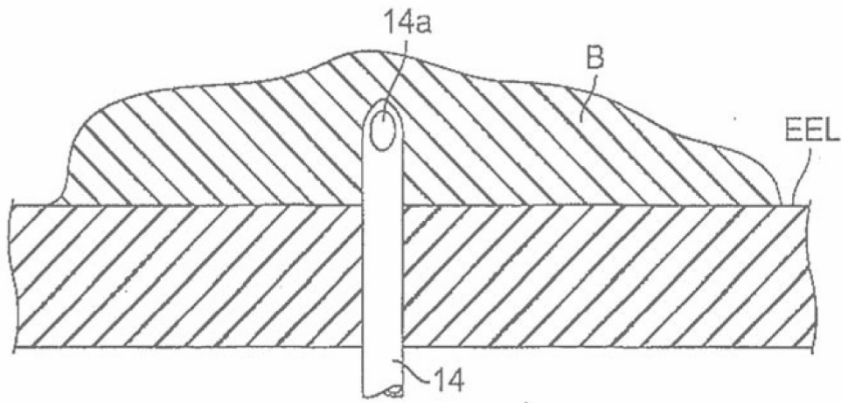


FIG. 3C

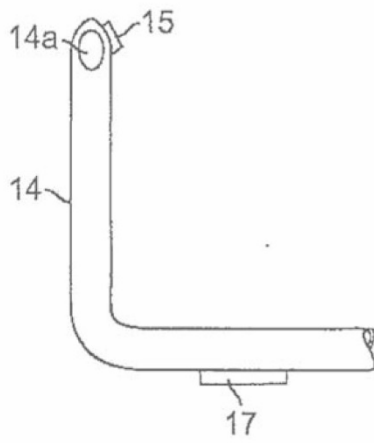


FIG. 3D

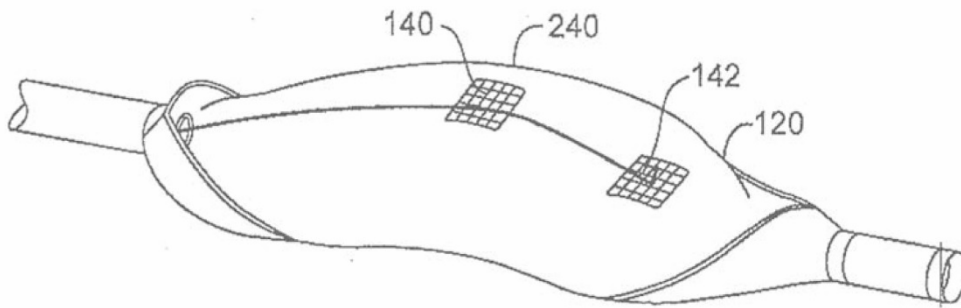


FIG. 4

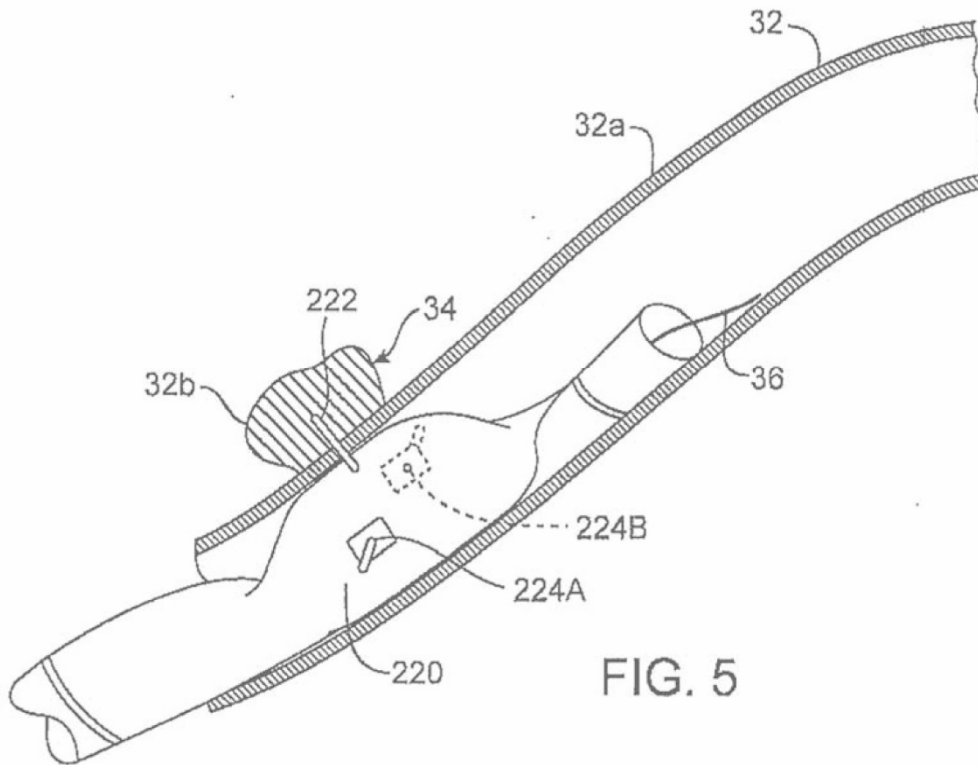
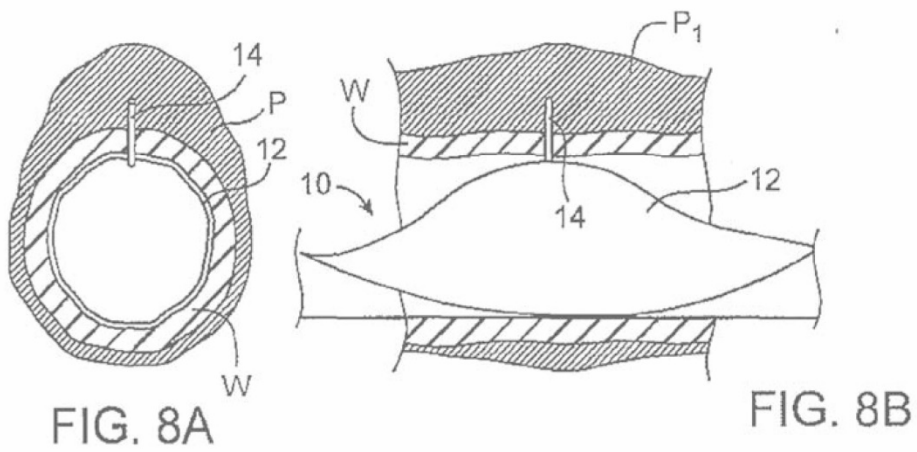
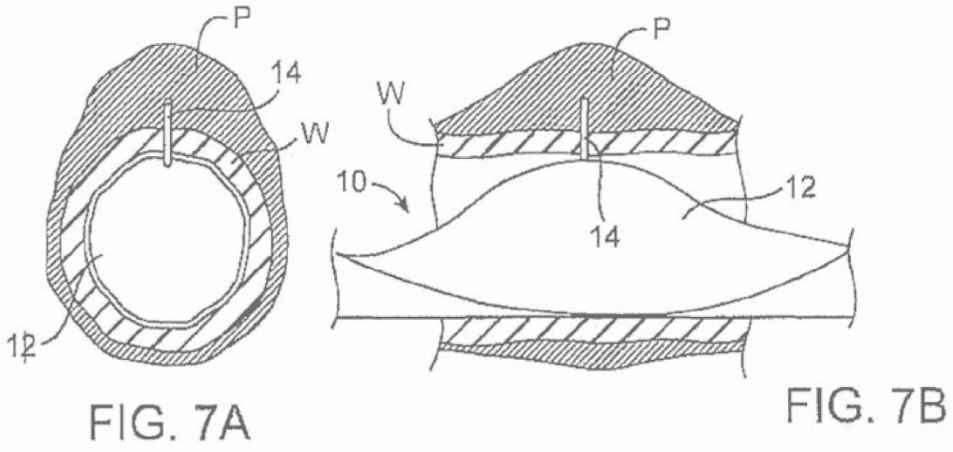
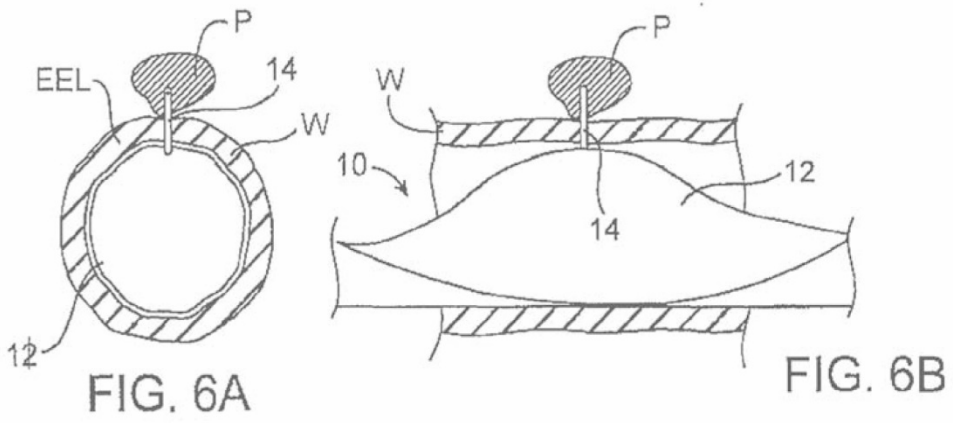


FIG. 5



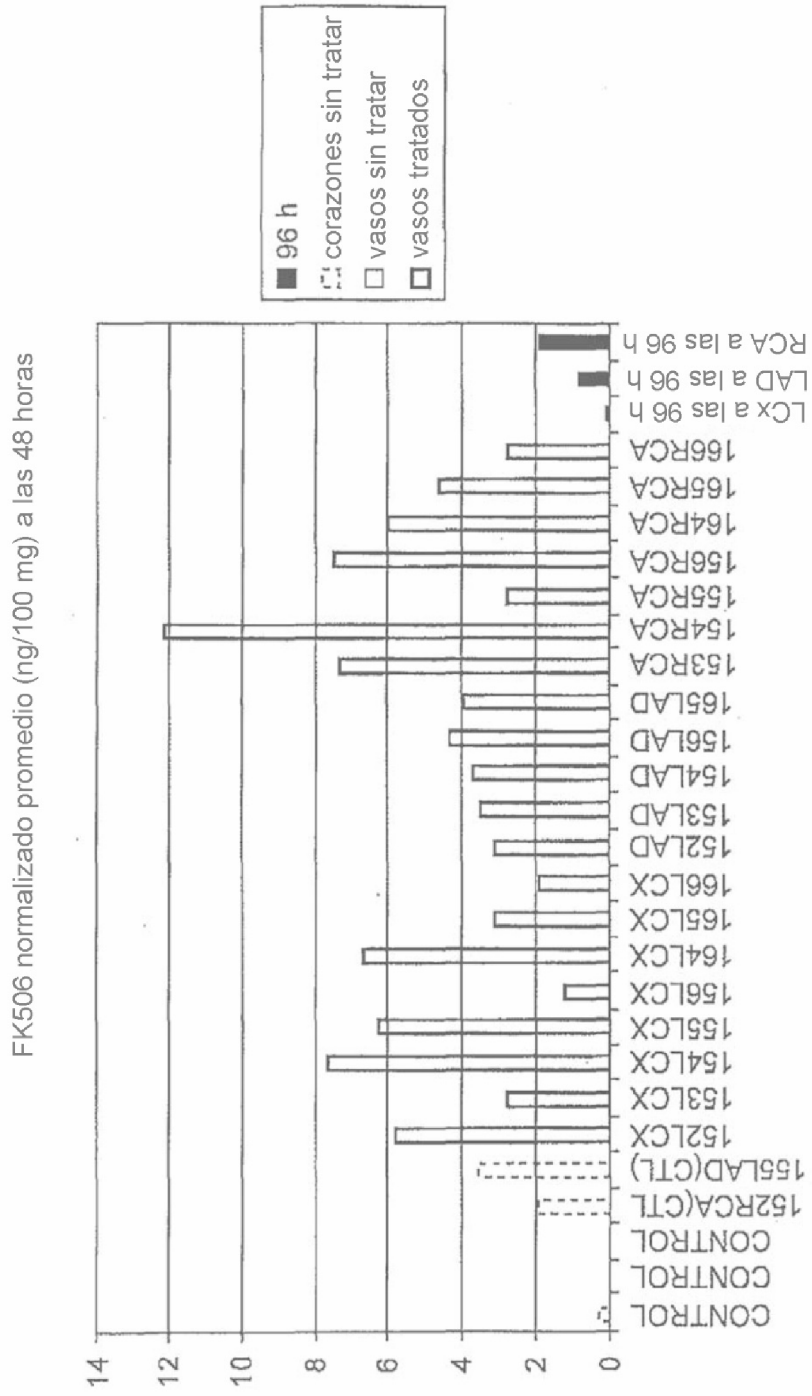


FIG. 9

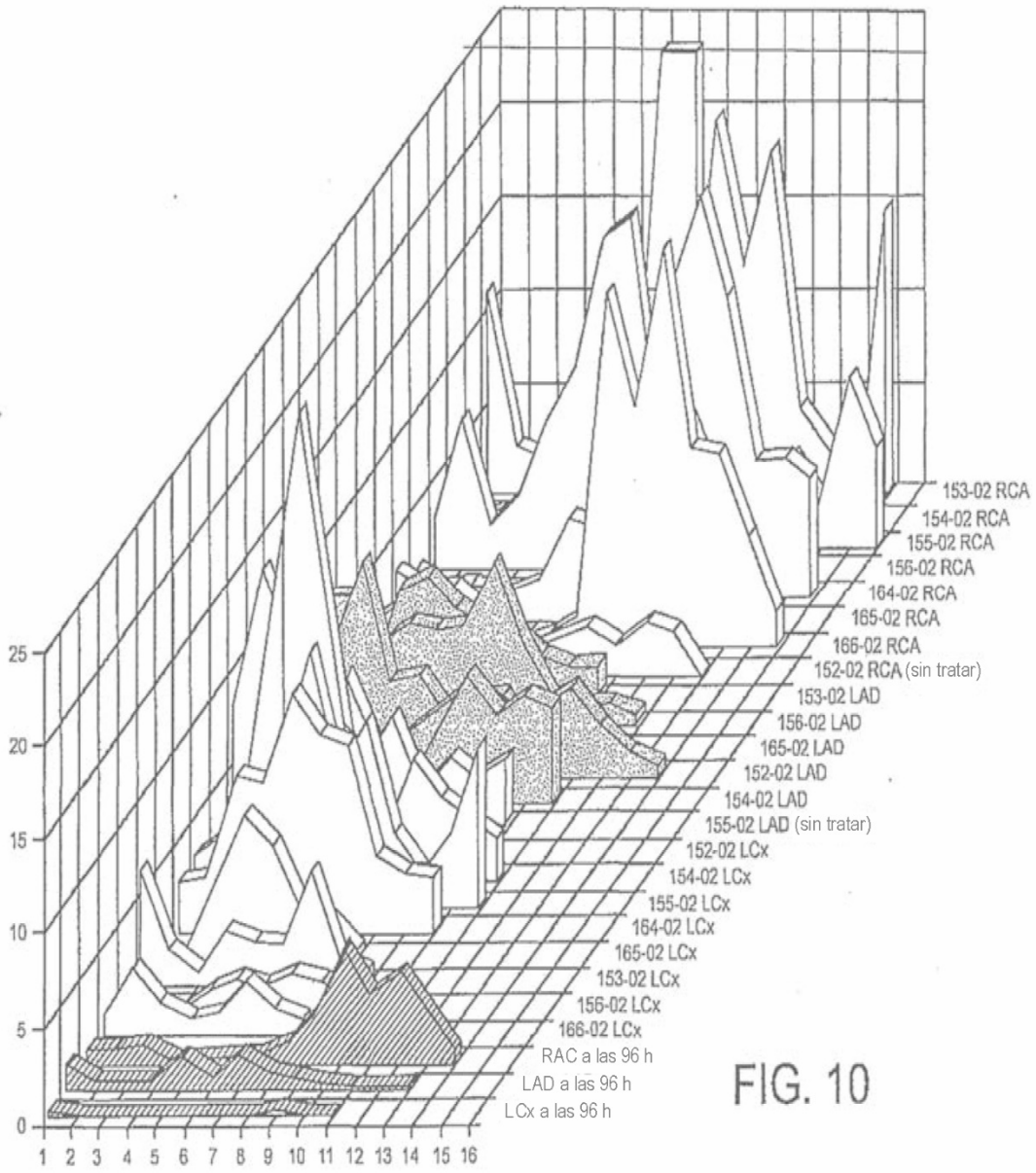


FIG. 10

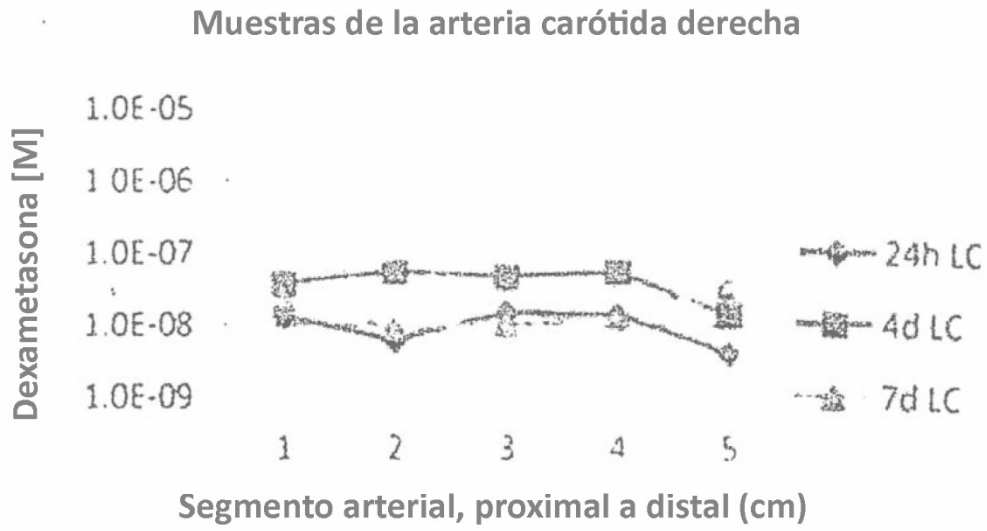


FIG-11A

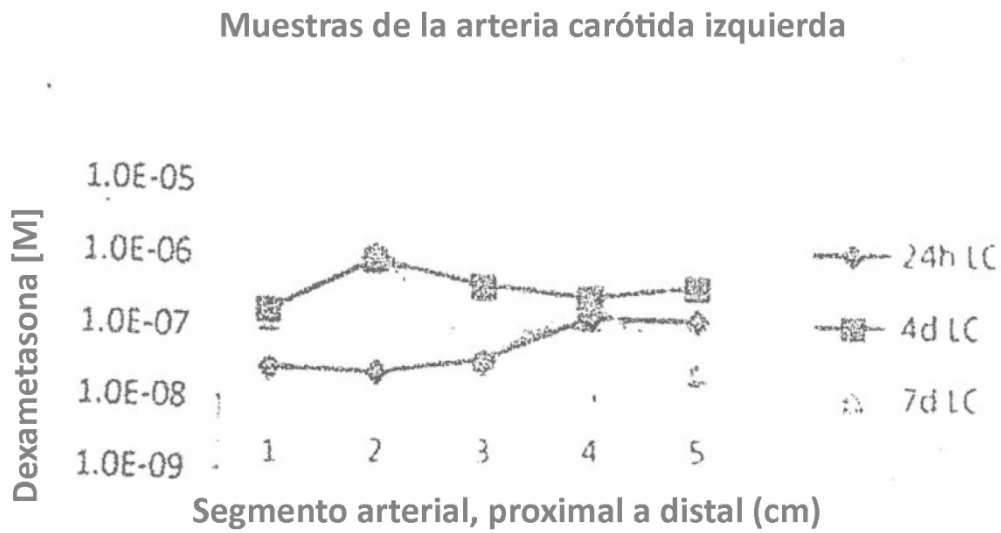
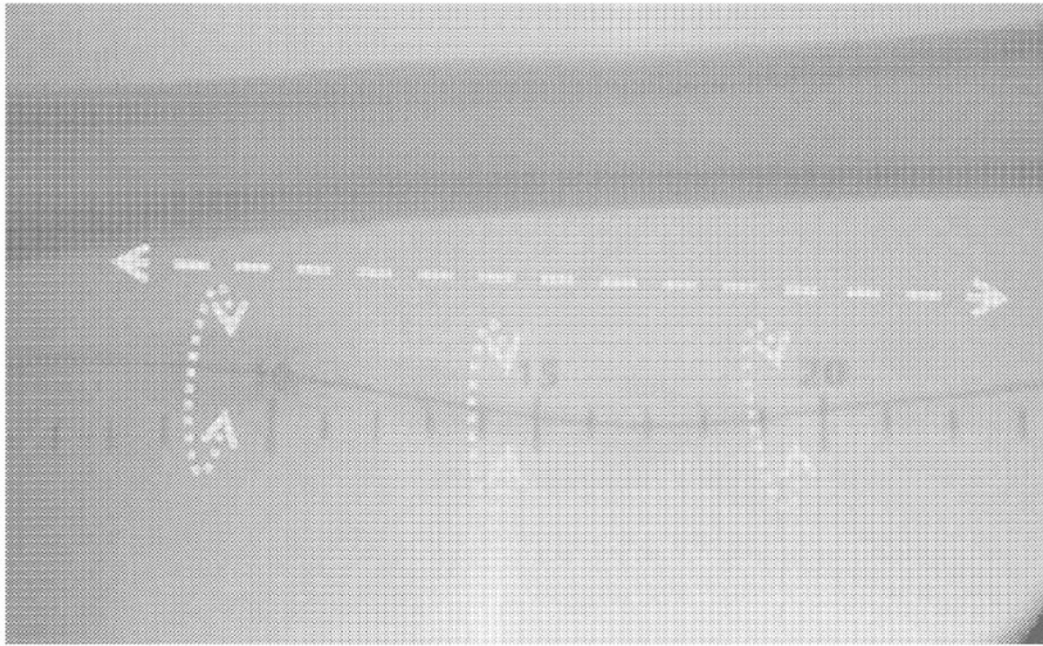


FIG-11B



1,0 ml de infusión  
a 9 cm

1,0 ml de infusión  
a 13,5 cm

1,0 ml de infusión  
a 17 cm

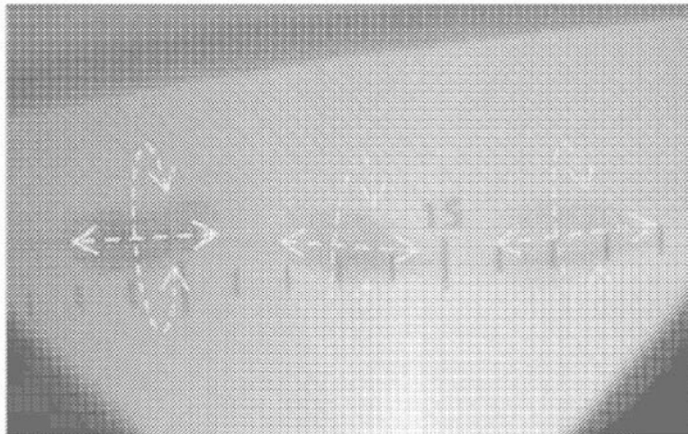


FIG. 12

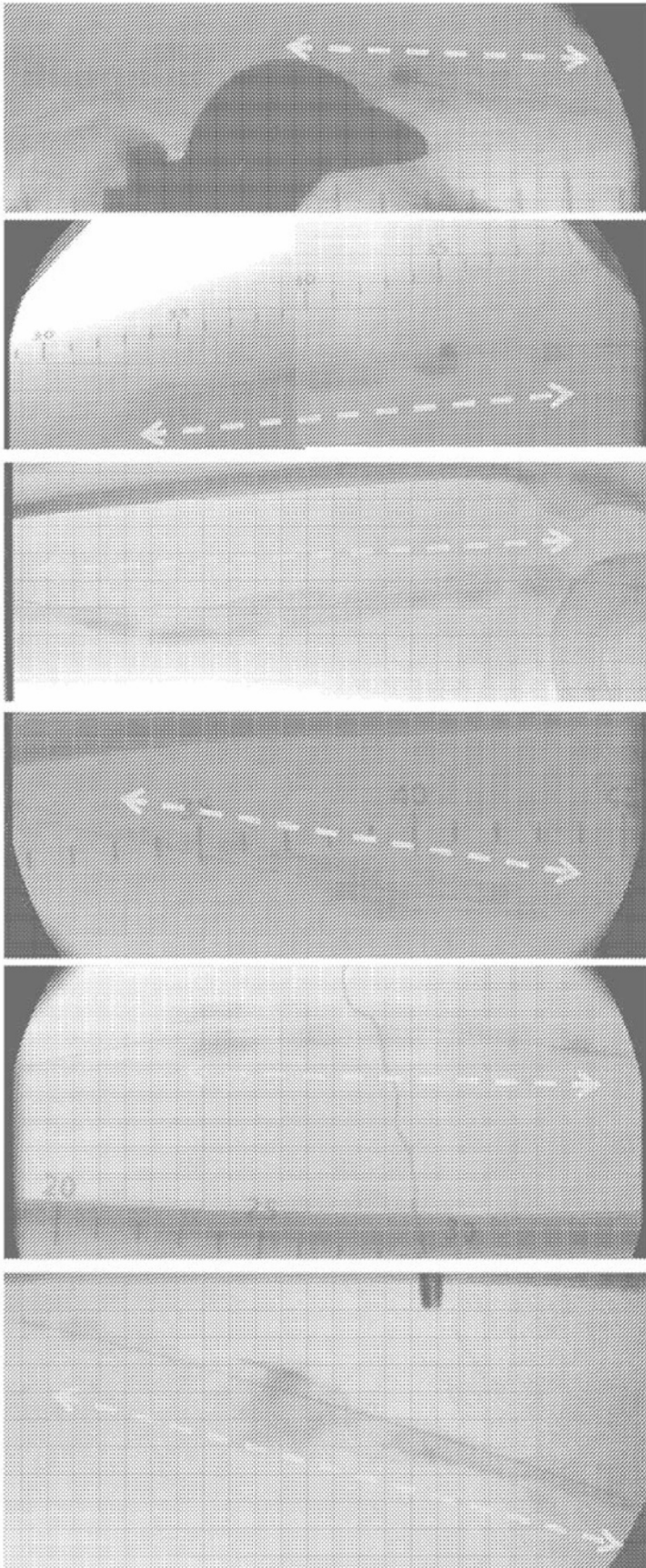


FIG. 13

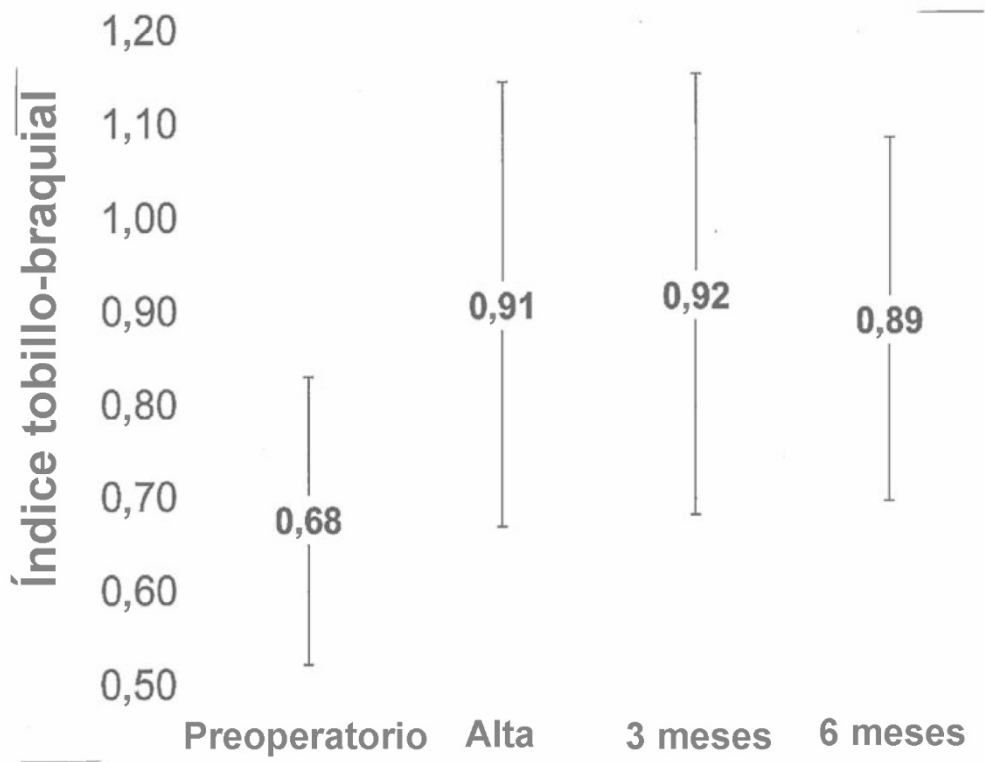


Fig-14

Cambio de proteína C reactiva desde el valor inicial hasta 24 horas  
(intervalo mediano e intercuartil)

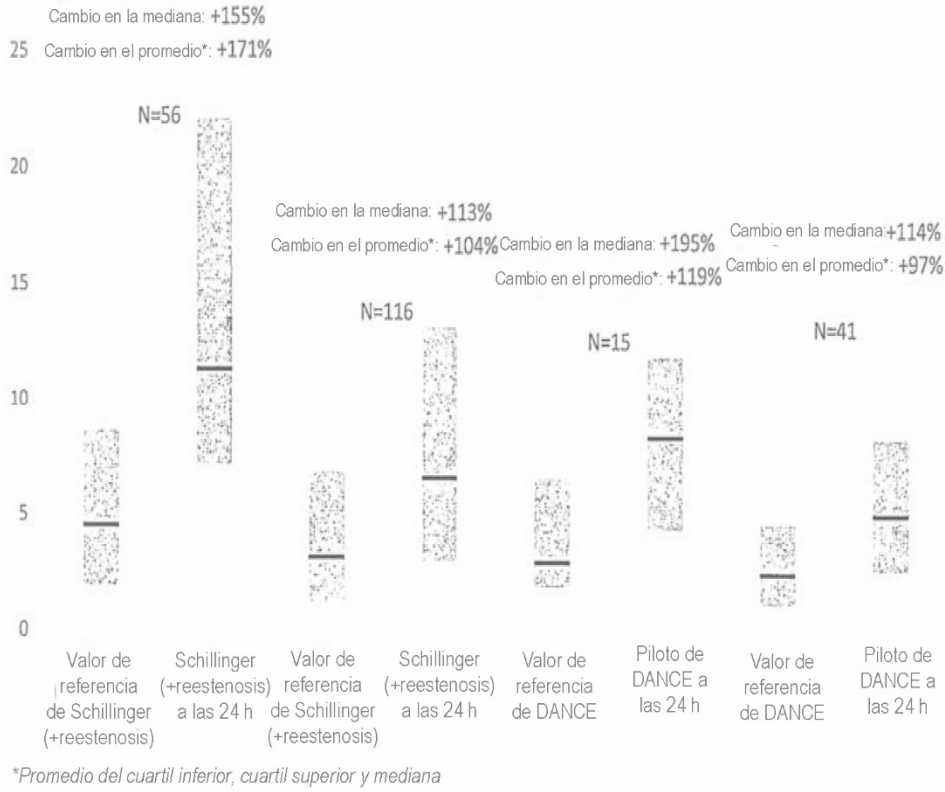
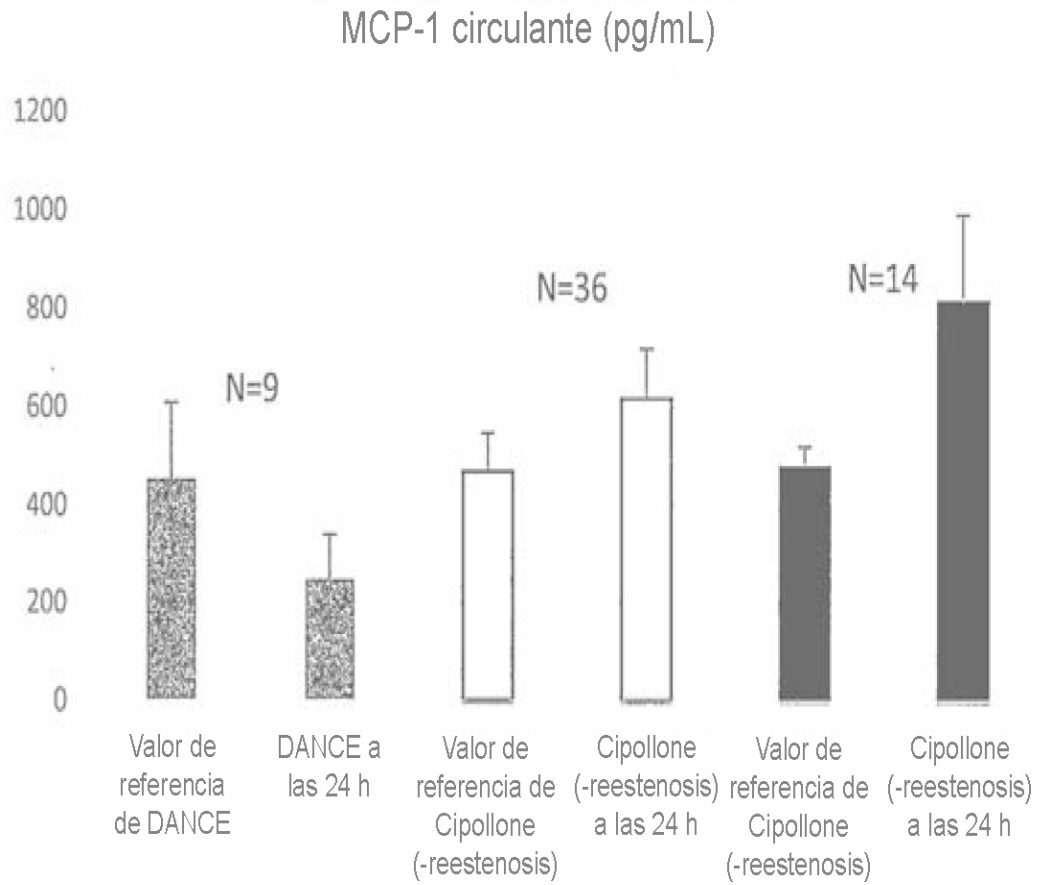


Figura 15



NOTA: Cipollone examinó MCP-1 en plasma después de PTCA; DANCE en suero después de PTA periférica

Figure 16