



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 542**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 9/51** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05825096 .0**

96 Fecha de presentación : **24.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1804773**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54

Título: **Partículas poliméricas cargables para aplicaciones terapéuticas y/o diagnósticos y procedimientos para preparar y utilizar las mismas.**

30

Prioridad: **25.10.2004 US 621729 P**  
**24.05.2005 US 684307 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.06.2011**

73

Titular/es:  
**CELONOVA BIOSCIENCES GERMANY GmbH**  
**Söflinger Strasse 100**  
**89077 Ulm, DE**

72

Inventor/es: **Harder, Philipp;**  
**Fritz, Olaf y**  
**Fritz, Ulf**

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

**ES 2 360 542 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

Partículas poliméricas cargables para aplicaciones terapéuticas y / o diagnósticos y procedimientos para preparar y utilizar las mismas.

## 5 Antecedentes y trasfondo de la invención

Las partículas pequeñas, incluyendo a las microesferas y a las nanoesferas, tienen muchos usos médicos en los procedimientos de diagnóstico y terapéuticos. La mayoría de partículas correspondientes al arte anterior de la técnica especializada, utilizadas en aplicaciones médicas, se caracterizan por numerosas desventajas, incluyendo la irritación de los tejidos con los cuales entran éstas en contacto y el inicio de reacciones inmunes adverbs.

- 10 Adicionalmente, además, muchos de los materiales utilizados para preparar las partículas correspondientes al arte anterior de la técnica especializada, pueden degradar de una forma relativamente rápida, en el cuerpo de los mamíferos, detractándose con ello de su utilidad, en ciertos procedimientos, en donde puede ser necesaria una presencia a largo plazo de partículas intactas. Adicionalmente, además, la degradación de los materiales correspondientes al arte anterior de la técnica especializada, pueden liberar compuestos tóxicos o irritantes, provocando reacciones adversas en los pacientes.

- 15 Representa también un problema, en el arte de la técnica especializada, para ciertos tipos de las partículas correspondientes al arte anterior de la técnica especializada, el hecho de que sea difícil el lograr unas propiedades de suspensión deseables, cuando las partículas se incorporan en una suspensión de suministro para la inyección en un sitio del cuerpo a ser tratado. Muchas veces, las partículas, se distribuyen según un orden de disposición, y tienden a "flotar" en la solución, de tal forma que, éstas, no se encuentran uniformemente suspendidas para un suministro uniforme. Adicionalmente, además, las partículas pueden tender a agregarse (a formar grumos) o a aglomerarse, dentro de la solución de suministro y / o a adherirse a alguna parte del dispositivo de suministro, haciendo necesario el realizar una compensación para estas fuerzas de adhesión / atracción.

- 20 Con objeto de lograra una dispersión estable, se conoce el hecho de añadir agentes dispersantes apropiados, los cuales pueden incluir tensioactivos, dirigidos a interrumpir la interacción atractora de las partículas. En dependencia de la naturaleza de la interacción de las partículas, se utilizan los siguientes materiales: tensioactivos catiónicos, aniónicos o no iónicos, tales como los consistentes en Twenn® 20, Twenn® 40, Twenn® 80, polietilenglicoles, dodecilsulfato sódico, proteínas de origen natural, tales como la albúmina de suero, o cualesquiera otros tensioactivos moleculares, en la formulación de suministro. Adicionalmente, además, pueden utilizarse agentes espesantes, para evitar que las partículas se precipiten por sedimentación, y para incrementar la viscosidad de la solución, como por ejemplo, polialcoholes de vinilo, polivinilpirrolidonas, tales como azúcares o dextrinas. Los aditivos para la densidad, pueden también utilizarse, con objeto de conseguir flotabilidad

- 25 Puede también ser difícil, el visualizar las micropartículas en solución, con objeto de determinar su grado de suspensión cuando reutilizan perlas poliméricas transparentes de hidrogel de acrilato, en suspensión acuosa.

- 35 Se conocen intentos enfocados a usar precipitados inertes de sulfato bórico, en forma de partículas, como aditivo para cemento para huesos, para siliconas, para convertir detalles en visibles, durante un examen con rayos X, y para proporcionar radio-opacidad a las partículas poliméricas de acrilatos. Véase Jayakrishnan et al., *Bull. Mat. Sci.*, volumen 12, N° 1, páginas 17 – 25 (1989). El sulfato bórico, se conoce, también, para mejorar la fluidificación y, a menudo, se utiliza como carga inorgánica para impartir un comportamiento anti-adherente a la aglomeración de partículas por la humedad. Otros intentos anteriores, correspondientes al arte de la técnica anterior, para incrementar la visualización de las micropartículas, incluyen el uso de oro, como por ejemplo, Embosphere Gold®, proporcionan color magenta, a las micropartículas de magenta, utilizando pequeñas cantidades de oro.

- 40 Existe así, de este modo, en el arte de la técnica especializada, una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de pequeñas partículas, las cuales puedan formarse para tener una configuración preferentemente generalmente esférica, para ciertas aplicaciones, tales como las consistentes en varios procedimientos terapéuticos y de diagnóstico, los cuales no se degraden mediante los sistemas naturales del sistema de los mamíferos, que sean biocompatibles, que resistan a las pisadas fuertes, y que sean fáciles de visualizar en suspensión, durante su utilización y / o que demuestren unas apropiadas propiedades físicas y de suspensión.

## BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

- 50 La invención, incluye una partícula para su uso en un procedimiento terapéutico y / o de diagnóstico. La partícula, comprende poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste.

Se incluye, también, una partícula para su utilización en un procedimiento para minimizar el flujo de sangre en un tejido de mamífero, que comprende el ocluir por lo menos una porción de un vaso sanguíneo de un mamífero, en donde, la partícula, comprende un poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste.

5 Se describe también aquí, adicionalmente, una partícula que comprende poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno], para su uso en un procedimiento para suministrar un agente activo, a un área localizada en el cuerpo de un mamífero, que comprende el poner en contacto el área localizada, con la citada partícula, y un agente activo, de tal forma que se exponga un cantidad efectiva del agente activo, al área localizada.

10 Se encuentra también, dentro del ámbito de la invención, una formulación de liberación sostenida, de un agente activo, para la administración oral, comprendiendo, la formulación en cuestión, una cápsula de polímero y un agente activo, en donde, la cápsula polimérica, comprende poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste.

15 La invención, comprende adicionalmente una partícula trazadora, para su uso en un procedimiento para el trazo de su paso a través de un vaso sanguíneo, en un mamífero, el cual comprende el inyectar, en la corriente sanguínea de un mamífero, por lo menos la citada partícula trazadora, comprendiendo, la partícula trazadora, poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste, y un agente de contraste, y la formación de imágenes de la ruta o trayectoria de la partícula.

20 Adicionalmente, además, se describe, aquí, una microcápsula hueca, para su uso en un procedimiento de formación de imágenes, por ultrasonidos, mejorada. El procedimiento, comprende la administración, a un objeto de ultrasonidos, de por lo menos una microcápsula hueca, que comprende poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste, a un área del objeto de ultrasonidos, y la formación de imágenes del área del objeto que utiliza ultrasonidos, ultrasonidos.

25 La invención, incluye, también, una partícula que comprende poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste, para su uso en un procedimiento de suministro del agente activo, a un área localizada dentro del cuerpo de un mamífero, el cual comprende el poner en contacto el área localizada, con la citada partícula y agente activo, de tal forma que, se expone, al área localizada, una cantidad efectiva de una gente activo, en donde, la partícula, comprende un agente para incrementar la densidad.

Adicionalmente, además, se describe un procedimiento para minimizar la aglomeración y / o agregación de partículas, formadas a partir de polímeros de base acrílica, en el cual, el procedimiento comprende proporcionar sulfato bórico al núcleo y / o superficie de las partículas.

#### DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LAS DIVERSAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

30 El resumen anterior, así como la descripción detallada de la invención, se entenderá mejor, cuando éste se lea conjuntamente con los dibujos anexos. Para propósitos de ilustración de la invención, en los dibujos, se muestran formas de presentación que son las que se prefieren en el momento presente. Se entenderá, no obstante, el hecho de que, la invención, no se limita las adaptaciones e instrumentaciones precisas mostradas.

En los dibujos,

35 La figura 1, muestra una representación esquemática de un esquema general de crioextracción, que se utiliza para preparar partículas en concordancia con una forma de presentación de la invención;

La figura 2, muestra la técnica manual de goteo, mediante la cual se suministró la solución polímera a nitrógeno líquido en preparación de las microesferas del ejemplo 1, aquí facilitado;

40 La figura 3A y la figura 3B, muestran partículas (microesferas) no cargadas de polifosfaceno, mediante una forma de presentación del procedimiento de crioextracción, según se describe aquí. La figura 3A, muestra una vista óptica microscópica 4x y, la figura 3B, muestra una vista de escaneado mediante microscopio de exploración electrónica 100x;

45 La figura 4, muestra una partícula (microesfera), formada en concordancia con una forma de presentación de la invención, cargada con insulina bovina (20% peso/peso) a una magnificación mediante SEM (microscopio de exploración electrónica) de 100x;

Las figura 5A y 5B, muestran la morfología superficial de microesferas de polifosfaceno, no cargadas. La figura 5A, es una imagen obtenida mediante la utilización de un microscopio de fuerza atómica y, la figura 5B, es un micrográfico de exploración electrónica, que muestra la superficie de una microesfera de polifosfaceno, no cargada, a una magnificación de 5000x;

La figuras 6 y 7, muestran un ajuste de crioextracción, para su uso en una forma de presentación de la invención, en donde, la figura 6, es un recipiente de crioextracción y la figura 7, es una bomba de jeringa;

La figura 8, es una vista de la sección transversal, de un aparato para su uso en el test de ensayo de microcatéter de las micropartículas del ejemplo 14 aquí proporcionado;

5 Las figuras 9A y 9B, muestran una magnificación mediante SEM, a 1,0Kx, de la superficie de las micropartículas de la muestra C, justo antes del ciclo de hidratación / deshidratación, a una magnificación de 50,00KX del espesor de las micropartículas formadas en concordancia con la Muestra C del Ejemplo 12, utilizada en la evaluación del ejemplo 14, respectivamente;

10 La figuras 10A, 10B, 10C y 10D, son vistas realizadas mediante SEM, de micropartículas realizadas en concordancia con la Muestra C del Ejemplo 12, utilizada en la evaluación del ejemplo 14, después de pasar a través de un catéter, que muestra las características superficiales (Figuras 10A, 10B y 10C), a una magnificación de 1,0KX, y a una magnificación de 5,0KX (figura 10D); y

15 Las figuras 11A, 11B, 11C y 11D, son vistas tomadas mediante SEM, de micropartículas formadas en concordancia con la Muestra C del Ejemplo 12, después del ensayo de tensión térmica, en el ejemplo 14. La figura 11A, es una magnificación 50X de una cantidad menor de deslaminación, en la porción de fuerte contraste blanco. La figura 11B, es una magnificación 200X de las micropartículas de la figura 11A. La figuras 11C y 11D son, respectivamente, vistas obtenidas mediante SEM, magnificadas en 200X y 1,0KX, de las micropartículas de la muestra C, que muestran únicamente defectos menores.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 Aquí, en este documento, se describen partículas, las cuales se fabrican mediante la utilización de poli[bis(trifluoroetoxi)-fosfaceno] y / o derivados de éste. Adicionalmente, además, aquí, en este documento, se describen métodos y procedimientos terapéuticos y / o de diagnóstico, los cuales utilizan las partículas aquí descritas, incluyendo procedimientos o métodos de embolización, utilizando las partículas, los procedimientos de suministro de un agente activo utilizando la partícula (bien ya sea oralmente o localmente), procedimientos de trazado o de visualización de la sangre, o de otros fluidos a través del cuerpo, utilizando las partículas, y procedimientos mejoradas de ultrasonidos (monografía), utilizando las partículas.

25 Se incluyen, también, formulaciones de suministro de fármacos de liberación sostenida, para la administración oral, incluyendo las partículas, para un suministro localizado de un agente activo, al sistema gastrointestinal y / o suministro sistémico de un agente activo, así como una formulación de suministro de fármacos, de liberación sostenida, que puede inyectarse subcutáneamente o intravenosamente, para el suministro localizado de un agente activo.

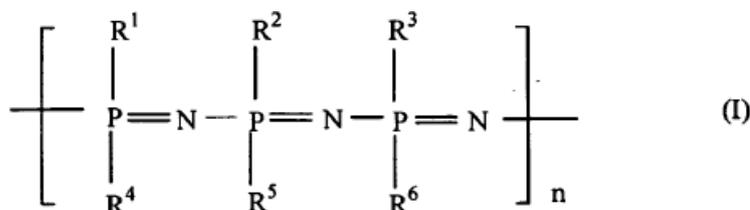
30 La totalidad de los procedimientos, composiciones y formulaciones de la invención, utilizan por lo menos una partícula según se describe aquí. "Partícula" y "partículas), según se utilizan aquí, en este documento, significa un(os) artículo(s) substancialmente esférico(s) o elipsoide(s), hueco(s) ó sólido(s), que pueden tener cualquier diámetro apropiado para su uso en los procedimientos y aplicaciones específicas descritos abajo, en la parte que sigue de este documento, incluyendo a la(s) microesfera(s) y la(s) nanoesfera(s), perlas, y otros cuerpos de una naturaleza similar, que son conocidos, en el arte de la técnica especializada.

35 Las partículas preferidas de la invención, en concordancia con una forma de presentación descrita aquí, en este documento, se componen, en su totalidad o en parte, de polímero específico de polifosfaceno, conocido como poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] ó un derivado de poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]. El uso de este polímero específico, proporciona partículas que son, en parte, inorgánicas, y que incluyen una estructura polimérica inorgánica, y que son también biocompatibles en cuanto a lo referente al hecho de que, cuando éstas se introducen en un mamífero (incluyendo a los humanos y a los animales), éstas no inducen, de una forma significativa, una respuesta a los sistemas inmunes específicos o no específicos. El ámbito de la invención, incluye, también, el uso o usos de tales partículas, como vehículos de suministro de fármacos controlado, o partículas trazadoras, para la visualización de vasos sanguíneos en otros órganos.

40 Las partículas, son de utilidad, en una variedad de procedimientos terapéuticos y / o de diagnóstico, en parte, debido al hecho de que, éstas, pueden prepararse en tamaños que son los suficientemente grandes como para ocluir un vaso sanguíneo, así como también, lo suficientemente pequeños, como para pasar fácilmente a través de un vaso más pequeños, como por ejemplo, para propósitos de visualización o de suministro de fármacos. Adicionalmente, además, debido a la naturaleza biocompatible del polímero, las partículas, facilitan la evitación o eliminación de reacciones que, generalmente, se encuentran, cuando se introducen cuerpos extraños en un cuerpo de mamífero, tales como "rechazo de implantes, o "chock alérgico", y otras reacciones adversas del sistema inmune.

Adicionalmente, además, se ha encontrado el hecho de que, las partículas de la invención, exhiben una biodegradación reducida, in vivo, incrementándose, con ello, la estabilidad a largo plazo de la partícula, en el entorno medioambiental biológico. Adicionalmente, además, en tales tipos de situaciones, en donde, se esté experimentando algún tipo de degradación por parte del polímero, en la partícula, los productos liberados por la degradación, incluyen únicamente concentraciones no tóxicas de fósforo, de amoníaco, y de trifluoroetanol, el cual, de una forma ventajosa, se conoce como teniendo la propiedad de promocionar respuestas anti-inflamatorias, cuando se encuentra en contado con tejido de mamífero.

Cada una de las partículas, en la invención, se encuentra formada, en parte, por un polímero, poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste al cual se le hará referencia, en la parte que sigue de este documento, como "poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]" o como "PTFEP". El polímero de poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] preferido, está construido a base de monómeros repetitivos, representados por la fórmula (I), la cual se muestra abajo, a continuación:



en donde,  $R^1$  a  $R^6$ , son todas ellas grupos trifluoroetoxi( $OCH_2CF_3$ ) y,  $n$ , puede variar dentro de unos márgenes que van desde por lo menos aproximadamente 100, hasta extensiones más grandes de peso molecular, siendo el valor de  $n$ , de una forma preferible, desde aproximadamente 4.000 hasta aproximadamente 300.000, y siendo  $n$ , de una forma mayormente preferible, de un valor que va desde aproximadamente 13.000 hasta aproximadamente 30.000. De una forma alternativa, se pueden utilizar derivados de este polímero, en la preparación de partículas de la invención. Mediante el término "derivados", se pretende dar a entender polímeros construidos a base monómeros que tienen la estructura de la fórmula (I), pero, en donde, uno o más de los grupos funcionales  $R^1 - R^6$  ó átomo(s) de la estructura, se encuentra sustituido por diferentes átomo(s) o grupo funcional(es), pero, en donde, la falta de inercia o inmovilidad biológica del polímero, no se encuentra substancialmente modificada. Los ejemplos de grupos funcionales, incluyen a etoxi( $OCH_2CH_3$ ), 2,2,3,3,3-pentafluoropropiloxi( $OCH_2CF_2CF_3$ ), 2,2,2,2',2'-hexafluoroisopropiloxi( $OCH_2(CF_3)_2$ ), 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutililoxi( $OCH_2CF_2CF_2CF_3$ ), 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluoro-octiloxi( $OCH_2(CF_2CHF_2)_7$ ), 2,2,3,3-tetrafluoropropiloxi( $OCH_2CF_2CHF_2$ ), 2,2,3,3,4,4-hexafluorobutililoxi( $OCH_2CF_2CF_2CF_3$ ), 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-dodecafluorooctiloxi( $OCH_2(CF_2)_7CHF_2$ ). Adicionalmente, además, en algunas formas de presentación, un porcentaje del 1% ó menos de los grupos  $R^1$  a  $R^6$ , pueden ser grupos alquenoxi, los cuales favorecen la reticulación, con objeto de proporcionar un polímero de fosfaceno más elastomérico, incluyendo los grupos tales como los grupos  $OCH_2CH=CH_2$ ,  $OCH_2CH_2CH=CH_2$  ó alilfenoxi.

Se prefiere el hecho de que, el peso molecular del polímero utilizado para preparar las partículas de la invención, sea el correspondiente a un peso molecular basado en la fórmula anterior, de arriba y, de una forma mayormente preferible, un peso molecular de por lo menos aproximadamente 70.000 g/mol, de una forma más preferible, de por lo menos aproximadamente 1.000.000 g/mol, y de una forma todavía más preferible, un peso molecular correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde por lo menos aproximadamente  $3 \times 10^6$  g/mol hasta por lo menos aproximadamente  $20 \times 10^6$  g/mol. Se prefieren, mayormente, los polímeros que tienen unos pesos moleculares de por lo menos aproximadamente 10.000.000 g/mol.

El diámetro de una partícula formada en concordancia con la invención, variará, necesariamente, en dependencia de la aplicación final, en la cual debe utilizarse la partícula. El diámetro de tales partículas es, de una forma preferible, el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5.000  $\mu m$ , siendo, mayormente preferible, un diámetro correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1.000  $\mu m$ . Otros tamaños usuales, incluyen a diámetros que van desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500  $\mu m$ , diámetros que van desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 200  $\mu m$ , y diámetros mayores de 500  $\mu m$ , si bien, no obstante, debería entenderse el hecho de que, en base a esta revelación, se encuentran dentro del ámbito de la presente invención, varias combinaciones de tamaños de partícula, y varias gamas de márgenes, entre los amplios márgenes que van desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5.000  $\mu m$ . En los procedimientos en los que se utilizan la partícula, en donde, se prefiere más de una partícula, no es necesario el hecho de que, todas las partículas, sean del mismo tamaño o de la misma forma. No obstante, en concordancia con la invención, pueden prepararse partículas calibradas de una forma precisa, que tengan la gama de márgenes de la forma que sigue a continuación:

$$100 \mu m \pm 25 \mu m$$

250  $\mu\text{m} \pm 50 \mu\text{m}$ 400  $\mu\text{m} \pm 50 \mu\text{m}$ 500  $\mu\text{m} \pm 50 \mu\text{m}$ 700  $\mu\text{m} \pm 50 \mu\text{m}$ 5 900  $\mu\text{m} \pm 50 \mu\text{m}$ 

Se encuentra también dentro del ámbito de la presente invención, el que puedan prepararse y combinarse varias gamas de márgenes, tales como los que se han anotado anteriormente, arriba, para aplicaciones de mezclas, como por ejemplo, partículas correspondientes a un valor de diámetro comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ .

- 10 Las partículas, pueden también incluir otros compuestos, los cuales funcionen para mejorar, alterar o, de otro modo, modificar el comportamiento del polímero o partícula, bien ya fuere durante su preparación, o bien ya fuere en su uso terapéutico y / o de diagnóstico. Así, por ejemplo, en la partícula, pueden incorporarse agentes activos, tales como péptidos, proteínas, hormonas, hidratos de carbono, polisacáridos, ácidos nucleicos, lípidos, vitaminas, esteroides, y fármacos orgánicos o inorgánicos. Pueden también incorporarse, en la partícula, excipientes tales como el dextrano, otros azúcares, polietilenglicol, glucosa, y varias sales, incluyendo, por ejemplo, al citosan glutamato.

- Adicionalmente, además, en caso deseado, en la partícula, pueden incluirse otros polímeros distintos que el correspondiente a poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o sus derivados. Los ejemplos de polímeros, pueden incluir poli(ácido láctico), poli(ácido láctico-co-glicólico), poli(caprolactona), policarbonatos, poliamidas, polianhídridos, poli-aminoácidos, poli-ortoésteres, poliacetatos, policianoacrilatos, y poliuretanos. Otros polímeros, incluyen a los poliacrilatos, copolímeros de etileno – acetato de etilo, acetatos de celulosa sustituidos por acilo y derivados de éstos, poliuretanos degradables o no degradables; poliestirenos, poli(cloruro de vinilo), poli(fluoruro de vinilo), poli(vinil-imadazol), poliolefinas clorosulfonadas, y óxido de polietileno. Se pueden incorporar los compuestos seleccionados, mediante cualesquiera medios conocidos en el arte especializado de la técnica, incluyendo la difusión, el inserto o el atrapamiento de los compuestos adicionales, en la matriz, de una partícula ya formada, o mediante la adición de los compuestos adicionales a un fundente de polímero, o un disolvente de polímero, en la preparación de la partícula, de la forma que se describe aquí, en este documento.

- Las partículas cargadas y no cargadas, pueden recubrirse con una capa o capas de polímero adicional, incluyendo polímeros tales como los que se han mencionado anteriormente, arriba. Adicionalmente, además, el PTFEP o sus derivados, para formar dicho recubrimiento, sobre una partícula formada, o pueden utilizarse otros polímeros o copolímeros apropiados conocidos, o ser desarrollados y que se usan en el arte especializado de la técnica, para formar partículas como las que se describen aquí, en este documento. De una forma preferible, cuando al recubrir una partícula tal como la consistente en una partícula, se utiliza PTFEP, como recubrimiento sobre una(s) partícula(s) formada(s) a base de un polímero de base acrílica, tal y como se expone abajo, a continuación, en mayor detalle.

Los recubrimientos, son beneficiosos, por ejemplo, si la partícula o partículas, se utiliza(n) en una formulación de suministro de liberación sostenida, administrada por vía oral (recubrimiento entérico) o si las partículas deben cargarse con un agente de contraste, potencialmente tóxico (recubrimiento no biodegradable).

- Las microesferas, pueden prepararse mediante cualesquiera medios conocidos en el arte especializado de la técnica, que sean apropiados para la preparación de partículas que contienen poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]. En un procedimiento correspondiente a una forma de presentación presentada aquí, una “solución polímera”, se prepara procediendo a mezclar uno o más disolventes polímeros y el PTFEP y / o derivado de éste, hasta que se haya disuelto el polímero.

- Los disolventes apropiados, para su uso en la preparación de una solución polímera, incluyen a cualquiera de éstos, en el cual, el polímero PTFEP y / o sus derivados, sean solubles. Los ejemplos a título de ejemplo, incluyen, sin una forma limitativa en cuanto a éstos, a los acetatos de etilo, de propilo, de butilo, de pentilo, de octilo, la acetona, la metilacetona, la metilpropilcetona, la metilisobutilcetona, el tetrahidrofurano, la ciclohexanona, la ciclohexanona, la dimetilacetamida, el acetonitrilo, el éter dimetílico, el hexafluorobenceno, o combinaciones de entre éstos.

- La solución polímera, contiene el PTFEP y / o sus polímeros derivados, en una concentración correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 1%, en peso, del polímero, hasta aproximadamente un 20%, en peso, del polímero, de una forma preferible, desde aproximadamente un 5%, en

peso, hasta aproximadamente un 10%, en peso, del polímero. Otros, polímeros, tales y como los que se han discutido anteriormente, arriba, pueden encontrarse presentes en la solución, o pueden añadirse a recipiente, en forma de una segunda solución, en forma de materia en polvo, o en otra forma, en la cual, se desee incluir tales tipos de polímeros, en la partícula final.

- 5 Al llevar a cabo el proceso correspondiente al procedimiento, la solución polímera, a continuación, se dispensa, de una forma preferible, en forma de gotas, o en forma de un aerosol, al interior de un recipiente que contiene un no disolvente. Mediante el término “no disolvente”, se pretende dar a entender el hecho de que, cualesquiera disolventes orgánicos o inorgánicos los cuales no disuelvan, de una forma substancial, el polímero de PTFEP, y que  
 10 tengan un punto de fusión que sea inferior, de una forma relativa, al punto de fusión del disolvente, en el cual se ha disuelto el disolvente (“disolvente del polímero”), de tal forma que, el no disolvente, se derrita, antes de que se derrita el disolvente, en el curso de la etapa de incubación. De una forma preferible, la diferencia entre el punto de fusión del no disolvente y el punto de fusión del no disolvente, es el correspondiente a una temperatura de  
 15 aproximadamente 10°C, de una forma más preferible, de aproximadamente 15°C y, de una forma mayormente preferible, mayor de aproximadamente 20°C. Bajo ciertas condiciones, se ha encontrado el hecho de que, la integridad estructural de la partícula resultante, puede mejorarse, si la diferencia de los puntos de fusión del disolvente del polímero y el no disolvente, es la correspondiente a un valor mayor de 15°C. No obstante, es suficiente el hecho de que, el punto de fusión del no disolvente, sea solamente ligeramente inferior que el del disolvente del polímero.

- 20 La combinación de no disolvente / disolvente del polímero, se incuba, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 1 a 5 día, o bien, hasta que el disolvente del polímero, se haya retirado completamente de las partículas. Sin intentar ligarlo a una teoría, se ha llegado a la hipótesis de que, durante la incubación, el no disolvente, actúa, extrayendo el disolvente del polímero, procedente de las gotitas de la solución polimérica microscópica, de las partículas, de tal forma que, el polímero, por lo menos, se gelifique. Cuando ha pasado el período de incubación, las gotitas, se encogerán, y el disolvente, se continúa extayendo, conduciendo, con ello, a  
 25 una envoltura o capa exterior, a modo de cáscara, la cual contiene un núcleo de polímero gelificado y, finalmente, después de haberse completado la incubación, a una eliminación completa del disolvente residual. Con objeto de asegurar el hecho de que, las gotitas poliméricas, mantienen una forma substancialmente esférica, durante el período incubación, éstas deben mantenerse en un estado congelado o substancialmente gelificado, durante la mayoría del tiempo de incubación, si no durante su totalidad. Así, por lo tanto, la temperatura del no disolvente, se  
 30 mantiene por debajo del punto de fusión del disolvente, durante el proceso de crioextracción.

- Tal y como se muestra en la figura 1, en el recipiente marcado con (a), se muestran gotitas de solución polímera marcada, que se dispensan, bien ya se con una jeringa, o bien ya sea con otro dispositivo, a una tasa controlada, sobre una capa superior de nitrógeno líquido. La capa de nitrógeno líquido, se encuentra situada sobre una capa del fondo, consistente en el no disolvente seleccionado, el cual servirá eventualmente para extraer el disolvente, de las  
 35 gotitas de la solución polímera congelada. La capa del no disolvente, se ha congelado, previamente, con nitrógeno líquido, previamente a dispensar la solución polímera. El recipiente marcado con (b), muestra el comienzo del rocío del no disolvente congelado, en el cual se hundirán las gotitas poliméricas congeladas. El recipiente marcado con (c), muestra el procedimiento de crioextracción, después de un transcurso de tiempo de aproximadamente tres días de incubación, en donde, las gotitas de solución polímera, incubadas en el no disolvente, se han desprendido de una  
 40 cantidad substancial de disolvente. El resultado de ello, es una partícula de polímero, gelificada, en forma de una perla, que tiene una capa exterior o envoltura endurecida. Tal y como puede verse mediante la representación, la altura del no disolvente, dentro del recipiente, se encuentra ligeramente reducida, debido a cierta evaporación del no disolvente. El tamaño de las perlas, se encogerá de una forma bastante substancial, durante este proceso, en dependencia de la concentración inicial del polímero, en la solución polímera.

- 45 En una forma de presentación de un procedimiento para preparar la partícula o partículas que contiene(n) el PTFEP en concordancia con la invención, dichas partículas, pueden formarse utilizando cualquier vía conocida, o a ser desarrollada, en el arte especializado de la técnica. Dos procedimientos preferidos, a título de ejemplo, que cumplen con este requisito, incluyen a aquéllos en donde: (i), el no disolvente que se encuentra en el recipiente, en el procedimiento correspondiente a la forma de presentación anteriormente descrito, arriba, se enfría, con objeto de  
 50 acercarse a su punto de congelación, o hasta su punto de congelación, previamente a la adición de la solución polímera, de tal forma que, las gotitas de polímero, se congelen, mediante la puesta en contacto de éstas, con un gas licuado, tal como el nitrógeno, el cual se emplaza por encima de un lecho de no disolvente pre-congelado (véase la figura 2). En el procedimiento (ii), después de que se haya evaporado el nitrógeno, el no disolvente, se derrite lentamente y, las microesferas, en su estado congelado, se sumergirán en el interior no disolvente enfriado, líquido, en donde, se llevará a cabo el proceso de extracción (eliminación del disolvente polímero).  
 55

Procediendo a modificar este procedimiento general, se pueden preparar partículas que sean huecas o substancialmente huecas o porosas. Así, por ejemplo, si la eliminación del disolvente, de la perla, se efectúa de una forma rápida, como por ejemplo, mediante la aplicación de vacío, durante la etapa final de la incubación, se tendrán como resultado las perlas porosas.

Las partículas de la invención, pueden prepararse en cualquier tamaño deseado. Las “microesferas”, pueden obtenerse procediendo a nebulizar la solución polímera en un aerosol de polímero, utilizando, toberas de inyección neumáticas o ultrasónicas, tales como, por ejemplo, una tobera de inyección ultrasónica del tipo Sonotek 8700-60ms, ó una tobera de inyección ultrasónica del tipo Lechler US50, ambas de ellas, comercialmente disponibles en el mercado, de procedencia de las firmas Sono[tek] Corporation, Milton, New York, USA, y Lechler GmbH, Metzingen, Alemania. Partículas mayores, pueden obtenerse procediendo a dispensar las gotitas, al interior de la solución no disolvente, utilizando una jeringa u otro dispositivo de formación de gotitas. Adicionalmente, además, tal y como se conocerá, por parte de una persona experta en el arte especializado de la técnica, el tamaño de las partículas, puede también cambiarse o modificarse, mediante un incremento o un descenso de la concentración inicial de la solución polímera, ya que, una mayor concentración, conducirá a un diámetro incrementado de la esfera.

En una forma alternativa de presentación de las partículas descritas aquí, en este documento, pueden incluir un núcleo standard y / un núcleo preferido, basado en polímero o copolímero acrílico, con una envoltura de PTFEP. Tales tipos de partículas, pueden proporcionar una forma esférica preferida, y un peso específico, para su uso en una suspensión de medio de contraste para embolización. Los polímeros basados en polímeros acrílicos, con envoltura de PTFEP, descritos aquí, en este documento, proporcionan una forma substancialmente esférica, y propiedades de flexibilidad mecánica, y comprimibilidad, y de un peso específico mejorado. Los polímeros del núcleo, pueden formarse utilizando cualquier técnica que sea conocida en el arte especializado de la técnica, tal como la descrita en B. Thanoo et al., “Preparation of Hydrogel Beds, from Crosslinked Poly(Methyl-Methacrylate) Microspheres by Alkaline Hydrolysis”, - Preparación de perlas de hidrogel, a partir de microesferas de poli(metacrilato de metilo), mediante hidrólisis alcalina -, J. Appl. P. Sci. Vol. 38, 1153 – 1161 (1990), que se incorpora aquí, en este documento, a título de regencia con respecto a éste. Tales tipos de polímeros de base acrílica, se forman, preferiblemente, procediendo a polimerizar precursores no hidrolizados, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al acrilato de metilo (MA), metacrilato de metilo (MMA), metacrilato de etilo (EMA), metacrilato de hexametil (HMMA), ó metacrilato de hidroxietilo (HEMA), y derivados, variantes o copolímeros de derivados de tales tipos de ácidos acrílicos. El mayormente preferido, es el MMA. El polímero, debería encontrarse presente en el núcleo, de una forma hidratada o parcialmente hidratada (Hidrogel). Tales tipos de polímeros, se encuentran preferiblemente reticulados, con objeto de proporcionar unas y estructura apropiada del hidrogel, tales como una no biodegradabilidad mejorada, y con objeto de mantener la estabilidad mecánica de la estructura del polímero, resistiendo la disolución mediante agua.

De una forma preferible, los polímeros del núcleo, pueden formarse mediante polimerización en dispersión, la cual puede ser del tipo consistente en polimerización en suspensión o de polimerización en emulsión. La polimerización en emulsión, tiene como resultado partículas substancialmente esféricas, de un tamaño correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 1200 micrómetros.

La polimerización en suspensión, puede iniciarse con un iniciador térmico, el cual puede solubilizarse en fase acuosa o, de una forma más preferible, en fase monómera. Los iniciadores apropiados, para su uso en la composición de la fase monómera, incluyen al peróxido de benzoílo, al peróxido de lauroílo, y otros iniciadores similares a base de peróxido que sean conocidos, o que se desarrollen, en el arte especializado de la técnica, siendo, el iniciador mayormente preferido, el peróxido de lauroílo. El iniciador, se encuentra preferiblemente presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,1% hasta aproximadamente un 5%, en peso, en base al peso de monómero, de una forma más preferible, desde aproximadamente un 0,3%, en peso, hasta aproximadamente un 1%, en peso, en base al peso de monómero. Tal y como se ha anotado anteriormente, arriba, se prefiere un comonomero de reticulación, para su uso en la formación del polímero hidratado. Los comonomeros de reticulación apropiados, para su uso con el monómero o monómeros acrílicos del principio, utilizados para la preparación un núcleo de partícula polimerizado, incluyen a varios materiales a base de glicol, tales como el dimetacrilato de etilenglicol, (EGDMA), dimetacrilato de dietilenglicol (DEGDMA) o, de una forma mayormente preferible, el dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA). En caso deseado, puede proporcionarse un agente de transferencia de cadena. Puede utilizarse cualquier agente de transferencia de cadena de polimerización MA, que sea apropiado. En la forma preferida de presentación aquí presentada, puede utilizarse dodecilmercaptano, como agente de transferencia de cadena, en unas cantidades que sean aceptables, para la reacción de polimerización particular.

La composición de fase acuosa, incluye, de una forma preferible, un tensioactivo / dispersante, así como un agente complejante, y en caso necesario, un tampón adicional. Los tensioactivos / dispersantes, deberían ser compatibles con el monómero aquí utilizado, incluyendo a Cyanamer® 370M, al ácido poliacrílico, y tensioactivos de alcohol polivinílico parcialmente hidrolizados, tal como los 4/88, 26/88, 44/88. Un dispersante, debería encontrarse presente en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,1 hasta aproximadamente un 5%, en peso, en base a la cantidad de agua en la dispersión, de una forma más preferible, desde aproximadamente un 0,2 hasta aproximadamente un 1%, en peso, en base a la cantidad de agua en la dispersión. Una solución opcional, podría atizarse en caso necesario, para mantener el valor pH adecuado. Una de tampón preferida, incluye fosfatos sódicos ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NH}_2\text{PO}_4$ ). Un agente complejante

apropiado, es el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el cual puede añadirse a la fase acuosa, en una concentración correspondiente a una proporción comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 hasta 40 ppm de EDTA y, de una forma más preferible, en una cantidad que va desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30 ppm. Se prefiere el hecho de que, en la composición de la fase acuosa, el factor de relación del monómero, con respecto al agua, sea el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1:4 hasta aproximadamente 1:6.

La polimerización, debería tener lugar en unas condiciones correspondientes a aproximadamente las condiciones ambientales, de una forma preferible, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 80°C, con un tiempo de gelificación de aproximadamente una a dos horas. Para la formación de las partículas, es preferible el proceder a agitar, a una tasa correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 100 hasta 500 revoluciones por minuto, aplicándose tasas menores, a las partículas con tamaños mayores, y aplicándose tasas menores, a partículas con tamaños menores.

Una vez que se hayan formado las partículas de PMMA, tales como las micropartículas, de una forma preferible, éstas se someten a condiciones de hidrólisis, que son típicas en el arte especializado de la técnica, incluyendo el uso de un exceso aproximadamente 1-10 molar de hidróxido potásico, por mol de PMMA. Dicho hidróxido potásico, se proporciona en una concentración correspondiente a un porcentaje de aproximadamente un 1-15% de hidróxido potásico en etilenglicol. Se procede, a continuación, a calentar la solución, de una forma preferible, a unas temperaturas de aproximadamente 150-185°C, durante un transcurso de tiempo de algunas horas. De una forma alternativa, para minimizar cantidades reactivas mínimas de reactivos, y costes, es preferible el hecho de que se utilicen cantidades menores de hidróxido potásico, que sean inferiores a un exceso 5 molar de hidróxido potásico, por mol de PMMA, de una forma preferible, aproximadamente un exceso 3 molar, o menos. Para tales tipos de reacciones hidrolíticas, se utiliza, de una forma preferible, también, una concentración de hidróxido potásico en etilenglicol, del 10-15%, y de una forma más preferible, una concentración de correspondiente a un porcentaje de aproximadamente un 14% hasta aproximadamente un 15%. Se entenderá el hecho, por parte de una persona experta en el arte especializado de la técnica, de que pueden utilizarse condiciones de gelificación correspondientes a temperaturas mayores, con objeto de reducir los tiempos totales de reacción. Los tiempos de reacción, pueden variarse, en dependencia del diámetro total de las partículas resultantes. Así, por ejemplo, las condiciones que se facilitan a continuación, son aptas para proporcionar partículas que tengan un porcentaje de comprensibilidad del 25%, y la estabilidad deseada: para diámetros de aproximadamente 200-300 µm, la solución, debería calentarse durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 7,5 horas aproximadamente 8,5 horas; para diámetros de aproximadamente 300-355 µm, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 9,5 horas aproximadamente 10,5 horas; para diámetros de aproximadamente 355-400 µm, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 11,5 horas aproximadamente 12,5 horas; y para diámetros de aproximadamente 500-455 µm, durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 13,5 horas aproximadamente 14,5 horas; etc. El tamaño de partícula, puede ajustarse, utilizando variaciones en el proceso de polimerización, como por ejemplo, procediendo a variar la velocidad de agitación, y el factor de relación del monómero con respecto a la fase acuosa. Adicionalmente, además, pueden lograrse unos tamaños más pequeños, procediendo a incrementar el factor de relación tensioactivo / dispersante.

Después de la hidrólisis, las partículas, se separan de la mezcla de reacción y, su valor pH, puede ajustarse a cualquier rango que sea apropiado, para las etapas adicionales del proceso, o para los usos pretendidos. El valor pH del núcleo de partícula, puede ajustarse a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 9,4, de una forma preferible, a una valor de 7,4, si éste está previsto para aplicación fisiológica. Puesto que, el tamaño, el factor de relación del hinchamiento, y la elasticidad, del material del núcleo del hidrogel, son dependientes del valor pH, pueden utilizarse los valores pH más bajos, con objeto de disponer de efectos beneficiosos, durante el secado, con objeto de evitar o prevenir la aglomeración y / o daño estructural. Las partículas, de una forma preferible, se tamizan, en diferentes fracciones de tamaños, en concordancia con el uso pretendido. El secado de las partículas, acontece, de una forma preferible, utilizando procedimientos standard de secado, incluyendo el uso de un horno, a una temperatura de aproximadamente 40°C-80°C, durante un transcurso de tiempo que va desde varias horas hasta aproximadamente un día.

Para proporcionar propiedades superficiales de las partículas de hidrofílicas de hidrogel, con objeto de proporcionar adhesión, para la recepción de un recubrimiento de PTFEP, la superficie de hidrogel, puede someterse a un tratamiento con cualquier tensioactivo iónico o no iónico, tal como las sales de tetraalquilamonio, los polialcoholes, o materiales similares. Un cambio más permanente en las propiedades de adhesión, se efectúa procediendo a convertir la superficie de las partículas, en hidrofóbicas, mediante la reacción de sus grupos de ácidos polimetilacrilicos, con un reactivo apropiado. Los reactivos apropiados, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los alcoholes hidrofóbicos, a las amidas, y a los derivados del ácido carboxílico, incluyendo éstos, de una forma más preferible, a los alcoholes halogenados, tales como trifluoroetanol. Tales tipos de tratamientos de superficie previene, asimismo, la deslaminación del recubrimiento, del núcleo, una vez que se haya aplicado el recubrimiento. Los tratamientos de superficie preferidos, pueden incluir, sin limitación alguna, un

tratamiento inicial con cloruro de tionilo, seguido de la reacción con trifluoroetanol. De una forma alternativa, la superficie, puede tratarse procediendo a suspender las partículas, en una mezcla de ácido sulfúrico y un alcohol hidrofóbico, tal como el trifluoroetanol. Tales tipos de tratamientos, se prefieren, si las partículas deben recubrirse de tal modo que éstas minimicen cualquier deslaminación del recubrimiento.

- 5 De una forma alternativa y, preferiblemente, las partículas consistentes en núcleos de PMA, pueden recubrirse con una capa superficial y / o infundirse con sulfato bórico. El sulfato bórico, es radio-opaco, y ayuda en la visualización de las partículas acabadas, cuando se encuentra en uso. Éste también proporciona unas propiedades de fluidificación mejoradas a las partículas, tales como las consistentes en reducir la aglomeración, especialmente, durante el secado, y permite la realización de un recubrimiento a base de lecho fluidificado de las partículas de PMA, con un recubrimiento exterior de PTFEP, proporcionando, con ello, una adhesión mejorada entre partículas de un núcleo exterior de PTFEP y un núcleo de polimérico de acrilato. Permitiendo la fluidificación, incluso cuando las partículas núcleo se hinchan, el sulfato bórico, reduce, también, la tendencia potencial de las envolturas o vainas de PTFEP, a agrietarse o romperse, en comparación con recubrimientos de partículas en un estado seco y, después, una exposición posterior de las partículas, a una suspensión, en la cual, las partículas núcleo, se hinchan, y ejercen una fuera sobre el recubrimiento o vaina de PTFEP. Un recubrimiento de sulfato bórico, sobre las partículas núcleo, se aplica, de una forma preferible, mediante la adhesión del sulfato bórico, en forma de recubrimiento opaco, sobre la superficie de hidrogel de las perlas de PMA. El sulfato bórico, puede ayudar adicionalmente en la reducción de los efectos electrostáticos que limitan el tamaño de partícula. Permitiendo la absorción de la humedad adicional, el sulfato bórico, tiende a contrarrestar los efectos electrostáticos.
- 10
- 15
- 20 Los cristales de sulfato bórico que se adhieren sólo de una forma holgada o susceptibles de volverse a soltar, a las partículas de PMA, pueden encontrarse reticuladas de una forma covalente, o injertadas químicamente, a la superficie de la partícula, mediante el recubrimiento por proyección pulverizada (spray) de una cantidad suficiente de un promotor de adhesión de aminosiloxano, sobre la partícula de PMA. Esto ayudará a reducir, de una forma efectiva, la materia de sulfato bórico en forma de partículas, en solución, después de la hidratación de las partículas.
- 25 Las partículas a título de ejemplo, incluyen al 3-aminopropil-trimetoxisiloxano y a promotores de adhesión similares a base de silano.

- Una alternativa adicional, para mejorar la visualización de las micropartículas fabricadas, tal y como se ha apuntado en este documento, incluye la absorción de un colorante orgánico, soluble en agua, en el interior de las partículas núcleo de hidrogel. Los colorantes, a título de ejemplo son, de una forma preferible, aquéllos colorantes aprobados por la FDA, para el uso humano, los cuales son conocidos, o pendientes de desarrollar, para un uso seguro, no tóxico, en el cuerpo, y que sean capaces de proporcionar un contraste aceptable. Los colorantes orgánicos, pueden incluir colorantes tales como el D&C Violet nº 2, y otros, preferiblemente aprobados para usos en dispositivos médicos, tales como los consistentes en lentillas de contacto y suturas reabsorbibles. Mientras que, el sulfato bórico, opera como una carga inorgánica y pigmento finamente dispersado, que convierte a las partículas en visibles mediante refracción de la luz, debido al reducido tamaño de partícula, los colorantes, cuando se encuentran impregnados en las partículas, absorben la parte complementaria del espectro de color visible.
- 30
- 35

- La partículas, incluyendo a la micropartículas, fabricadas en con concordancia con la el procedimiento anteriormente descrito, arriba, para formar un polímero de hidrogel del núcleo, se recubren, a continuación, con PTFEP y / o sus derivados. Puede utilizarse cualquier procedimiento apropiado de recubrimiento, incluyendo los consistentes en las técnicas de lecho fluidificado de disolvente y / o de proyección pulverizada (rociado en forma de spray). No obstante, los resultados preferidos, pueden lograrse mediante procediendo a utilizar técnicas de lecho fluidificado, en las cuales, las partículas, pasen a través de una corriente de aire, y se recubran mediante una proyección pulverizada (rociado en forma de spray), al mismo tiempo que éstas giran dentro de la corriente de aire. El polímero de PTFEP ó derivado de éste, se proporciona en una solución diluida para proyectarse por pulverización (rociado en forma de spray), con objeto de evitar el atascamiento de la tobera de inyección.
- 40
- 45

- Los disolventes a título de ejemplo, para su utilización en soluciones, incluyen al acetato de etilo, acetona, hexafluorobenceno, metiletilcetona, y disolventes similares y mezclas y combinaciones de éstos, siendo, mayormente preferible, el acetato de etilo solo, o en combinación, con acetato de isoamilo. Las concentraciones preferidas típicas, incluyen a unos porcentajes de PTFEP o de sus derivados, en solución, correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,01% hasta aproximadamente un 0,3%, en peso, de una forma preferible, dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,02% hasta aproximadamente un 0,2%, en peso, y de una forma preferible, dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,075% hasta aproximadamente un 0,2%, en peso. Debería entenderse el hecho, en base a esta revelación, de que, el tipo de núcleo de hidrogel, puede variar, tal como también lo puede hacer la técnica para recubrir una partícula, si bien, no obstante, es preferible que se forme un núcleo, el cual sea de utilidad en las técnicas de tratamiento y las aplicaciones descritas aquí, en este documento, y que subsiguientemente, éste se recubra con PTFEP y / o sus derivados, de la forma que se describe aquí, en este documento.
- 50
- 55

Tal y como se ha discutido previamente, las partículas, pueden utilizarse en varias aplicaciones médicas y terapéuticas, tales como las consistentes en la embolización, el suministro de fármacos, la obtención de imágenes (mediante ultrasonidos), como partículas trazadoras. Así, por ejemplo, en una forma de presentación, la invención, incluye un procedimiento para minimizar el flujo de sangre, a un tejido específico, en un mamífero. Este procedimiento, al que se le hace comúnmente referencia como embolización, incluye el ocluir u obstruir por lo menos una porción de un vaso, o del vaso entero, con una o más partículas de la invención. Dicho procedimiento, es particularmente de utilidad, en el tratamiento de enfermedades y patologías que involucran tejidos vascularizados no deseables, como por ejemplo, tejido tumoral o trastornos que involucran la proliferación incontrolada de ciertas células, tales como la endometriosis. En tales procedimientos la partículas o partículas, se prepara(n) en concordancia con los procedimientos descritos anteriormente, arriba, y pueden insertarse en al vaso sanguíneo, mediante cualquier práctica médica invasiva o no invasiva, que sea conocida o que esté pendiente de desarrollar, en el arte especializado de la técnica, tales como vía un catéter, una jeringa, o una incisión quirúrgica. La embolización, puede llevarse a cabo, de tal forma que, únicamente se ocluya una porción del vaso sanguíneo, o puede ocluirse el vaso entero. En este procedimiento, en caso deseado, se pueden utilizar partículas que se hayan cargado con un agente activo, tal como un agente citostático, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-mitogénico o agente activo de proliferación celular, una hormona, o cualquier otro agente activo que se desee, tal y como se describe aquí, en este documento. Las partículas de embolización en concordancia con la presente invención, son capaces de demostrar una visibilidad óptica mejorada, una radioopacidad adicional, y una óptica densidad específica, correspondiente a un valor de aproximadamente  $1,17 \text{ g/cm}^3$ . Las partículas de embolización, en esta invención, pueden utilizarse con diferentes colorantes, como marcadores, tal y como se ha apuntado anteriormente, arriba, para las características de tamaños de partículas, compuestos farmacéuticos para el suministro localizado de fármacos, y elución de fármacos controlada.

Para el uso en la terapia de embolización, de una forma preferible, se toma en consideración la densidad de las partículas, con objeto de asegurar unas propiedades beneficiosas para el suministro de partículas. Puede acontecer un posible atascamiento de un sistema de suministro basado en catéter, si se utiliza un medio de suministro de densidad desajustada o desemparejada. Adicionalmente, además, es deseable el incluir una cierta cantidad mínima de agente de contraste, en el medio de suministro, con objeto de lograr unos niveles suficientes de contraste fluoroscópico, durante la cirugía. De una forma corriente, la densidad del hidrogel de polimetacrilato, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente  $1,05 \text{ g/cm}^3$  y aproximadamente  $1,10 \text{ g/cm}^3$ , en dependencia de contenido de agua en equilibrio. El medio de agente de contraste no iónico, yodado, con 300 mg de yodo por ml, tiene unas densidades de  $1,32 - 1,34 \text{ g/cm}^3$ . Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "flotabilidad", se refiere a la capacidad de las partículas, consistente en que éstas se encuentren flotando libremente en solución, lo cual acontece cuando, la densidad de la partícula, es substancialmente la misma que la del medio en el cual se encuentra ésta suspendida. Las partículas formadas en concordancia con la presente invención, según se describen aquí, en este documento, pueden alcanzar flotabilidad, cuando existe un porcentaje de agente de contraste correspondiente a un valor del 30%, en el medio de suministro, si bien, no obstante, dichos niveles, pueden ajustarse, para dicho uso preferido en concordancia con las técnicas descritas aquí, en este documento.

Un procedimiento para incrementar la densidad de las partículas, consiste en la utilización de agua pesada o dióxido de deuterio ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Cuando se utiliza el agua pesada, para hinchar las partículas, el  $\text{D}_2\text{O}$ , desplaza al  $\text{H}_2\text{O}$ , incrementando, con ello, el peso de las partículas, para unos mejores niveles de dispersión y de flotabilidad. Típicamente, esto conduce a la capacidad de añadir cantidades mayores de agente de contraste, correspondiente a un porcentaje de por lo menos un 5%, mediante la utilización de tal tipo de técnica. No obstante, puede ocurrir algún tipo de efecto equilibrante, a través del tiempo, cuando las partículas se ponen en contacto con una solución acuosa de agente de contraste. Así, de este modo, se prefiere el hecho de que, cuando se utilice  $\text{D}_2\text{O}$  para este propósito, o bien los tiempo de suspensión se mantengan a un mínimo, o bien, de una forma más preferible, que el agente de contraste, se suministre en una solución la cual también utilice  $\text{D}_2\text{O}$ .

De una forma alternativa, las partículas de pH 1, pueden neutralizarse con hidróxido sódico y / o las partículas finales neutralizadas, pueden equilibrarse con cloruro de cesio. Tales tipos de compuestos, difunden cesio al interior de las partículas, de tal forma que se forme, o bien ya sea sal de cesio del ácido polimetílico, o bien ya sea ácido polimetacrílico, y, con ello, se enriquecen con cloruro de cesio.

El cloruro de cesio, incrementa la densidad de las partículas, incrementándose, la capacidad de añadir mayores cantidades de agente de contraste. Los niveles típicos de flotabilidad, pueden ajustarse utilizando la técnica de cesio, de tal forma que pueda añadirse aproximadamente un porcentaje de agente de contraste correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 45% hasta aproximadamente un 50%, con objeto de suministrar medio, de la forma que se desee, para la embolización. Las sales de cesio, no son tóxicas, y convierten a las partículas en visibles, utilizando fluoroscopia. El peso atómico del cesio de  $132,9 \text{ g/mol}$ , es ligeramente superior al de yodo, proporcionando unos efectos beneficiosos, incluyendo el incremento de la densidad total deseada, y la mejora de la visibilidad del contraste de rayos X, incluso sin agente de contraste. Para ciertos tratamientos del cáncer, en donde se desee un isótopo radioactivo del cesio, puede utilizarse dicho agente

activo, como una fuente de cesio alternativa, convirtiendo a las partículas en flotantes, en una solución embólica, así como convirtiéndolas, también, en aptas para utilizarse como una fuente activa de tratamiento.

5 Las técnicas apuntadas anteriormente, arriba, para la mejorar la densidad de las partículas, tales como las micropartículas para la embolización, o para otras aplicaciones, en donde, la densidad y / o la flotabilidad, son propiedades aplicables, pueden aplicarse en las partículas preferidas descritas aquí, en este documento y / o pueden aplicarse para otras partículas similares. Debería entenderse el hecho de que, la revelación, no se limita al tratamiento con cesio y / D<sub>2</sub>O u otro tratamiento de las partículas aquí preferidas, y que, tales técnicas, pueden tener aplicaciones más amplias en otras partículas, tales como los hidrogeles de base acrílica y otras partículas poliméricas.

10 Tal y como se ha anotado anteriormente, arriba, puede utilizarse sulfato bórico, entre las partículas de núcleo, y el recubrimiento preferido de de PTFEP, o éste puede introducirse en el interior de las partículas de núcleo, utilizando cualquier técnica conocida, o a desarrollar, en el arte especializado de la técnica. Asimismo, además, de una forma similar, pueden incluirse colorantes orgánicos en el núcleo de la partícula. Estos materiales, particularmente, el sulfato bórico, contribuye, también, a incrementar la densidad, así como a proporcionar radioopacidad.

15 Adicionalmente al incremento general de la densidad, tal y como se proporciona mediante los compuestos de D<sub>2</sub>O y de cesio, según se ha anotado anteriormente, arriba, el sulfato de bario, permite este beneficio, incluso después de una hidratación substancial y / o completa, permitiendo el que las partículas en suspensión, permanezcan isotónicas. Así, de este modo, el recubrimiento del sulfato bórico en polvo, puede proporcionar un precipitado inerte, que no tenga efecto sobre la osmolaridad fisiológica.

20 Debería entenderse el hecho, en base a esta revelación, de que pueden utilizarse los diversos aditivos de flotabilidad, anteriormente de una forma independiente, o en combinación, con objeto de proporcionar los efectos más beneficiosos para la combinación de una partícula núcleo y recubrimiento. El procedimiento, incluye el poner en contacto el área localizada, con por lo menos una de las partículas de la invención, de la forma que se describe anteriormente, arriba, de tal forma que, se libere, localmente, al área, una cantidad efectiva del agente activo. Las enfermedades o patologías que pueden tratarse mediante este procedimiento, incluyen cualesquiera, en donde, la aplicación tópica o localizada, del agente activo, consigue cualquier beneficio, como contraste a la absorción sistémica del fármaco. Los agentes activos apropiados, incluyen a NSAIDS, hormonas, ácidos nucleicos, agentes utilizados en el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, tales como úlceras, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, y síndrome del intestino irritable. Otros agentes activos, pueden incluir a los tracrolimus, sirolimus, cis-

25 carboplatinis, agentes antineoplásticos, doxorubicina y / o agentes bloqueantes de receptores, como por ejemplo, bloqueantes de integrina avβ3, los cuales inhiben la unión celular.

Si la partícula formulada para el suministro de un agente activo, a un área localizada, es de un tamaño correspondiente a diámetro comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 1.000 μm de diámetro, las microesferas recubiertas con fármaco, pueden aplicarse a áreas localizadas, en el interior de un cuerpo de un mamífero, utilizando jeringas y / o catéteres como dispositivo de suministro, sin provocar oclusiones inadvertidas. Así, por ejemplo, utilizando un agente de contraste, puede insertarse un catéter en el interior de la arteria inguinal y, pudiéndose gobernar, su movimiento, hasta que se alcance el área en donde se desee la administración localizada. Puede inyectarse una dispersión de las partículas, en un medio apropiado de inyección, a través del catéter, garantizando el hecho de que únicamente un área específica del cuerpo, sea sometida al tratamiento con las perlas (partículas) cargadas con el fármaco. Tal y como se entenderá, por parte de una persona experta en el arte especializado de la técnica, los medios de inyección, incluyen cualesquiera medios farmacéuticamente aceptables que se conocen o a ser desarrollados, en el arte especializado de la técnica, tales como, por ejemplo, sueros salinos (fisiológicos), PBS, o cualesquiera otros medios fisiológicos que sean apropiados. En concordancia con una forma adicional de presentación, descrita aquí, en este documento, la invención, incluye una dispersión inyectable, incluyendo partículas, y un agente de contraste, partículas éstas que se encuentran substancialmente dispersadas en la solución. En una forma preferida de presentación, las partículas, son también detectables mediante fluoroscopia.

35

40

45

Las partículas poliméricas de la presente invención, pueden utilizarse para preparar una formulación de liberación sostenida de un agente activo, para la administración oral. Las partículas poliméricas utilizadas, pueden ser huecas, substancialmente huecas o sólidas. Las partículas, pueden cargarse con un agente activo, bien ya sea mediante dispersión, o bien ya sea mediante solvatación de un agente activo, en la solución polimera, previamente a la producción de partículas de un tamaño correspondiente a micropartículas, mediante gotitas proyectadas mediante pulverización (rociado del tipo spray), pastillación, o fundente del polímero, o llevando a cabo un proceso de criextracción. De una forma alternativa, puede prepararse una partícula no cargada y, subsiguientemente, sumergirse en soluciones que contienen los agentes activos. Las partículas, se incuban, a continuación, en estas soluciones, durante un transcurso de tiempo suficiente, como para difundir el agente activo al interior del polímero. Después de haberse procedido a secar las partículas, el agente activo, se retendrá en la partícula de polímero. En el caso en que se utilice este mecanismo de carga, la carga del fármaco, puede controlarse procediendo a ajustar las

50

55

concentraciones de fármaco del medio de incubación, y retirando las partículas del medio de incubación, cuando se hayan alcanzado unas condiciones de equilibrio.

Adicionalmente, además, se pretende el hecho de que, el agente activo, pueda seleccionarse de tal forma que se complemente la acción de las partículas, en una forma sinérgica, especialmente, si el tejido en el cual se pretende minimizar el flujo de sangre, es un tejido tumoral, se puede desear el proceder a cargar las partículas utilizadas en oclusión, con un fármaco citostático o un fármaco antimetabólico.

Se proporciona, también, un procedimiento para trazar el paso o trayectoria de una partícula a través del vaso sanguíneo u otra cavidad, en un cuerpo de mamífero. El procedimiento, incluye el inyectar, al interior del vaso, cavidad o conducto adyacente a tal cavidad o vaso, por lo menos una partícula trazadora, en donde, la partícula trazadora, es por lo menos una partícula preparada en concordancia con los procedimientos descritos anteriormente, arriba.

La partícula trazadora, puede incluir un agente de contraste que pueda ayudar en la visualización de la partícula, a medida que ésta pasa a través de la cavidad corporal, agente sanguíneo y / u otra localización. De una forma general, en esta solicitud de patente, se prefieren las partículas menores, tales como aquéllas correspondientes a tamaño comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , especialmente, si las partículas se inyectan al interior de la corriente sanguínea. No obstante, las partículas, pueden ser de cualquier tamaño, en cuanto a su longitud, siempre y cuando, para este propósito, éstas no sean lo suficientemente grandes, como para ocluir el vaso sanguíneo, la cavidad corporal, o la cavidad o vaso adyacente, a los cuales se esté aplicando el procedimiento.

Si estas partículas se cargan con un agente de contraste, su movimiento, puede visualizarse con máquinas de rayos X, o cualesquiera otros procedimientos de contraste, en dependencia del agente de contraste utilizado. No obstante, si las partículas no contienen un agente de contraste, el flujo de las partículas, puede visualizarse, utilizando una tomografía computarizada basada en  $^{19}\text{F}$ -NMR.

En caso deseado, puede recubrirse la partícula trazadora que contiene el agente de contraste, con un recubrimiento polímero. El recubrimiento polímero, puede comprender cualquier polímero conocido o a ser desarrollado en el arte especializado de la técnica, incluyendo cualesquiera polímeros de fosfaceno. Si existe cualquier toxicidad o asunto que tanga que ver con la toxicidad con respecto a agente de contraste, es deseable el hecho de que, uno o más recubrimientos, sea del tipo no biodegradable.

La invención, incluye, también al procedimiento para llevar a cabo un procedimiento de obtención o formación de imágenes mediante ultrasonidos (monografía). Con objeto de realizar esto, debe administrarse, al sujeto de ultrasonidos, por lo menos una microcápsula hueca, al área del sujeto de ultrasonidos que se desea visualizar. Tal tipo de administración, puede conseguirse mediante cualquier medio que sea conocido o que se esté desarrollando, en el arte especializado de la técnica, incluyendo el uso de una jeringa, de un catéter, o de otro dispositivo médico no invasivo y / o de una incisión quirúrgica. En un procedimiento de este tipo, es preferible el utilizar partículas que sean huecas o substancialmente huecas, a saber, que tengan una cavidad interior que sea igual a un porcentaje de por lo menos aproximadamente un 20%, de por lo menos aproximadamente un 30%, de por lo menos aproximadamente un 40%, de por lo menos aproximadamente un 50%, por lo menos aproximadamente un 80%, de por lo menos aproximadamente un 90%, del volumen de la partícula entera. Las partículas huecas, se administran a una porción del sujeto de ultrasonidos del cual se pretende la obtención de imágenes. Sin intentar ligarlo a ninguna teoría, se especula con el hecho de que, las partículas, mejoran la imagen ultrasónica, mediante el incremento del "eco" de los ultrasonidos, debido al cambio abrupto de densidad, cuando se compara al tejido circundante. Las cavidades huecas de las partículas, actúan reflejando el ultrasonido, mejorando, con ello la imagen.

#### EJEMPLO 1

Se prepararon microsferas que tenían un diámetro correspondiente a un tamaño comprendido dentro de unos márgenes que iban desde aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . En primer lugar, se procedió a preparar una solución polímera, mediante la disolución de un polímero de PTFEP, de un peso molecular correspondiente a un valor de  $3 \times 10^6$  g/mol, en el disolvente del polímero consistente en acetato de etilo, para obtener una solución polímera correspondiente a un valor del 2% (peso / volumen). Se procedió a verter cuatro mililitros de esta solución polímera, mediante procedimiento manual de goteo, al interior de nitrógeno líquido, utilizando una jeringa de 5 ml. Esta dispersión, se dispuso sobre la capa congelada de 150 mililitros de pentano. (Véase la figura 2). Se dejó que procediera la criextracción, durante un transcurso de tiempo de tres días. Subsiguientemente, las partículas, poliméricas, se recuperaron del recipiente de reacción, y se secaron, mediante aire, a una temperatura de 21°C.

**EJEMPLO 2**

Se prepararon microesferas que tenían un diámetro correspondiente a un tamaño comprendido dentro de unos márgenes que iban desde aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ . En primer lugar, se procedió a preparar una solución polimérica, mediante la disolución de un polímero de PTFEP, de un peso molecular correspondiente a un valor de  $3 \times 10^6$  g/mol, en acetato de etilo, para obtener una solución polimérica correspondiente a un valor del 1% (peso/volumen). Se procedió a verter cuatro mililitros de esta solución polimérica, mediante procedimiento manual de goteo, al interior de nitrógeno líquido, utilizando una jeringa de 5 ml. Esta dispersión, se dispensó sobre una capa congelada de 150 mililitros de pentano. (Véase la figura 2). Se dejó que procediera la criextracción, durante un transcurso de tiempo de tres días. Subsiguientemente, las partículas, poliméricas, se recuperaron del recipiente de reacción, y se secaron, mediante aire, a una temperatura de 21°C.

**EJEMPLO 3**

Se prepararon microesferas que tenían un diámetro correspondiente a un tamaño comprendido dentro de unos márgenes que iban desde aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . En primer lugar, se procedió a preparar una solución polimérica, mediante la disolución de un polímero de PTFEP, de un peso molecular correspondiente a un valor de  $12 \times 10^6$  g/mol, en metililisobutilcetona, para obtener una solución polimérica correspondiente a un valor del 2% (peso/volumen). Se procedió a verter cuatro mililitros de esta solución polimérica, mediante procedimiento manual de goteo, al interior de nitrógeno líquido, utilizando una jeringa de 5 ml. Esta dispersión, se dispensó sobre una capa congelada de 150 mililitros de una mezcla 1:9 (volumen / volumen) de etanol / pentano. (Véase la figura 2). Se dejó que procediera la criextracción, durante un transcurso de tiempo de tres días. Subsiguientemente, las partículas, poliméricas, se recuperaron del recipiente de reacción, y se secaron, mediante aire, a una temperatura de 21°C.

**EJEMPLO 4**

Se prepararon microesferas que tenían un diámetro correspondiente a un tamaño comprendido dentro de unos márgenes que iban desde aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . En primer lugar, se procedió a preparar una solución polimérica, mediante la disolución de un polímero de PTFEP, de un peso molecular correspondiente a un valor de  $9 \times 10^6$  g/mol, en isoamilcetona, para obtener una solución polimérica correspondiente a un valor del 2% (peso/volumen). Se procedió a verter cuatro mililitros de esta solución polimérica, mediante procedimiento manual de goteo, al interior de nitrógeno líquido, utilizando una jeringa de 5 ml. Esta dispersión, se dispensó sobre una capa congelada de 150 mililitros de pentano. (Véase la figura 2). Se dejó que procediera la criextracción, durante un transcurso de tiempo de tres días. Subsiguientemente, las partículas, poliméricas, se recuperaron del recipiente de reacción, y se secaron, mediante aire, a una temperatura de 21°C.

**EJEMPLO 5**

Se prepararon microesferas que tenían un diámetro correspondiente a un tamaño comprendido dentro de unos márgenes que iban desde aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . En primer lugar, se procedió a preparar una solución polimérica, mediante la disolución de un polímero de PTFEP, de un peso molecular correspondiente a un valor de  $16 \times 10^5$  g/mol, en ciclohexanona, para obtener una solución polimérica correspondiente a un valor del 2% (peso/volumen). Se procedió a verter cuatro mililitros de esta solución polimérica, mediante procedimiento manual de goteo, al interior de nitrógeno líquido, utilizando una jeringa de 5 ml. Esta dispersión, se dispensó sobre una capa congelada de 150 mililitros de una mezcla 1:1 (volumen / volumen) de etanol / éter dietílico. (Véase la figura 2). Se dejó que procediera la criextracción, durante un transcurso de tiempo de tres días. Subsiguientemente, las partículas, poliméricas, se recuperaron del recipiente de reacción, y se secaron, mediante aire, a una temperatura de 21°C.

**EJEMPLO 6**

Se prepararon microesferas que tenían un diámetro correspondiente a un tamaño comprendido dentro de unos márgenes que iban desde aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . En primer lugar, se procedió a preparar una solución polimérica, mediante la disolución de un polímero de PTFEP, de un peso molecular correspondiente a un valor de  $3 \times 10^6$  g/mol, en acetato de etilo, para obtener una solución polimérica correspondiente a un valor del 2% (peso/volumen). Se procedió a verter cuatro mililitros de esta solución polimérica, mediante procedimiento manual de goteo, al interior de nitrógeno líquido, utilizando una jeringa de 5 ml. Esta dispersión, se dispensó sobre una capa congelada de 150 mililitros de hexano. (Véase la figura 2). Se dejó que procediera la criextracción, durante un transcurso de tiempo de tres días. Subsiguientemente, las partículas, poliméricas, se recuperaron del recipiente de reacción, y se secaron, mediante aire, a una temperatura de 21°C.

**EJEMPLO 7**

Se prepararon microesferas que tenían un diámetro correspondiente a un tamaño comprendido dentro de unos márgenes que iban desde aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . En primer lugar, se procedió a preparar una solución polimérica, mediante la disolución de un polímero de PTFEP, de un peso molecular correspondiente a un valor de  $3 \times 10^6$  g/mol, en acetato de etilo, para obtener una solución polimérica correspondiente a un valor del 2% (peso/volumen). Se procedió a verter cuatro mililitros de esta solución polimérica, mediante procedimiento manual de goteo, al interior de nitrógeno líquido, utilizando una jeringa de 5 ml. Esta dispersión, se dispensó sobre una capa congelada de 150 mililitros de etanol. (Véase la figura 2). Se dejó que procediera la crioextracción, durante un transcurso de tiempo de tres días. Subsiguientemente, las partículas, poliméricas, se recuperaron del recipiente de reacción, y se secaron, mediante aire, a una temperatura de 21°C. Las partículas, eran de un aspecto notablemente semejante a un gel y, después del secado, eran de una forma elipsoide.

**EJEMPLO 8**

Se prepararon microesferas que tenían un diámetro correspondiente a un tamaño comprendido dentro de unos márgenes que iban desde aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . En primer lugar, se procedió a preparar una solución polimérica, mediante la disolución de un polímero de PTFEP, de un peso molecular correspondiente a un valor de  $3 \times 10^6$  g/mol, en acetato de etilo, para obtener una solución polimérica correspondiente a un valor del 2% (peso/volumen). Se procedió a verter cuatro mililitros de esta solución polimérica, mediante procedimiento manual de goteo, al interior de nitrógeno líquido, utilizando una jeringa de 5 ml. Esta dispersión, se dispensó sobre una capa congelada de 150 mililitros de éter dietílico. (Véase la figura 2). Se dejó que procediera la crioextracción, durante un transcurso de tiempo de tres días. Subsiguientemente, las partículas, poliméricas, se recuperaron del recipiente de reacción, y se secaron, mediante aire, a una temperatura de 21°C. Las partículas eran, después del secado, compactas, y de una forma uniformemente esférica.

**EJEMPLO 9**

Se procedió a llenar el crio-recipiente que se muestra en la figura 6, con 100 mililitros de éter dietílico, como un no disolvente. El crio-recipiente, tenía las características y dimensiones típicas que se facilitan en la tabla 1 que se facilita abajo, a continuación

TABLA 1

	Leyenda	Dimensiones típicas
A	Longitud de la distancia de goteo	5-10 cm
B	Profundidad de capa de nitrógeno líquido	5-10 cm
C	Profundidad de la capa de no disolvente	1-2 cm
D	No disolvente	--
E	Disolvente	--
F	Tipo de agujas de jeringa	25 G – 33 G
G	Receptáculo del tipo Dewar	Volumen de 1-2 l
H	Tapa de cobertura	--
I	Tubo de Teflón	0,8 mm de diámetro; 40 cm de longitud

Se procedió a añadir, lentamente, nitrógeno líquido, hasta que se congeló el no disolvente. El recipiente, se llenó, a continuación, con nitrógeno líquido adicional, hasta que, la cantidad de nitrógeno líquido, aumentó de 5 a 6 cm, al medirse verticalmente, por encima de la capa del no disolvente. El recipiente, se cerró con una capa de cobertura aislada, y se procedió a insertar una aguja de jeringa, conectada vía el entubado de teflón, a una bomba de jeringa, a través de una pequeña apertura dispuesta en la capa de cobertura.

La bomba de jeringa, tal y como se muestra en la figura 7, se utilizó para dispensar una cantidad correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 5 ml hasta aproximadamente 15 mililitros, de la solución de polímero en acetato de etilo de 5 a 40 mg/ml, lentamente, al interior del crio-recipiente. La

bomba de jeringa, tenía las siguientes características: una carcasa de bomba (J), una jeringa (K), y un distribuidor con un tubo de Teflón®, unido (L). El caudal de la bomba, se ajustó a un volumen de suministro de aproximadamente 10 ml por hora. Se utiliza un cilindro de Teflón®, con una entrada y de una a ocho salidas, con objeto de distribuir los volúmenes dispensados, al interior de diversos recipientes, en paralelo. (Es preferible el hecho de que, el factor de relación volumétrica del disolvente, con respecto al no disolvente, permanezca por debajo de un porcentaje del 10% (volumen / volumen). De otro modo, las partículas, podrían adherirse, la una con respecto a la otra). Después de que, la solución polímera, se hubieran dispensado completamente al interior del recipiente, se vertieron, lentamente, otros 100 mililitros de no disolvente, sobre la parte superior del nitrógeno líquido.

Durante la realización del proceso, se nota que, es preferible el hecho de que, los tipos de aguja a utilizar, para dispensar, sean pequeños, tales como los correspondientes a un tamaño del tipo G33. Adicionalmente, además, la distancia de goteo, no debería ser superior a 5 cm, de tal forma que, las gotitas, ayudadas por la gravedad, se hundan inmediatamente hacia el interior del nitrógeno líquido, después de golpear sobre la superficie.

El nitrógeno líquido, en el recipiente, se dejó que se evaporara lentamente, proceso éste, el cual se realizó en un transcurso de tiempo de aproximadamente un día. El no disolvente, empezó lentamente a fundirse y, las gotas de la solución polímera, todavía congeladas, se hundieron hacia el interior del no disolvente frío. Después de otro día incubación, las perlas (partículas) de polímero, ahora gelificadas, se recuperaron del recipiente, mediante filtrado simple. Se dejó que éstas se secaran a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 30 minutos y, a continuación, éstas estaban listas para su uso, en cualquiera de las aplicaciones aquí descritas.

#### **EJEMPLO 10**

Las microesferas preparadas mediante el procedimiento del Ejemplo 1, se examinaron, en cuanto a lo referente a su forma y a su morfología superficial, mediante un microscopio óptico, un microscopio de exploración electrónica (SEM), y microscopia de fuerza atómica. Los resultados de estos análisis, se muestran en la figuras 3A y 3B. La figura 3A, muestra las microesferas, de la forma que éstas aparecen, utilizando un microscopio óptico de una magnificación 4x. La figura 3B, muestra un microscopio, tal y como éste aparece, utilizando un microscopio de exploración electrónica, a una magnificación de 100x.

Puede verse el hecho de que, la morfología de las esferas no cargadas, es típica, para los polímeros semicristalinos, por encima de la temperatura de transición vítrea. Las regiones amorfas, así como también las regiones cristalinas, prevalecen, por la totalidad de la superficie de la muestra. La superficie, es microporosa, en cuanto a lo referente a su naturaleza, con un tamaño de poro correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los nanómetros hasta los micrómetros, en diámetro.

Las partículas cargadas con insulina bovina, se analizaron, también, utilizando exploración de microscopia electrónica (magnificación de 100x). El resultado de estos análisis, puede verse en las figuras 4A y 4B.

#### **EJEMPLO 11**

Se llevaron a cabo varias polimerizaciones, utilizando combinaciones variables de PMMA, y tres diferentes monómeros de reticulación (EDGMA, DEDGMA y TEDGMA), diferentes iniciadores de radicales (peróxido de benzoílo (BPO) y peróxido de lauroílo (LPO), EDTA como agente complejante, y varios dispersantes Cyanamer 370 M, ácido poliacrílico (PAA), y tipos variables de polialcohol vinílico (PBA), con objeto de lograr las partículas de núcleo preferidas. En algunas polimerizaciones, se utilizó una solución tampón de fosfato sódico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ). Se observó el hecho de que, algunos de los procedimientos de reacción, fueron no fructuosos, debido al tipo de dispersantes y de concentración elegidos. Se demostró el fallo del dispersante en forma de un ajuste temprano de una reacción exotérmica, las fases acuosas y orgánicas coalescentes, y el ajuste prematuro de la fase de verificación. Únicamente se muestran los ejemplos que tuvieron éxito. Los pases sucesivos, se muestran en la Tabla 2, la cual incluye los componentes, concentraciones y condiciones de reacción, para tales ejemplos (1-6).

TABLA 2

Muestra	1	2	3	4	5	6
Monómero	PMMA 99,0 g	PMMA 190,0 g	PMMA 182,0 g	PMMA 200,2 g	PMMA 200,2 g	PMMA 200,2 g
Reticulante	EGDMA  (1% en peso/ monómero)	EGDMA  (1% en peso/ monómero)	EGDMA  (1% en peso/ monómero)	DEGDMA  (0,5% molar/ monómero)	TEGDMA  (0,5% molar/ monómero)	TEGDMA  (0,5% molar/ monómero 7,5 mMol DDM)
Iniciador de radicales	LPO  (0,3% en peso de monómero)	LPO  (0,3% en peso de monómero)	LPO  (0,3% en peso de monómero)	LPO  (0,3% en peso de monómero)	LPO  (0,3% en peso de monómero)	LPO  (0,3% en peso de monómero)
Agente complejante	EDTA  22 mg	EDTA  44 mg	EDTA  44 mg	EDTA  56 mg	EDTA  56 mg	EDTA  56 mg
Factor de relación monómero / agua	1:5	1:5	1:5	1:6	1:6	1:6
Dispersante	PVA 4/88 35% PVA 26/88 65% 1% en peso de agua	PVA 4/88 35% PVA 26/88 65% 0,5% en peso de agua	PVA 26/88 0,25% en peso de agua	PVA 26/88 0,23% en peso de agua	PVA 26/88 0,23% en peso de agua	PVA 26/88 0,23% en peso de agua
Solución tampón	No	No	No	Si	Si	Si
Temperatura / tiempo de reacción	1 h a 67°C 2h a 70°C 1 h a 80°C	1 h a 67°C 2h a 70°C 1 h a 80°C	1 h a 67°C 2h a 70°C 1 h a 80°C	1 h a 67°C 2h a 70°C 1 h a 80°C	1 h a 67°C 2h a 70°C 1 h a 80°C	1 h a 67°C 2h a 70°C 1 h a 80°C
Resultado (tamaño de partícula)	1 µm, debido a la concentración de dispersante	20 - 200 µm, debido a la concentración de dispersante	100 - 200 µm, debido a la concentración de dispersante	1-100 µm, debido a la agitación inicial a 400 r.p.m.	1-100 µm, debido a la agitación inicial a 400 r.p.m.	50-1.000 µm, debido a la agitación inicial a 400 r.p.m.

**EJEMPLO 12**

- 5 Se procedió a evaluar las micropartículas formadas en concordancia con los procedimientos descritos aquí, en este documento, en cuanto a su flotabilidad y a las propiedades de suspensión, para su uso en aplicaciones de embolización. Las micropartículas incluyen una muestra que utiliza partículas de hidrogeles de sales de potasio de polimetacrílico esterificado con trifluoroetilo (Muestra B); y una muestra que utiliza el mismo hidrogel, como muestra B, pero en donde, las partículas, se encuentran recubiertas con PTFEP (Muestra C). Se procedió a preparar una solución fisiológica salina, isotónica, tamponada con fosfato, de un valor pH 7,4, que tenía un porcentaje del 0,05%, en volumen, de Tween® 20, disolviendo 5 tabletas salinas tamponadas con fosfato (Fluka® en 999,5 ml agua ultrapura miliQ. A la solución, se le añadieron 0,5 ml de tensioactivo Tween 20®. Se procedió, a continuación, a

preparar, para la evaluación, soluciones que tenían un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes situados entre un 20 y un 50%, en volumen, de agente de contraste Imeron 300®, en la solución salina isotópica tamponada.

Las soluciones del agente de contraste que se prepararon, se emplazaron, a continuación, en 4 viales de 4 ml, en alícuotos de un volumen de 2 ml cada uno de ellos. A los viales, se le añadieron 50-80 mg de Muestras A-C de hidrogel hidratado. Se procedió, en primer lugar, a hidratar cada muestra, mediante la adición, a 100 mg de micropartículas de hidrogel seco, bien ya fuere 900 mg de solución salina fisiológica, isotónica, tamponada con fosfato, o bien ya fuere D<sub>2</sub>O, para obtener 1 ml de hidrogel hinchado. Se midieron inmediatamente las propiedades de flotabilidad, y después, cada 10 minutos, hasta que se hubo logrado o sobrepasado el equilibrio de flotabilidad.

Todas las partículas, alcanzaron una densidad de equilibrio, en la solución de agente de contraste que tenía un 30-40% de agente de contraste, en un transcurso de tiempo de 50 minutos. Las partículas que se habían hinchado con D<sub>2</sub>O, eran más pesadas, en los primeros 10 minutos, pero, el D<sub>2</sub>O, se difundió hacia fuera de las partículas, en un transcurso de tiempo de 15-20 minutos de inmersión. Si no se añadía agua adicional, la cual podía desplazar el D<sub>2</sub>O, las micropartículas hidratadas con D<sub>2</sub>O, eran capaces de incrementar el porcentaje de agente de contraste susceptible de poderse conseguir con una flotabilidad apropiada, en un porcentaje tan alto como el del 5%. Las partículas, empezaron a flotar hacia la parte superior, a través del tiempo, cuando se procedió a añadir el agente de contraste, en un porcentajes correspondiente a un valor del 40-50%.

La flotabilidad de equilibrio (densidades de igualación), se consiguió, para la Muestra C, mediante un porcentaje de agente de contraste, en la solución, correspondiente a un valor del 31±1%, en volumen. Con respecto a las Muestras A y B, el comportamiento del hinchamiento y de la consiguiente densidad, de una forma típica, son dependientes del contenido de reticulante, del valor pH, de la fuerza iónica y de la valencia de los cationes utilizados. No obstante, se asume aquí, el hecho de que, el hinchamiento, no influencia la flotabilidad, debido a la naturaleza semejante a una esponja, del material de hidrogel del ácido polimetacrílico. Después de que, el citado material, se recubriera con el PTFEP, como en la Muestra C, se observó un retardo de tiempo en el hinchamiento y, la consecución del equilibrio, era más lenta.

### 25 EJEMPLO 13

Con objeto de tener en consideración el retardo de tiempo y con objeto de lograr una densidad más preferida, así como con objeto de mejorar la visibilidad fluoroscópica de las partículas, se procedió, entonces, a efectuar el tratamiento con cesio, de las micropartículas utilizadas en las Muestras B y C del Ejemplo 12.

Se procedió a hidratar 100 mg de la Muestra C y de la Muestra B, cada una de ellas, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, en una solución de cloruro sódico al 30%. Se decantó el sobrenadante líquido, después del equilibrio y, las micropartículas, se lavaron a fondo, con agua desionizada. A continuación, éstas se equilibraron, durante un transcurso de tiempo adicional de 10 minutos, se decantaron, y se suspendieron en 3 ml de tampón de fosfato, isotónica, exenta de tensioactivo, a un valor pH de 7,4. Se procedió, a continuación, a evaluar el efecto sobre la flotabilidad, utilizando soluciones de agentes de contraste, que variaban dentro de unos porcentajes comprendidos dentro de unos márgenes que iban de 20 al 50%, en volumen, de Imeron® 300. En este ejemplo, se utilizaron 0,1 g de micropartículas de las Muestras B y C. Se proporcionaron 3 ml de agente de contraste Imeron 300, a la solución tampón inicial, la cual incluía 4,0 ml de solución tampón de fosfato isotónico / Tween® 20.

El procedimiento de equilibrio, utilizando partículas de cloruro de cesio, proporcionó partículas de densidad incrementada. Ambas muestras de micropartículas, mostraban una flotabilidad final en el agente de contraste Imeron®, a unas concentraciones de agente de contraste correspondientes a un valor del 45-50%, indiferentemente de la presencia o la ausencia de tensioactivo Tween®. Las condiciones par la saturación, parecían ser dependientes del valor pH inicial de las partículas, del valor pH utilizado durante el procedimiento, y de la saturación correspondiente, con grupos de ácido metacrílico en la partícula. A un valor pH inferior a 3,6, se observó un intercambio de contraste entre los protones y los cationes. Como resultado de ello, se exhibieron unos resultados más beneficiosos, a un valor pH por encima de 3,6 e inferior a aproximadamente 6,6, para mitigar la cantidad de cesio. Dentro de rango preferido, podía variarse la flotabilidad. A niveles neutros razonables, basados en tests de ensayo, a un valor pH de 7,4, las micropartículas, no perdieron su flotabilidad, después del almacenaje, en la solución tamponada de agente de contraste, durante el transcurso de toda la noche.

### 40 EJEMPLO 14

50 Se procedió a realizar ensayos adicionales sobre las propiedades de compresibilidad y las propiedades mecánicas, sobre las microesferas, en concordancia con las Muestras B y / o C del ejemplo 12. En la figura 8, se muestra un test de ensayo de presión, el cual se utilizó para una evaluación adicional. Un émbolo de jeringa automatizado, 2, provisto de un motor 4 para proporcionar un caudal de flujo variable, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 250 mm/hora, y de una caja de

engranajes, se equipó, adicionalmente, con un transductor de presión del tipo Lorenz, 8, capaz de medir fuerzas en un rango correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que iban desde 0 hasta 500 N. El émbolo de jeringa 2, se encontraba en comunicación con un cuerpo de jeringa 10, de la forma mostrada. Se procedió a registrar el valor digital de salida del transductor, utilizando una computadora personal. El cuerpo de jeringa 10, se llenó con 5 ml de una solución de agente de contraste, en una solución isotónica de tampón de fosfato / solución de tensioactivo (Tween® 20), en una concentración de agente de contraste correspondiente a un valor de aproximadamente un 30-32% en volumen. Asimismo, se suministraron las micropartículas, a la jeringa, en una cantidad correspondiente a un valor de 56 mg de masa seca. Los contenidos de la jeringa, se inyectaron, a continuación, a través de un microcatéter 12, el cual se encontraba unido al final distal 14 de la jeringa. El microcatéter, tenía un diámetro del lumen de 533  $\mu\text{m}$ . La fuerza necesaria para empujar a las micropartículas, a través del catéter, al interior de una placa de Petri 16 (mostrada, para recibir la solución de micropartículas), se midió y se registró, como presión.

Con objeto de realizar ciertos cálculos, se procedió a aplicar la siguiente información, basada en el uso típico de microesferas para embolización. De una forma típica, tales tipos de micropartículas, tienen un contenido de agua correspondiente un porcentaje del 90%, de tal forma que, un vial para embolización, contendría, a dicho efecto, una cantidad de micropartículas de embolización, correspondiente a un peso de 0,2 mg, en 9,8 ml de líquido de inyección (2 ml de micropartículas hidratadas en 8 ml de líquido sobrenadante). Los procedimientos standard de preparación, incluían el añadir 8 ml de agente de contraste Imeron® 300, a los contenidos de un vial individual. Esto proporcionaría una concentración de equilibrio del agente de contraste de 8 ml (9,8 ml + 8 ml) = 44,9% en volumen, dentro de una solución de inyección. La solución, se aspira, típicamente, en jeringas de 1 ml, para el suministro final. Así, de este modo, la densidad de inyección es igual a:

$$\rho = V_{\text{Emb}}/V_{\text{Tot}} = 2 \text{ ml}/18 \text{ ml} = 0,111 \text{ Agente de embolización por fracción en volumen.}$$

Las esferas de la Muestra C, demostraron tener, aproximadamente, el mismo contenido de agua en equilibrio, que las esferas típicas de embolización. Con objeto de lograr la misma densidad de inyección deseada para procedimientos quirúrgicos típicos, se procedió a añadir 56 mg de microesferas de la Muestra C, a 5 ml de una solución de agente de contraste al 31%, en el tampón de fosfato isotónico y tensioactivo, de la forma anotada anteriormente, arriba.

Se procedió a evaluar las microesferas de las Muestras B y C, en diferentes microcatéteres de un diámetro de lumen igual, a un valor pH de 7,4. Se realizaron inyecciones en ambas direcciones, la dirección horizontal y la dirección vertical, bajo diferentes niveles de flotabilidad, y utilizando distintos niveles de hinchamiento (basados en un valor pH de 6,0, como contraste a un valor pH de 7,4). Los resultados, demostraron el hecho de que, siempre y cuando el diámetro de las microesferas fuera inferior al diámetro interior del microcatéter, las micropartículas, pasaban a través del catéter, sin una fuerza de fricción adicional, de la misma forma que la solución de referencia. Se midió un incremento de la fuerza de gravitación correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 1,0 a 1,4 kg, cuando el diámetro de las micropartículas, alcanzaba la misma dimensión que el diámetro del lumen. A un porcentaje de compresión de aproximadamente un 20%, se necesitaron fuerzas de aproximadamente 1,5 – 2,3 kg, para superar las fuerzas de fricción, en el interior del catéter. Se tomaron fuerzas mayores de 5 kg, como un modelo guía para la moderación, a altas presiones de inyección. Cuando las partículas eran más pesadas que el medio de inyección, se observó un atascamiento, cuando la inyección se realizaba en la posición vertical. Cuando se inyectaron las micropartículas en la posición horizontal, se observó el hecho de que se aliviaba el grave atascamiento y que se podían inyectar volúmenes mayores, durante el transcurso del tiempo.

La presión de inyección, se minimizó adicionalmente, cuando se utilizó un pH más bajo (hinchamiento reducido), en combinación con una inyección horizontal, de tal forma que, las presiones de inyección, eran comparables a las del medio de inyección en sí mismo. Adicionalmente, además, la inyección de las mismas micropartículas C, exhibían, también, un buen modelo patrón de la presión de inyección, a un valor pH fisiológico. La entrada del catéter, no se obturó y, cada pico de la curva, correspondía a, bien ya fuere una micropartícula individual, o bien ya fuere un número de partículas que pasaba a través del catéter.

Los resultados de varios tests de ensayo de simulación de catéter, indican el hecho de que, la invención, puede utilizarse para formar micropartículas inyectables, que tengan una densidad que se apareje, de una forma substancial, con la densidad del medio de inyección, para el uso en embolización. Adicionalmente además, la compresibilidad de las partículas, puede ser tal que, ésta, pueda inyectarse sin fuerzas de más de aproximadamente 5 kg, en el émbolo de la jeringa. El valor pH del medio de inyección, puede bajarse a un nivel de aproximadamente 6, ó las inyecciones, puede realizarse horizontalmente, para incrementar la facilidad de paso de las micropartículas de las Muestra B y C, a través del catéter. Una vez se encuentren en la corriente sanguínea, las partículas, pueden expandirse a su tamaño inicial, en el entorno medioambiental del pH 7,4.

Se llevaron a cabo tests de ensayo de hinchamiento adicionales, en las micropartículas de la muestra C, y se observó el hecho de que, cuando las concentraciones eran reducidas, se incrementaba el hinchamiento. En

soluciones de una concentración mayor, decrecía el hinchamiento. Una dilución continuada de las micropartículas de la muestra C, en la solución tampón, condujeron a un incremento correspondiente a un porcentaje que iba de un 17% a un 20%, en el tamaño de las micropartículas. Cuando se mezclaban en una solución isotónica de fosfato, las micropartículas, incrementaron inicialmente su tamaño, en un porcentaje correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre un 83,8% y un 97%, en donde, en agua desionizada, los tamaños, se incrementaron en un porcentaje de aproximadamente un 116,2% a aproximadamente 136,6%, con referencia a las partículas secas.

En test ensayo adicionales, para evaluar la compresibilidad de las micropartículas de la Muestra C, se utilizó la representación del test de ensayo de la presión de la jeringa, correspondiente a la figura 8, si bien, no obstante, se utilizó un microscopio óptico, para evaluar las micropartículas, a medida que éstas pasaban a través de una pipeta que se estrechaba progresivamente, la cual se enlazó al tubo de polietileno conectado a la jeringa que contenía una suspensión de la solución de tampón de fosfato, de las micropartículas de la Muestra C. La pipeta, se estrechaba, hasta un diámetro interior de 490  $\mu\text{m}$  y, dicha pipeta, se montó en una placa de Petri, de tal forma que, la parte más estrecha, se sumergía en la solución de tampón de fosfato, con objeto de evitar la distorsión óptica, y con objeto de recolectar el líquido eyectado por la pipeta, durante la medición. Se tomaron imágenes, con el microscopio óptico, de las micropartículas que pasaban a través de la pipeta, antes, y durante la compresión. Al observar las micropartículas, ninguna de éstas experimentó una fractura, ni éstas tampoco formaban escombros, ni deslaminación del recubrimiento, después de haber pasado a través del sitio estrecho. Las micropartículas, las cuales se eligieron deliberadamente, para que éstas fueran demasiado grandes, para el sitio estrecho (para una compresión correspondiente a un porcentaje de aproximadamente un 40%), no se rompieron ni sufrieron ninguna rotura, pero, en lugar de ello, atascaron el sitio estrecho. La máxima compresibilidad, bajo una cantidad razonable de fuerza, en las micropartículas, al mismo tiempo que se permitiera pasar, a las micropartículas, a través del catéter, era la correspondiente a un porcentaje de aproximadamente un 38,7%. En base a estas evaluaciones, las micropartículas en concordancia con la Muestra C, demostraron unas propiedades que permitían, a las partículas que eran demasiado grandes, el atascamiento del catéter, en lugar de romperse, y provocar, con ello, un daño potencial al paciente. Los resultados proporcionados por el test de ensayo, sugerían un uso preferido de los parámetros, para las micropartículas de la muestra C, para su uso en embolización, tal y como se muestra en la Tabla 3 que se facilita abajo, a continuación:

TABLA 3

Radio de la partícula ( $\mu\text{m}$ )	Constricción ( $\mu\text{m}$ )	Compresión (%)	Fuerza necesaria (Kg)
340	540	2,59 y 26,5	2,58 y 1,92
360	540	33,3	3,19
330	540	22,2	2,83
330	540	22,2	2,14
370	540	37,0 y 37,3	3,59 y 2,77
330	540	22,2	2,08
320	540	18,5 y 18,4	1,61 y 1,38
330	540	22,2	1,71

Las micropartículas de la Muestra C, se sometieron adicionalmente a tests de ensayo de estabilidad y de tensión mecánica y térmica. Después de que las micropartículas pasasen a través de un catéter del tipo Terumo Progreat Tracker, éstas se lavaron con agua desionizada, para eliminar la solución tampón residual, conjuntamente con el agente de contraste. Éstas se deshidrataron, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, a una temperatura de 60°C y, a continuación, éstas se transfirieron a un SEM (microscopio de exploración electrónica), para el análisis de superficie. Éstas se compararon con partículas procedentes de lotes originales de micropartículas, las cuales habían experimentado el mismo ciclo de hidratación / deshidratación, en el agua mili Q ultrapura, pero que no habían pasado a través del catéter. Las figuras 9A y 9B, muestran la superficie de las micropartículas de la Muestra C, justo antes del ciclo de hidratación / deshidratación, y el espesor de película de una micropartículas de la muestra C, respectivamente. Las exploraciones con el SEM (microscopio de exploración electrónica), después de pasar a través

de un catéter, a varias magnificaciones (figuras 10A, 10B, 10C y 10D), muestran el hecho de que, el recubrimiento, no se deslaminaba (Figura 10A). Algunas micropartículas, demostraron algún estiramiento, en la película de recubrimiento (figuras 10B y 10C). No obstante, una magnificación más cercana, como la correspondiente a la figura 10D, demostró el hecho de que, la morfología de la capa de recubrimiento, permanecía todavía intacta.

5 Se procedió a llenar un esterilizador, con 2 l de agua desionizada, y 10 viales, conteniendo, cada uno de ellos, 56 mg de las micropartículas de la Muestra C, en 3,3 g de solución tampón de fosfato isotónica / tensioactivo (Tween® 20), y éstos se agitaron. El punto de ebullición del agua, se alcanzó después de un transcurso de tiempo de 15 minutos, después del arranque del esterilizador y, la temperatura, se mantuvo a este punto, durante un transcurso de tiempo de 3 minutos, para eliminar el aire, mediante vapor de agua. Se procedió, a continuación, a cerrar herméticamente el recipiente, con objeto de que se elevase la presión y la temperatura, a unos niveles de 125°C de temperatura y de 1,2 bar de presión. Este proceso, tardó aproximadamente 10 minutos. Después, la temperatura, se mantuvo durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, a continuación, el recipiente, se cerró, para una fase de enfriamiento. Se alcanzó una temperatura de 60°C, después de un transcurso de tiempo de aproximadamente 30 minutos, después de lo cual, el recipiente, se descargó purgándolo, las muestras se retiraron y, el recipiente, se cerró herméticamente. Se procedió a abrir un vial de muestra y, el líquido sobrenadante, se decantó. La micropartículas, se lavaron con agua desionizada. Después de la deshidratación, éstas se sometieron a un proceso de medición, utilizando un SEM. Los resultados obtenidos, demostraron el hecho de que, únicamente había una reducida cantidad de recubrimientos deslaminados, bajo tal tensión térmica (véase la Figura 11A, en la porción de alto contraste blanco). El porcentaje total de dichas micropartículas, era únicamente de un porcentaje de aproximadamente un 5 a un 10%. De una forma más concisa, la deslaminación de la película que había acontecido, parecía haber acontecido a los largo del de los límites fronterizos del dominio cristalino-amorfo, en el recubrimiento de PTEFP (véase la Figura 11B). La mayoría de las micropartículas, mostraban únicamente defectos menores (tales como los consistentes en la ausencia de una pequeña extensión circular menor), peso no dañaban la envoltura o piel de las micropartículas (véanse las figuras 11C y 11D).

## 25 EJEMPLO 15

Se procedió a formar micropartículas, en concordancia con una forma de presentación aquí preferida. Se preparó un solución de agua desionizada de alcohol polivinílico (PVA) utilizando aproximadamente 23 g de PVA de un peso molecular medio de aproximadamente 85.000 – 124.000, encontrándose, el citado PVA, hidrolizado en un porcentaje de aproximadamente un 87-89%, y siendo, la cantidad de agua, de 1000 g. Se preparó un solución de tampón de fosfato, utilizando 900 g de agua desionizada, 4,53 g de hidrógenofosfato disódico, 0,26 g de hidrógenofosfato disódico y 0,056 g de ácido etilendiamintetraacético (EDTA). Se procedió a destilar el monómero de metacrilato (MMA), mediante vacío, previamente a su utilización.

La polimerización, se llevó a cabo en matraz de tres bocas, de fondo redondeado, de 2000 ml de capacidad, con un aparato de agitación mecánica del tipo KPG. El frasco, se encontraba también equipado con un termómetro, un condensador de reflujo, y una válvula de liberación de presión, con una entrada de nitrógeno. En el proceso de polimerización, se utilizaron adicionalmente 100 ml de solución de PVA, preparada según describe anteriormente, arriba, 900 ml de solución de tampón fosfato, 0,65 g de peróxido de dilaurilo, 200,2 g de éster metílico del ácido metacrílico y 22,86 g de dimetacrilato de trietilenglicol.

Las soluciones de PVA y tampón, se suministraron al matraz reactor. Se introdujeron el MMA destilado y el dimetacrilato de trietilenglicol, se añadió, a continuación, el peróxido de dilaurilo, al mismo matraz y se agitaron los componentes, con objeto de asegurar la disolución de los sólidos. El matraz de reacción, se purgó con argón y, la velocidad del agitador, se ajustó a un valor de 150 revoluciones por minuto, con objeto de producir tamaños de partícula de una mayoría correspondiente a un rango comprendido dentro de unos tamaños de 300 – 355 µm. Se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo 5 minutos. El agitador, se ajustó, entonces, a una velocidad angular de 100 revoluciones por minuto, y se interrumpió la purga de argón. El matraz de reacción, se sometió, a continuación, a un baño de agua, el cual se calentó a una temperatura de 70°C, y se mantuvo a aproximadamente dicha temperatura, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 2 horas. Se procedió, a continuación, a aumentar la temperatura del baño, a un nivel de temperatura de 73°C, y se mantuvo a este nivel de temperatura, durante un transcurso de tiempo de una hora, y a continuación, se procedió a aumentar otra vez la temperatura del baño, a un nivel de 85°C, y se mantuvo a este nivel, durante un transcurso de tiempo adicional de 1 hora. Se interrumpieron la agitación y el calentamiento. La solución, se filtró y, las micropartículas de polimetacrilato resultantes, se secaron en un horno, a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 12 horas. La micropartículas, se sometieron a tamizado, y éstas se recogieron en fracciones de tamaños correspondientes a unos rangos de 100-150; 150-200; 200-250; 250-300; 250-300; 300-355; 344-400; y 55 400-450 µm, con un rendimiento productivo máximo a 300-355 µm.

Se procedió, a continuación, a hidrolizar las micropartículas de PMMA de este modo formadas. Se añadieron unas porciones de 100 g de micropartículas de un tamaño de 250-350 µm, 150 g de hidróxido potásico, y 1.400 g de etilenglicol, a un matraz de 2000 ml, con un tubo de secado conectado y, la mezcla, se calentó, a continuación, a

una temperatura de 165°C, durante un transcurso de tiempo de 8 horas, para la hidrólisis total. Se dejó que, la mezcla, se enfriara a la temperatura ambiente, se decantó la solución y, las micropartículas, se lavaron con agua desionizada. Se procedió a repetir el procedimiento, para otros tamaños Calibrados de micropartículas (se aplicaron los siguientes tiempo de reacción: partículas de 300 – 355 micrómetros: 10 horas; partículas de 355 – 400 micrómetros: 12 horas, y partículas de 400 – 455 micrómetros: 14 horas).

Las micropartículas, finalmente, se acidificaron, a un valor pH de 7,4, y se secaron en un horno, a una temperatura de aproximadamente 70°C.

#### EJEMPLO 16

Se procedió a continuación a esterificar, en este ejemplo, las micropartículas formadas en concordancia con el Ejemplo 15. Para tratamiento de superficie de esterificación, se procedió a pesar 800 g de micropartículas secas, procedentes del Ejemplo 15, en un recipiente de reacción, de 2 l de capacidad, provisto de un condensador de reflujo. Se añadieron, bajo régimen de agitación, 250 g de cloruro de tiónico en 1,5 l de éter di etílico. Se continuó con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. El disolvente, y los reactivos volátiles, se eliminaron mediante filtrado y subsiguiente aplicación de vacío. A continuación, se introdujeron 500 g de trifluoroetanol en 1,5 l de éter y, la suspensión, se agitó, durante un transcurso de tiempo adicional de 20 horas, a la temperatura ambiente. Finalmente, las partículas, se secaron, mediante la aplicación de vacío.

#### EJEMPLO 17

Se procedió a realizar un tratamiento de superficie alternativo al del Ejemplo 16, en donde se hicieron reaccionar 800 g de micropartículas secas procedentes del Ejemplo 15, con 1.140 g de trifluoroetanol y se añadieron 44 g de ácido sulfúrico, como catalizador. La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 20 horas, a la temperatura ambiente, se filtraron, y se secaron, bajo la acción del vacío.

#### EJEMPLO 18

800 g de micropartículas de sal de potasio de PMMA, las cuales se habían esterificado parcialmente con trifluoroetanol, según se ha descrito anteriormente, arriba, en los Ejemplos 15-16, se recubrieron, mediante proyección pulverizada (rociado del tipo spray) con PTFEP, en un aparato de recubrimiento de lecho fluidificado del tipo "MP-1 Precision Coater®" (comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la firma Aeromatic-Fielder AG, Bubendor, Suiza). Se procedió, a continuación, a recoger las partículas, y éstas se sometieron a un corriente de aire (40-60 m<sup>3</sup>/hora, 55°C de temperatura de entrada), y éstas se recubrieron, mediante proyección pulverizada (spray), con microgotitas de solución de PTFE, procedente de una tobera inyectora coaxial de flujo de aire. La composición de la solución, era de 0,833 g de PTFEP, 550 g de acetato de etilo, y 450 g acetato de isopentilo. Ésta se introdujo a través del orificio interior de la tobera de inyección, de una anchura de 1,3 mm, a un caudal de flujo de 10-30 g/minuto. En la cabeza de la tobera de inyección, ésta se atomizó con aire a presión (2,5 bar). La cantidad total (3,5 kg) de la solución de la proyección pulverizada (spray), se calculó para recubrir la partícula, con una película de PTFEP de 150 mm de espesor.

#### EJEMPLO 19

Las micropartículas de sal de potasio de los Ejemplos 15-16, las cuales se esterificaron parcialmente con trifluoroetanol, de la forma que se describe anteriormente, arriba, se recubrieron, mediante proceso de proyección pulverizada, con una solución diluida de PTFEP en acetato de etilo, en un lecho fluidificado comercialmente disponible en el mercado (véase el Ejemplo 16). Se procedió a sumergir 100 mg de tales tipos de partículas recubiertas, secas, así como 100 mg de micropartículas de sal de potasio de PMA, no recubiertas, secas, las cuales se esterificaron parcialmente con trifluoroetanol, en una solución acuosa de cloruro sódico, a aproximadamente un 30%, preparada procediendo a disolver 30,0 g de cloruro de cesio en 100 ml de agua desionizada. El sobrenadante líquido, se decantó, después de un transcurso de tiempo de 10 minutos de tiempo de equilibrio y, las micropartículas, se lavaron a fondo con agua destilada, se equilibraron durante un transcurso de tiempo adicional de 10 minutos, se decantaron y se suspendieron en 3 ml de una solución tampón de fosfato, exenta de tensioactivo, a un valor pH de 7,4. Se procedió a medir la densidad de las partículas en solución, para igualar la densidad, en una solución de agente de contraste. A cada tipo de micropartículas, se le añadió una solución de agente de contraste, la cual incluía un factor de relación de 3,5 ml de agente de contraste Imeron® 300 (densidad 1,335 g/ml) y 4 ml de suero fisiológico salino tamponado con fosfato (densidad: 1,009 g/ml). Ambos tipos de hidrogel, alcanzaron unos niveles de agente de contraste, en la solución, de 1,6 g/ml.

**EJEMPLO 20**

Se procedió a formar micropartículas, en concordancia con el procedimiento del Ejemplo 15, con la excepción de que, en las micropartículas, se preparó un recubrimiento exterior de sulfato bórico, después de la neutralización de las partículas y, las micropartículas, no se neutralizaron después de la neutralización, previamente a la etapa de recubrimiento con sulfato bórico. Para preparar la suspensión de las partículas, se procedió a someter 2.500 ml de partículas hidratadas, a 2.000 ml de una solución 0,5 M de sulfato sódico ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se saturaron, durante un transcurso de tiempo de 4-12 horas. A continuación, se procedió a añadir lentamente, a la suspensión de las partículas, 1.950 ml de una solución 0,5 M de cloruro de bario ( $\text{BaCl}_2$ ), en régimen de agitación, a la temperatura ambiente. Después de lavar con un exceso de agua desionizada, las partículas resultantes, en estado hinchado, incluían una superficie recubierta con sulfato bórico, en polvo. Se procedió, a continuación, a secar las partículas, y a esterificarlas, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, en el Ejemplo 16. Las partículas, se recubrieron, a continuación, utilizando el proceso de lecho Fluidificado del ejemplo 21, el cual se facilita abajo, a continuación, las micropartículas resultantes, se recubrieron externamente, con sulfato bórico no adhesivo, en polvo. Los recubrimientos de sulfato bórico preparados en concordancia con la presente invención y procedimiento, son capaces de prevenir la aglomeración de las partículas, durante el proceso de secado, y también, de incrementar la densidad. La concentración y los factores de relación del sulfato bórico, pueden variarse para proporcionar diferentes resultados y, el uso de un exceso de sulfato de bario, puede minimizar el cloruro de bario residual. Las partículas formadas en concordancia con este ejemplo, se lavaron, de una forma efectiva, con agua caliente, para minimizar el sulfato bórico en polvo, en exceso, que pudiera contaminar los viales, etc. el sulfato bórico, actúa de una forma efectiva, para prevenir la adhesión de las partículas, previamente al secado, para ayudar en la fluidificación de las micropartículas hidratadas.

**EJEMPLO 21**

Se procedió a conformar una capa de recubrimiento, en lecho fluidificado, de perlas polvoreadas con sulfato de bario, utilizando perlas de polimetacrilato con una capa superficial de recubrimiento de sulfato de bario, formada en concordancia con el Ejemplo 20, pero en donde se utilizó un exceso de cloruro de bario, de tal forma que, los iones de bario se difundieron en el interior del núcleo y formaron un precipitado, en el interior del núcleo de hidrogel.

Para la preparación de las partículas, se procedió a repetir el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 20, para las partículas recubiertas con sulfato bórico, con la excepción en cuanto al hecho de que se invirtió la adición. Así, de este modo, se procedió a suspender 2.500 ml de micropartículas hidratadas, en 2.500 ml de agua desionizada, y se añadió, lentamente, un 5% molar (200 ml), de una solución 0,5 de cloruro de bario ( $\text{Ba}_2\text{Cl}_2$ ), bajo régimen de agitación. La adición, se realizó en un transcurso de tiempo de tres minutos, con objeto de evitar el que tuviera lugar una formación irreversible de acrilato de bario. Se procedió entonces, inmediatamente, a interrumpir la suspensión, con la cantidad doble de (400 ml) de la solución 0,5 M de sulfato sódico ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), bajo régimen de agitación, a la temperatura ambiente. A continuación, las partículas, se lavaron tres veces con 2l de agua desionizada, cada una de ellas. Este procedimiento, precipitó el sulfato bórico, al interior de las partículas.

El precipitado resultante, se precipitó dentro de los poros del núcleo de hidrogel, y no pudo eliminarse, mediante el múltiple lavado con agua. Se encontró que, las partículas de este modo formadas, tenían una densidad incrementada permanente, como contraste a las partículas no modificadas. El incremento de densidad, era susceptible de poderse controlar, mediante la cantidad utilizada de cloruro de bario. Se utilizaron unas cantidades de cloruro de bario, correspondientes en unos porcentajes comprendidos dentro de unos márgenes del 0-15% molar de cloruro bórico, susceptibles de poderse reproducir, con este procedimiento. Se observó, durante la evaluación de este procedimiento, el hecho de que, si el período de tiempo de adición, excedía de 5 minutos, en base a la velocidad de difusión del cloruro de bario, en el interior de las partículas, los poros exteriores del núcleo de hidrogel, se reticulaban de una forma irreversible, evitando, con ello, el hecho de que, el sulfato de bario precipitado en el interior, se lixiviera hacia fuera. Este efecto, era visible, mediante el microscopio óptico, a medida que, el frente de difusión del sulfato bórico, era claramente visible, como una banda visible, en el interior de las partículas, mientras que, la superficie, permanecía clara.

Ambos ejemplos, el Ejemplo 20 y e Ejemplo 21, proporcionaron partículas que tenían propiedades anti-adherentes, las cuales no tendían a aglomerarse o apelmazarse, durante el proceso de secado; evitando así, de este modo, el daño superficial. De una forma general, dicha desventaja, ayuda a minimizar la cantidad de partículas necesarias para un procedimiento de lecho fluidificado, ya que, las partículas, pueden fluidificarse sin secarse completamente. El contenido de agua residual, puede incrementarse hasta un factor de relación de 1:1, en base al peso seco, sin aglomeración o apelmazamiento. Los ejemplos, producen asimismo partículas con una propiedades de densidad incrementadas, en donde, el cambio de densidad, parece ser permanente.

Debería también entenderse, en concordancia con esta revelación, el hecho de que, de una forma general, cuando se aplican los procedimientos facilitados aquí, en este documento, el sulfato de bario, puede introducirse, en concordancia con la invención, en una cantidad correspondiente a uno porcentajes comprendidos dentro de unos

márgenes que van desde aproximadamente un 0 hasta aproximadamente un 100% molar y, de una forma preferible, desde aproximadamente un 0 hasta aproximadamente un 15% molar, con objeto de proporcionar partículas que tengan una elasticidad, densidad y propiedades mecánicas preferidas.

- 5 Las partículas formadas en concordancia con este Ejemplo, provistas de una carga de sulfato bórico, en el interior del núcleo, se esterificaron, a continuación, en concordancia con el Ejemplo 15, y se secaron mediante la aplicación de vacío. Se procedió a suspender 300 g de perlas secas, en 300 g de agua, la cual se absorbió, completamente, mediante los núcleos de polimetacrilato, en un transcurso de tiempo de menos de 1 minuto, mientras que, la partícula polvoreada con sulfato de bario, parecía encontrarse seca y, las partículas, no mostraban ninguna tendencia a la aglomeración o apelmazamiento.
- 10 Las partículas (ahora 600 g), con un porcentaje de agua del 50% (% en peso) en el interior, se aplicaron mediante proyección pulverizada (spray), con APTMS/PTEFP, en un aparato de recubrimiento de lecho fluidificado, de precisión, del tipo "MP-1 Precision Coater®", en concordancia con el Ejemplo 18, con la excepción en cuanto al hecho de que, se utilizó un promotor adicional de adhesión, de aminosilano. El equipamiento utilizado para el proceso, era el mismo que se había utilizado para el Ejemplo 18, pero, el recubrimiento, incluía tres diferentes capas de recubrimiento. Se proporcionó un promotor de adherencia, como recubrimiento del fondo, a base de 2-aminopropiltrimetoxisiloxano (APTMS), sobre el cual, se aplicó una segunda capa de recubrimiento, a base de una mezcla de APTMS y PTFEP, y una tercera capa de recubriendo, de la parte superior, a base de PTFEP. La totalidad de las tres soluciones de para proyección por pulverización (spray), se prepararon procediendo a disolver el material de recubrimiento, en acetato de isopentilo y acetato de etilo, en una mezcla correspondiente a un factor de relación, en porcentaje en peso, de 1:1. La primera solución, incluía 35 µm de APTMS, disuelto en 200 g de la mezcla de acetatos. La segunda solución, incluía 25 µl de APTMS y 125 mg de PTFEP en 150 mg de mezcla de acetatos y, la tercera solución, incluía 50 mg de PTFEP en 60 g de mezcla de acetatos. Las cantidades y la concentraciones de la solución para proyección pulverizada (spray), se refieren al recubrimiento de una lote de 300 g, con partículas de 350 µm. El agua absorbida, se evaporó a una caudal de flujo correspondiente a un valor de 5–10 g /minuto. El proceso, de interrumpió, después de un transcurso de tiempo de 30 minutos, cuando el espesor del recubrimiento, había alcanzado un espesor de 100 nm y el contenido de agua residual, era de un 18,4%, en peso.
- 25

## EJEMPLO 22

- Se procedió a someter, a tests de ensayo, la absorción de los colorantes orgánicos, sobre las micropartículas formadas en concordancia con el Ejemplo 15. A 2 ml de solución de suero fisiológico salino tamponado con fosfato, que contenía 1 ml de perlas hidratadas, se proporcionó una cantidad de 5-10 µl del colorante respectivo, como una solución 10 milimolar en etanol. Las muestras, se incubaron, durante un transcurso de tiempo de 30-60 minutos, a la temperatura ambiente, mediante una suave agitación del vial. Se separó el sobrenadante líquido y, las partículas, se lavaron tres veces, con 2 ml de, o bien agua desionizada, o bien solución fisiológica salina, o bien solución tampón de PBS, previamente a la visualización mediante microscopia óptica y fluorescente. Los colorantes sometidos a tests de ensayo, incluían derivados de trifenilmetano, tales como el diacetato de fluoresceína y Rhodamin 6G, los cuales se evaluaron conjuntamente con colorantes a base de carbocianina, tales como el Dil. Los colorantes de fluoresceína y Rhodamin 6G, basados en trifenilmetano, exhibían una afinidad específica para el núcleo hidrofílico de hidrogel de PMMA, a través de las interacciones iónicas. Éstos eran capaces de resistir las condiciones rigurosas de los lavados repetitivos y de la esterilización mediante vapor, sin una lixiviación substancial.
- 40 El colorante de carbocianina Dil, exhibía, por otro lado, una alta selectividad para la envoltura o concha hidrofóbica de PTFEP, sin penetrar en el material de núcleo hidrofílico de PMAA. Así, de este modo, mediante la subsiguiente tinción que empleaba la combinación de Dil y diacetato de fluoresceína, ambos, el núcleo y la envoltura, pudieron visualizarse simultáneamente, utilizando un microscopio óptico de fluorescencia. Como resultado de ello, este procedimiento, proporciona un rápido y sensible ensayo de fluorescencia-tinción, para las partículas de PMAA, el cual convierte al núcleo y a la envoltura o concha, en simultáneamente visibles, bajo las condiciones que se encuentran en la actual aplicación. Éste facilita, adicionalmente, la valoración del daño o de la tensión mecánicoelástica, a la envoltura de PTEFP. Éste muestra, adicionalmente, la afinidad de ciertas clases de colorantes, para los varios componentes de la partícula.
- 45

## REIVINDICACIONES

1. Una partícula, para uso en un procedimiento terapéutico y / o de diagnóstico, comprendiendo, la partícula, poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste.
2. La partícula, según la reivindicación 1, en donde, la partícula, es una partícula porosa.
- 5 3. La partícula, según la reivindicación 1, en donde, la partícula, comprende un núcleo y una capa de recubrimiento exterior, en donde, el núcleo, comprende un hidrogel, formado a partir de un polímero de base acrílica y, la capa de recubrimiento, comprende poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste.
4. La partícula, según la reivindicación 3, en donde, el núcleo, comprende adicionalmente sulfato de bario.
- 10 5. La partícula, según la reivindicación 4, en donde, el núcleo, se encuentra rodeado por una capa de recubrimiento interior de sulfato de bario y, la capa de recubrimiento exterior, rodea a la capa de recubrimiento interior de sulfato de bario.
6. La partícula, según la reivindicación 4, en donde, el sulfato de bario, se absorbe, hacia el interior del núcleo.
- 15 7. La partícula, según la reivindicación 3, en donde, la partícula, comprende adicionalmente un agente para incrementar la densidad de la partícula.
8. La partícula, según la reivindicación 7, en donde, el agente, se selecciona de entre el grupo consistente en óxido de deuterio, cesio, por lo menos un colorante orgánico, sulfato de bario, y combinaciones de entre éstos.
- 20 9. El uso de por lo menos una partícula, en la preparación de un medicamento para minimizar el flujo de sangre, a un tejido de mamífero, mediante la oclusión de por lo menos una porción de un vaso sanguíneo de un mamífero, con la por lo menos una partícula, en donde, la partícula, comprende un poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste.
- 25 10. El uso, según la reivindicación 9, en donde, la partícula, comprende un núcleo y una capa de recubrimiento exterior, en donde, el núcleo, comprende un hidrogel, formado a partir de un polímero de base acrílica y, la capa de recubrimiento exterior, comprende poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste.
11. El uso, según la reivindicación 10, en donde, el núcleo de la partícula, comprende adicionalmente sulfato de bario, como capa de recubrimiento y / o adicionalmente absorbido en el interior del núcleo.
- 30 12. El uso de por lo menos una partícula que comprende poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste, en la preparación de un medicamento para el suministro de un agente activo, a un área localizada en el interior del cuerpo de un mamífero, de tal forma que, una cantidad efectiva del agente activo, se exponga al área localizada.
- 35 13. El uso, según la reivindicación 12, en donde, la partícula, comprende un núcleo y una capa de recubrimiento exterior y, el agente activo, se suministra a través de la capa de recubrimiento exterior, y en donde, la capa de recubrimiento exterior, comprende poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste.
14. El uso, según la reivindicación 13, en donde, el núcleo de la partícula, comprende adicionalmente sulfato de bario, como recubrimiento y / o absorbido en el interior del núcleo.
- 40 15. El uso, según la reivindicación 12, en donde, la partícula, comprende un núcleo de hidrogel de polímero de base acrílica y una capa de recubrimiento exterior y, el agente activo, se suministra, en el núcleo, y se difunde a través de la capa de recubrimiento exterior, y en donde, la capa de recubrimiento exterior, comprende poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste.
16. Una formulación de liberación sostenida, de un agente activo, para la administración oral, comprendiendo, la formulación, una cápsula de polímero y un agente activo, en donde, la cápsula polimérica, comprende poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste.

17. Una formulación de liberación sostenida, según la reivindicación 16, en donde, la cápsula polimérica, comprende un núcleo y una capa de recubrimiento que rodea al núcleo, en donde, la capa de recubrimiento, comprende poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y / o un derivado de éste y, el núcleo, comprende un hidrogel de polímero de base acrílica.
- 5 18. La formulación de liberación sostenida, según la reivindicación 17, en donde, el núcleo de la partícula, comprende adicionalmente sulfato de bario, como capa de recubrimiento y / o absorbido en el interior del núcleo.
19. La partícula, según la reivindicación 1, en donde, la partícula comprende adicionalmente un agente activo.

FIGURA 1

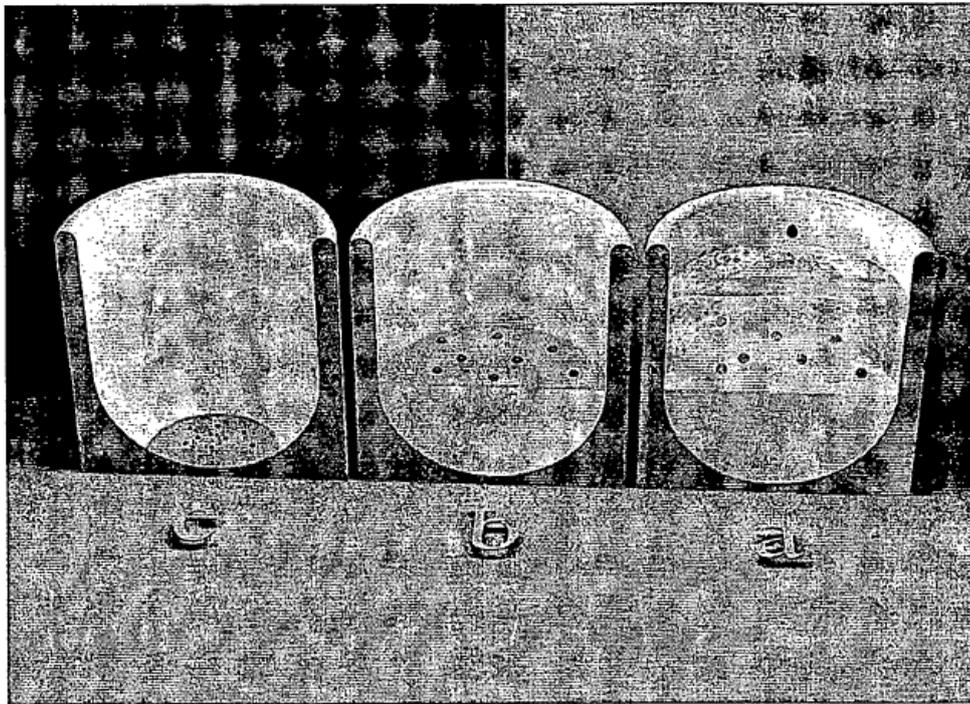


FIGURA 2

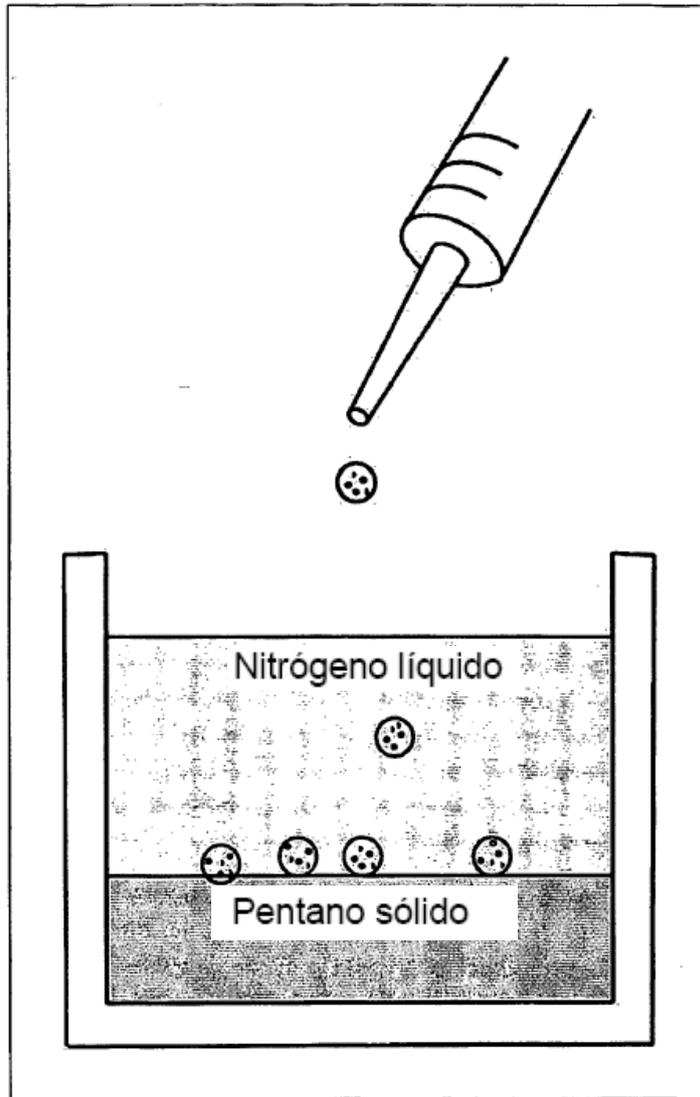


FIGURA 3 A

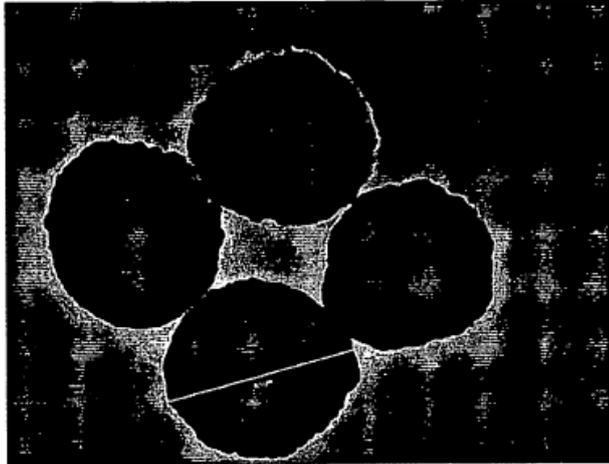


FIGURA 3B

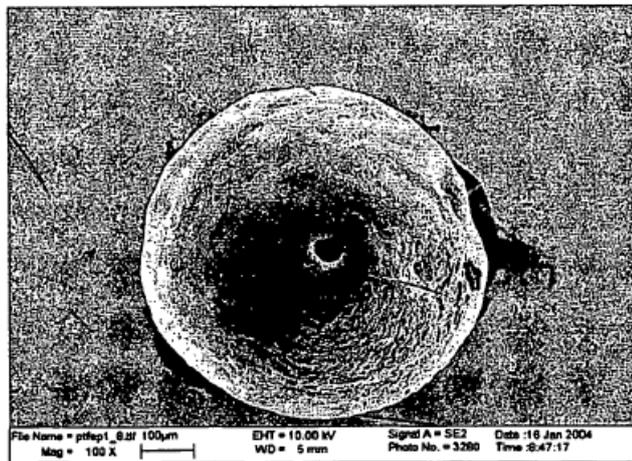


FIGURA 4

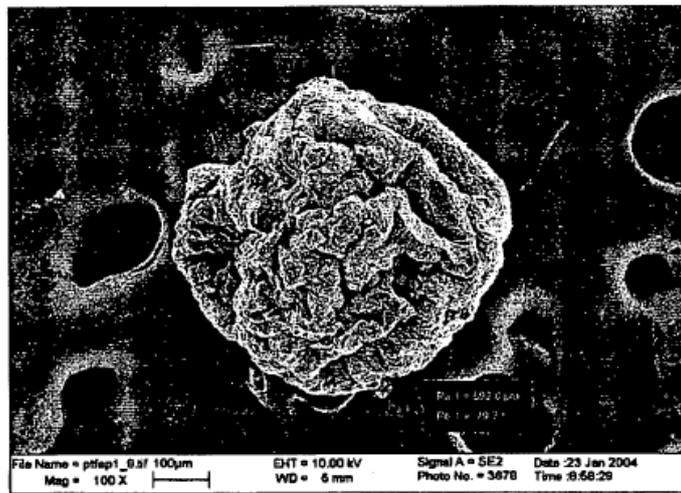
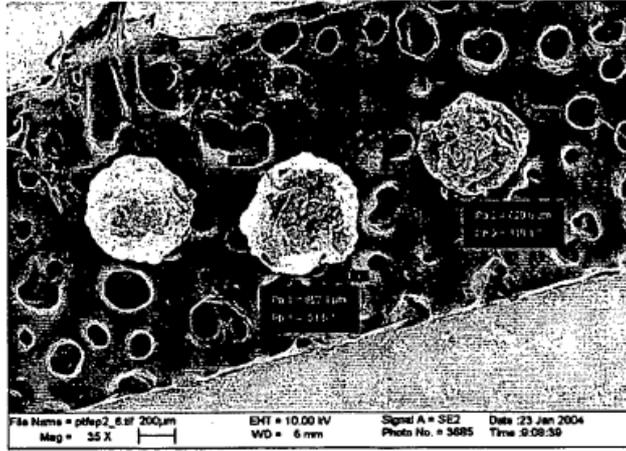


FIGURA 5A

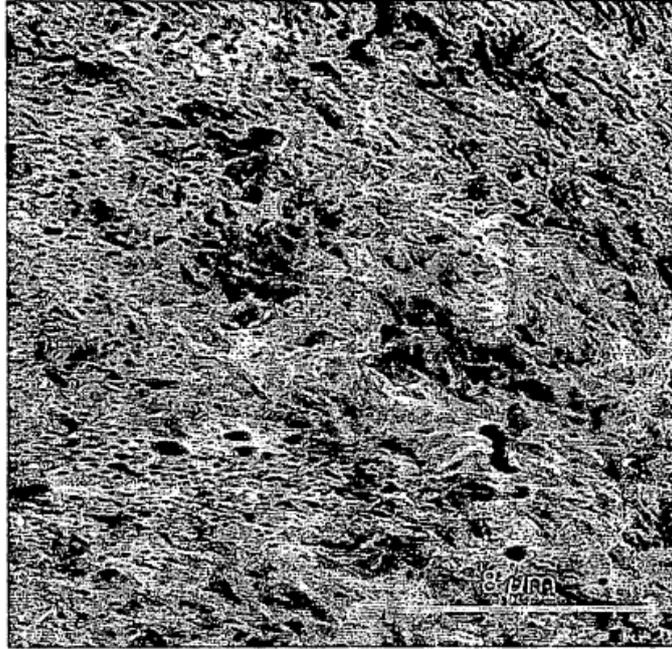
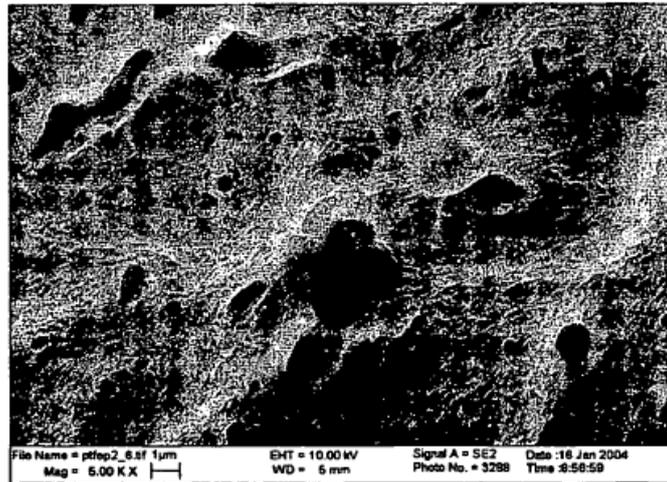


FIGURA 5B



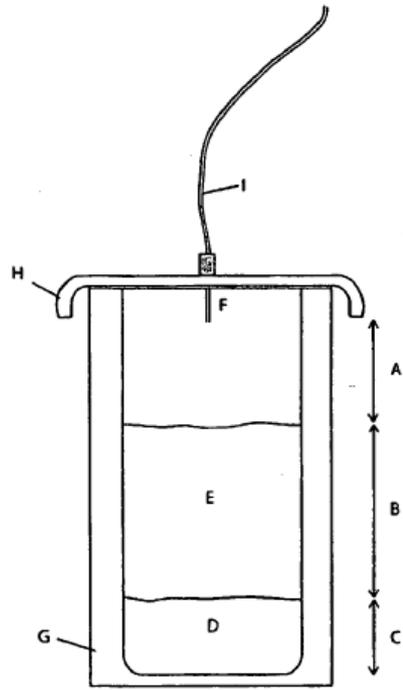


FIGURA 6

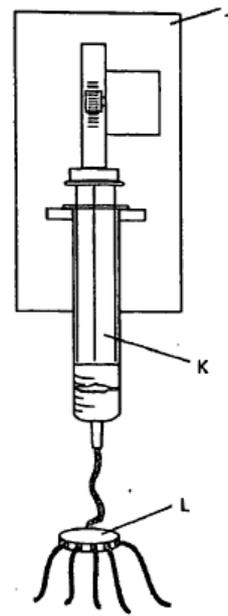


FIGURA 7

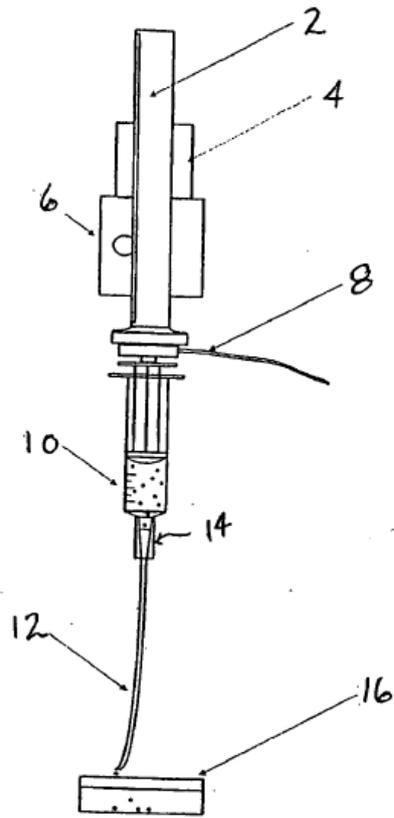


FIGURA 8

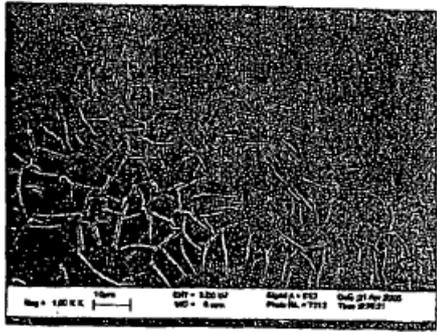


FIGURA 9A



FIGURA 9B

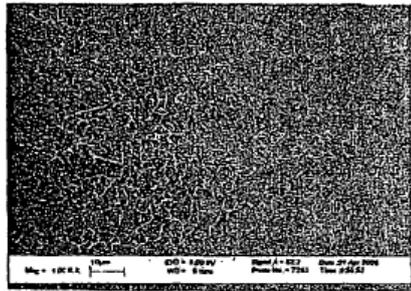


FIGURA 10A

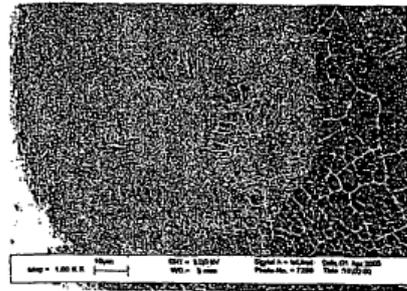


FIGURA 10B

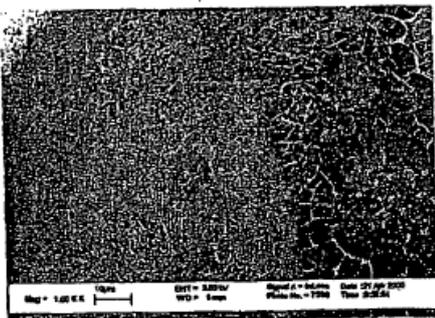


FIGURA 10A

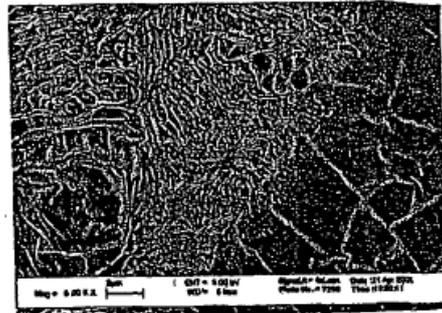


FIGURA 10B

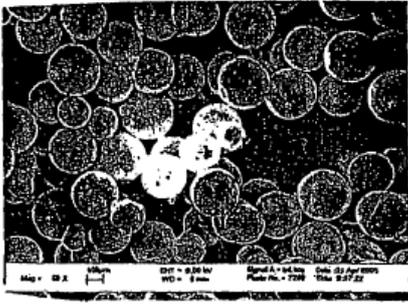


FIGURA 11A



FIGURA 11B

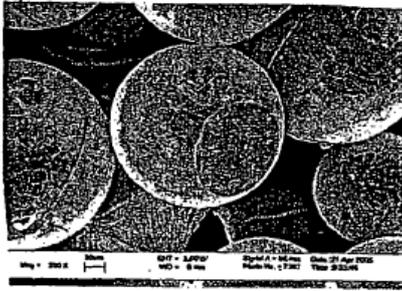


FIGURA 11C

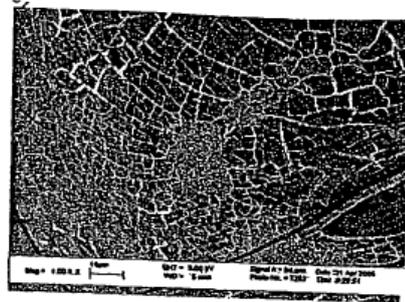


FIGURA 11D