



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 221**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61P 7/00** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06719816 .8**

96 Fecha de presentación : **27.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1845951**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

54 Título: **Embolización con partículas poli-4-hidroxibutirato.**

30 Prioridad: **28.01.2005 US 648052 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.06.2011**

73 Titular/es: **TEPHA, Inc.**  
**99 Hayden Avenue, Suite 360**  
**Lexington, Massachusetts 02421, US**

72 Inventor/es: **Williams, Simon, F.;**  
**Crabtree, Donald y**  
**Martin, David, P.**

74 Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 362 221 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**

Embolización con partículas poli-4-hidroxitirato.

**5 Campo de la invención**

La presente invención generalmente se refiere al uso del poli-4-hidroxitirato y sus copolímeros en la embolización, métodos para el uso de estos materiales en la embolización, y procesos para la producción de tales materiales.

**10 Antecedentes de la invención**

Embolizaciones (oclusiones vasculares terapéuticas) son usados para el tratamiento o la prevención de un rango de condiciones patológicas *in situ*, incluyendo, por ejemplo, tumores, malformaciones vasculares, y procesos hemorrágicos. Se pueden realizar en una variedad de vasos u órganos ya sean sanos u enfermos. En estos procedimientos, se colocan en el sistema circulatorio agentes de partículas de oclusión usando catéteres bajo el control de imágenes. La patente U.S. No. 6,680,046 a Boschetti reporta los siguientes beneficios de embolización. En el caso de tumores, la oclusión vascular puede suprimir el dolor, limitar la pérdida de sangre durante la intervención quirúrgica después de la embolización o incluso provocar la necrosis tumoral y evitar la necesidad de una intervención quirúrgica. En el caso de malformaciones vasculares, la embolización permite el flujo de sangre a los tejidos “normales” para ser normalizados, ayuda en la cirugía y limita el riesgo de hemorragia. En los procesos o eventos hemorrágicos, la oclusión vascular produce una reducción de flujo sanguíneo, que promueve la cicatrización de la(s) apertura(s) arteriales. Además, dependiendo de las patologías tratadas, la embolización se puede usar para objetivos temporales así como permanentes.

Un rango de materiales sólidos, incluyendo alcohol polivinílico y poliacrilamida, han sido usados en los procedimientos de embolización. Muchas patentes han descrito también la combinación de alguno de estos materiales con imágenes y agentes activos, tales como los promotores de adhesión celular. Por ejemplo, la Patente U.S. No. 5,635,215 describe microesferas que comprende un copolímero acrílico hidrofílico recubierto con un promotor de adhesión celular y un agente de marcado, los cuales son útiles para la embolización. La Patente U.S. No. 5,648,100 describe una solución inyectable para la embolización terapéutica, que comprende microesferas que comprende un copolímero acrílico hidrofílico recubierto con un promotor de adhesión celular y un agente de marcado, y un método de uso.

Las partículas usadas en la embolización de preferencia deben ser uniformes en forma, y de un rango de tamaño definido. Cabe destacar que ha habido informes de complicaciones graves cuando las partículas irregulares han sido usadas en embolización. Por ejemplo, se reporto que dos infantes con síntomas de una formación arteriovenosa hepática murieron después de la embolización con partículas de alcohol polivinílico, y que la heterogeneidad de tamaño de partículas muy probablemente contribuyo a la muerte de los infantes (ver Patente U.S. No. 6,680,046 a Boschetti).

Por consiguiente, hay una necesidad de desarrollar partículas para embolización que sean uniformes en forma, y tienen tamaño definido. Se desea también desarrollar partículas absorbibles para embolización que posteriormente se degraden de modo que ningún cuerpo extraño quede indefinidamente después de la embolización.

Es por lo tanto un objeto de esta invención proporcionar una composición para la embolización que es degradable *in vivo*.

Es otro objeto de esta invención proporcionar partículas de embolización que no se agreguen, puedan ser combinadas con otros componentes para ayudar a suministrar, y/o puedan incorporar fármacos u otros agentes o activos.

Es todavía otro objeto de esta invención proporcionar un método para la embolización profiláctica o terapéutica en un ser humano u animal.

**50 Resumen de la invención**

Se desarrollaron métodos para producir partículas biocompatibles de poli-4-hidroxitirato o sus copolímeros para la embolización. Estas partículas son absorbibles, a diferencia de las partículas de embolización disponibles en la actualidad, y se degradaran de modo que ningún cuerpo extraño quede indefinidamente después de la embolización. Estas partículas pueden comprender otros componentes tales como agentes de imágenes, agentes de contraste, o tintes, factores de adhesión celular, agentes anti-angiogénicos, y/o fármacos (que pueden ser eluidos y usados por ejemplo quimioembolización para el tratamiento de los cánceres).

**60 Descripción detallada de la invención**

Las partículas biocompatibles para la embolización han sido desarrollados para ser absorbibles.

**I. Definiciones**

“Biocompatible” como se usa generalmente en este documento significa la respuesta biológica al material o dispositivo es apropiado para la aplicación prevista del dispositivo *in vivo*. Cualquier metabolito de estos materiales también debe ser biocompatible.

“Poli-4-hidroxitirato” como generalmente se utiliza en este documento significa un homopolímero que comprende las unidades de 4-hidroxitirato. Puede ser relacionado en este documento como P4HB, PHA4400 o TèphaFLEX™ biomaterial (fabricado por Tèpha, Inc., Cambridge, MA).

## 5 II. Microparticulas

### Polímeros

10 Las partículas pueden estar formadas de polímeros absorbibles, como poli-4-hidroxitirato, y copolímeros de los mismos, como poli-4-hidroxitirato-co-3hidroxitirato y poli-4-hidroxitirato-co-ácido glicólico. Tèpha, Inc. de Cambridge, MA produce poli-4-hidroxitirato y copolímeros de los mismos usando métodos de fermentación transgénico.

15 Tèpha, Inc. (Cambridge, MA) produce un biomaterial reabsorbible biocompatible conocido como TèphaFLEX™ (poli-4-hidroxitirato), y copolímeros relacionados para su uso medico. Copolímeros relacionados incluyen 4-hidroxitirato copolimerizado con 3-hidroxitirato o ácido glicólico (Patente U.S. No. 6,316,262 a Huisman *et al.*, y Patente U.S. No. 6,323,010 a Skraly *et al.*), típicamente en un radio de hasta 30 wt% P4HB. Métodos para controlar el peso molecular de estos polímeros se describen en la Patente U.S. No. 5,811,272 a Snell *et al.*, y métodos para purificar estos polímeros para uso medico son descritos en la Patente U.S. No. 6,245,537 a Williams *et al.* Patente U.S. No. 6,548,569 a Williams *et al.*, y WO 99/32536 a Martin *et al.*, describen las tasas de degradación de estos polímeros *in vivo* así como su uso como andamios de ingeniería tisular. Otras aplicaciones de estos polímeros han sido revisados en Williams, S.F., *et al.* Aplicaciones de PHAs en Medicina y Farmacia, en Biopolímeros, Poliesteres, III Vol. 4:91-127 (2002).

25 Poli-4-hidroxitirato pertenece a una clase más amplia de materiales llamados polihidroxicanoatos, y es usualmente producido por fermentación transgénico. El polímero no puede ser fácilmente sintetizado por medios químicos con peso molecular lo suficientemente alto para la mayoría de aplicaciones. Se distingue por sus propiedades físicas y térmicas, y se degrada *in vivo* a un metabolito natural (ver Martin & Williams, Biochem. Eng. J. 16:97-105 (2003)).

30 Se ha reportado el uso de otro polihidroxicanoato, poli-3-hidroxitirato, formado en esferas de 5-100  $\mu\text{m}$  de diámetro, para la embolización (ver por ejemplo, Kassab, A. *et al.*, J. Bioact. Compat. Polym. 14:291-303 (1999)). Sin embargo, no hay reportes del uso de poli-4-hidroxitirato en la embolización. Notablemente, aunque poli-3-hidroxitirato y poli-4-hidroxitirato pertenecen a la misma clase de materiales, sus propiedades poliméricas y estructuras químicas son sustancialmente diferentes. Poli-3-hidroxitirato es un material frágil rígido con un punto de fusión alrededor de 170°C derivado de un 3-hidroxiácido, donde poli-4-hidroxitirato es derivado de un 4-hidroxiácido, y es un material fuerte, flexible y extensible con un punto de fusión alrededor de 60°C. Desde que es altamente cristalino, el perfil de degradación de poli-3-hidroxitirato es también mucho mas largo que de poli-4-hidroxitirato (ver Williams, S.F., *et al.*, Aplicaciones de PHAs en Medicina y Farmacia, en Biopolímeros, Poliesteres, III Vol. 4:91-127 (2002)).

45 En una realización preferida, las partículas tienen diámetros que van de 10  $\mu\text{m}$  a 2,000  $\mu\text{m}$ , y son proporcionadas en forma de un polvo seco o una suspensión. Las partículas pueden además ser tamizadas en mas rangos de tamaños estrechamente definidos, por ejemplo, con distribuciones en tamaños entre las partículas de 0-300  $\mu\text{m}$ , y mas preferible 0-200  $\mu\text{m}$ . El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica variará con la naturaleza, tipo, ubicación y severidad de la condición a ser tratada y la ruta de administración. También variará con la edad, peso y la respuesta del paciente. Una cantidad efectiva de las partículas puede oscilar entre unas pocas docenas a unos pocos cientos de partículas, pero puede ser mayor o menor. Un experto en la materia puede escoger suministrar partículas de rangos de tamaño determinado, por ejemplo, un tamaño de partícula de 300-500  $\mu\text{m}$ , 500-700  $\mu\text{m}$ , o 700-900  $\mu\text{m}$ , puede ser seleccionado para un procedimiento específico.

Los rangos de tamaño exactos requeridos para cada procedimiento puede ser fácilmente determinados por aquellos expertos en la materia.

55 En otra realización preferida, las partículas se degradan completamente después de dos semanas *in vivo*, mas preferiblemente después de cuatro semanas *in vivo*, y incluso mas preferiblemente después de 12 semanas *in vivo*. En una realización, las partículas comprenden entre unos 0.5% a unos 20% de poli-4-hidroxitirato y/o sus copolímeros por peso.

60 Todavía en otra realización preferida, las partículas pueden ser suspendidas, no aglomeradas antes de su uso, y puede ser administradas como una suspensión inyectable con un portador líquido adecuado.

65 Mas aun en una realización preferida, las partículas tienen una vida útil superior a un año, y mas preferiblemente mayor que tres años. Adicionalmente, una suspensión de partículas puede tener una vida útil que excede los tres meses, mas preferiblemente seis meses, y incluso mas preferiblemente un año.

## ES 2 362 221 T3

### *Agentes Terapéuticos, Profilácticos y de Diagnóstico*

Todavía aun en otra realización preferida, las partículas pueden incluir un agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico o de imagen. Ejemplos incluyen un agente de imagen de color, agente de contraste, factor de adherencia celular, agente anti-angiogénico, y/o fármaco. Los promotores de adhesión celular incluyen, pero no se limitan a, CM dextrano, colágeno, DEAE dextrano, gelatina, glucosaminoglicanos, fibronectina, lectinas, policationes, y agentes de adhesión celular biológicos naturales u sintéticos. Ejemplos de tintes que pueden ser usados para hacer la visualización directa de las partículas es posible, incluye, pero no se limita a, Cibacron Azul y Porción Rojo HE-3B. Ejemplos de agentes de imagen, incluyen, pero no se limitan a, agentes de imagen de resonancia magnética tales como erbio, gadolinio y magnetita. Ejemplos de agentes de contraste que pueden ser utilizados incluyen, pero no se limitan a, bario o sales de yodo, iodipamide, y amino-3-triiodo-2,4,6-ácido benzoico. Ejemplos no limitados de agentes anti-angiogénicos que pueden ser incorporados se describen en la Patente U.S. No. 6,680,046 a Boschetti. Tales componentes pueden ser incorporados en las partículas durante la formación, o después de su síntesis, por ejemplo por injerto o por absorción.

### 15 II. *Métodos para Preparar Partículas de Embolización Absorbibles*

En una realización preferida, las partículas de embolización absorbibles son preparadas por un aceite en la técnica de emulsión acuosa, como se muestra en los ejemplos 1-7.

En una realización alternativa, las partículas de embolización absorbibles son preparadas cortando filamentos de poli-4-hidroxibutirato en longitudes definidas, como se demuestra en el ejemplo 8.

En otra realización alternativa, las partículas de embolización absorbibles pueden ser preparadas por extrusión de las esferas directamente mediante peletización bajo el agua, o un proceso similar.

El método preferido para esterilizar las partículas es la exposición al gas etileno óxido. La irradiación (gamma o haz de electrones) pueden también ser usado para esterilizar las partículas antes de la inyección al paciente.

### 30 III. *Métodos de Administración de las Partículas de Embolización Absorbibles*

Las partículas de embolización absorbibles pueden ser suspendidas, por ejemplo, en un conductor líquido fisiológicamente aceptable, como solución salina, soluciones acuosas, o soluciones que contienen azúcares. Notablemente estos conductores de líquido pueden también contener promotores de adhesión celular, agentes de marcación, agentes de contraste, agentes de imagen, agentes anti-angiogénicos, u otros fármacos. Las partículas pueden ser suspendidas justo antes del uso o se suministra listo para su uso. Preferiblemente la suspensión es estéril.

La embolización se realiza mediante la administración a un ser humano o animal de una suspensión inyectable que comprende una cantidad efectiva de las partículas, con diámetros que oscilan unos 10  $\mu\text{m}$  a 2,000  $\mu\text{m}$ . El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica variará con la naturaleza, tipo, ubicación y severidad de la condición a ser tratada y la ruta de administración. También variará con la edad, peso y la respuesta del paciente. Una cantidad efectiva de partículas puede oscilar entre unas pocas docenas a unas pocas cientos de partículas, pero puede ser mayor o menor. Un experto en la materia puede escoger suministrar partículas de rangos de tamaño determinados, por ejemplo, un rango de tamaño de partícula de 300-500  $\mu\text{m}$ , 500-700  $\mu\text{m}$ , o 700-900  $\mu\text{m}$ , podrían ser seleccionados para un procedimiento específico.

Cualquier ruta adecuada puede ser usada para administrar las partículas, incluyendo por ejemplo, parenteral, subcutánea, o intramuscular, siempre que se proporciona al paciente con una dosis efectiva en el objetivo o ubicación deseada. La ruta preferida de administración es a las arterias a través de un catéter.

Condiciones y estados de la enfermedad que pueden ser prevenidas o tratadas mediante embolización incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos, malformaciones vasculares, y procesos o eventos hemorrágicos. Con respecto a los tumores; los métodos de embolización pueden ser usados para suprimir el dolor, para limitar la pérdida de sangre durante una intervención quirúrgica seguido de la embolización, o de poner en la necrosis del tumor y evitar o minimizar la necesidad de una intervención quirúrgica. Con respecto a las malformaciones vasculares, los métodos de embolización pueden ser usados para normalizar el flujo de sangre a tejidos "normales", para ayudar en la cirugía y para limitar el riesgo de hemorragia. Para procesos o eventos hemorrágicos, los métodos de embolización pueden ser usados para reducir el flujo de sangre y para promover la cicatrización de la(s) apertura(s) arterial(es). En adición, los métodos de embolización pueden ser usados como un tratamiento pre-quirúrgico con el fin de disminuir el flujo de sangre en órganos ricos en sangre (ej., el hígado) antes de la intervención quirúrgica. Ejemplos de condiciones específicas que pueden ser prevenidas o tratadas mediante lo métodos de embolización incluyen, pero no se limitan a, tumores o fibromas uterinos; hemorragia del intestino delgado, como la asociada a la ulcera de estrés, drenaje quirúrgico; anastomosis; úlcera tuberculosa y la úlcera inespecífica; sintomática malformación hepática arteriovenosas (AVM); cáncer colorrectal primario, carcinoma hepatocelular, metástasis hepáticas, metástasis óseas, los melanomas; cánceres de la cabeza o el cuello, y los meningiomas intracraneales.

## ES 2 362 221 T3

### IV. Ejemplos

#### Ejemplo 1

- 5 *Microesferas poli-4-hidrobutirato (P4HB) preparadas por un aceite en técnica de emulsión de agua de una solución de polímero diluido*

Las microesferas de P4HB se hicieron usando un aceite en la técnica de emulsión de agua. P4HB (8.4 g, lote# DC04-76-1,  $M_w$  494,000 por GPC, Trepco, Inc., Cambridge, MA) se disolvió en cloruro de metileno (304 g, 230 ml) para preparar una solución de 3.7% wt/vol. Esta solución de polímero se añadió lentamente con agitación superior rápida a un vaso de 2 L que contiene una solución acuosa (0.5% wt/vol) de alcohol polivinilo (89% hidrolizado,  $M_w$  31,000-50,000). La agitación se hizo usando una paleta plana de 2 pulgadas a 820 RPM. La agitación se continuó durante la noche y el cloruro de metileno se dejó evaporar desde la apertura superior del vaso. Después de que se completo la evaporación del cloruro de metileno, se paralizó la agitación y las partículas de microesferas se dejaron en reposo. El sobrenadante se decantó y las microesferas fueron resuspendidas y lavadas en agua DI tres veces.

Los materiales y condiciones usados en los siguientes ejemplos son proporcionados en la Tabla 1.

TABLA 1

*Condiciones experimentales para la preparación de microesferas poli-4-hidroxibutirato (P4HB)*

<b>Ejemplo</b>	<b>4400 g</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> g</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Vol. Final ml</b>	<b>Velocidad de Agitador (rpm)</b>	<b>Vol. 0.5% PVA</b>	<b>Tamaño de Partícula</b>
1	8.4	304	229*	820	1500	Pequeña
2	38.0	300	226*	430	1500	Grande
3	23.0	306	231*	600	1500	Tabla 2
4	34.5	459	346*	595	2250	Tabla 2
5	23.0	306	160	592	1500	Tabla 2
6	23.1	305	185	594	1500	Tabla 2
7	23.1	305	185	700	1500	Tabla 2

\* Alguna evaporación del cloruro de metileno puede haber ocurrido antes de mezclar la solución de polímero y la solución PVA, resultando en una solución mas concentrada de P4HB.

#### Ejemplo 2

- 50 *Microesferas P4HB preparadas por un aceite en técnica de emulsión de agua desde una solución de polímero concentrada*

Las microesferas de P4HB se hicieron usando un aceite en técnica de emulsión de agua como en el Ejemplo 1 salvo que una solución mas concentrada de P4HB (38 g en 300 g, 226 ml cloruro de metileno) se uso y la agitación se hizo a una velocidad mas baja (430 RPM) para producir microesferas P4HB mas grandes.

#### Ejemplo 3

- 60 *Microesferas P4HB por un aceite en técnica de emulsión de agua desde una solución de polímero concentrada*

Las microesferas de P4HB si hicieron usando un aceite en técnica de emulsión de agua como en el Ejemplo 1 salvo que una solución mas concentrada de P4HB (23 g en 306 g, 231 ml cloruro de metileno) se uso y la agitación se hizo a una velocidad mas baja (600 RPM) para producir microesferas P4HB mas grandes.

Después del lavado y secado, se recogieron 14.4 g de microesferas (63% de producción). Las partículas fueron clasificadas por tamizado y los datos de tamaño se muestran en la Tabla 2.

## ES 2 362 221 T3

### Ejemplo 4

*Microesferas P4HB preparadas por un aceite en técnica de emulsión de agua de una solución de polímero concentrada*

5 Las microesferas de P4HB se hicieron usando un aceite en técnica de emulsión de agua como en el Ejemplo 1 salvo que una solución mas concentrada de P4HB (34.5 g en 459 g, 346 ml cloruro de metileno) se uso y la agitación se hizo a una velocidad mas baja (595 RPM) para producir microesferas P4HB mas grandes. Adicionalmente, un volumen mayor (2250 ml) de solución de PVA (0.5%) se uso en un vaso de 4 L mas grande.

10 Después del lavado y secado de las microesferas, se recogieron 125.9 g de microesferas (75% de producción). Las partículas fueron clasificadas por tamizado y los datos de tamaño se muestran en la Tabla 2.

### Ejemplo 5

15 *Microesferas P4HB preparadas por un aceite en técnica de emulsión de agua de una solución de polímero concentrada*

Las microesferas de P4HB se hicieron usando un aceite en técnica de emulsión de agua como en el Ejemplo 1 salvo que una solución mas concentrada de P4HB (23 g en 306 g, 231 ml cloruro de metileno) se uso y la agitación se hizo a una velocidad mas baja (592 RPM) para producir microesferas P4HB mas grandes.

20 Después del lavado y secado de las microesferas, se recogieron 19.0 g de microesferas (83% de producción). Las partículas fueron clasificadas por tamizado y los datos de tamaño se muestran en la Tabla 2.

### Ejemplo 6

*Microesferas P4HB preparadas por un aceite en técnica de emulsión de agua de una solución de polímero concentrada*

30 Las microesferas de P4HB se hicieron usando un aceite en técnica de emulsión de agua como en el Ejemplo 1 salvo que una solución mas concentrada de P4HB (23.1 g en 305 g, 230 ml cloruro de metileno) se uso y la agitación se hizo a una velocidad mas baja (594 RPM) para producir microesferas P4HB mas grandes.

35 Después del lavado y secado de las microesferas, se recogieron 19.94 g de microesferas (86% de producción). Las partículas fueron clasificadas por tamizado y los datos de tamaño se muestran en la Tabla 2.

### Ejemplo 7

40 *Microesferas P4HB preparadas por un aceite en técnica de emulsión de agua de una solución de polímero concentrada*

Las microesferas de P4HB se hicieron usando un aceite en técnica de emulsión de agua como en el Ejemplo 1 salvo que una solución mas concentrada de P4HB (23.1 g en 305 g, 230 ml cloruro de metileno) se uso y la agitación se hizo a una velocidad mas baja (700 RPM) para producir microesferas P4HB mas grandes.

45 Después del lavado y secado de las microesferas, se recogieron 18.79 g de microesferas (81% de producción). Las partículas fueron clasificadas por tamizado y los datos de tamaño se muestran en la Tabla 2.

### Ejemplo 8

*Microesferas P4HB preparadas a partir de longitudes de corte de extrusión de fibra P4HB*

55 Fibra P4HB de fusión extruida de 275  $\mu\text{m}$  en diámetro fue cortado en longitudes de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  para crear partículas pequeñas de P4HB. Estas partículas fueron menos densas que un agente de contraste disponible comercialmente (Renoval 76, Bacco Diagnostics) y mas denso que el 0.9% de solución salina pero se mantuvo suspendida en una mezcla de 50:50 de salina y agente de contraste. Las partículas podrían se suspendidas en la solución de contraste y salina y suministradas a través de un catéter de 4 F.

60

65

# ES 2 362 221 T3

TABLA 2

*Datos de tamaño para microesferas producidas por aceite en técnica de emulsión de agua*

Porcentaje de peso de partículas tamizadas entre tamices seleccionados

Muestra	> 500 $\mu\text{m}$	500 – 212 $\mu\text{m}$	355 – 212 $\mu\text{m}$	< 212 $\mu\text{m}$
Ejemplo 3	1.9	11.7	58.7	27.7
Ejemplo 4	0.22	0.29	3.0	96.5
Ejemplo 5	64.1	15.2	14.3	6.5
Ejemplo 6	65.1	19.9	11.0	4.0
Ejemplo 7	18.6	35.0	33.3	13.1

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición para embolización en un ser humano o animal, que comprende partículas de poli-4-hidroxi-  
butirato y/o sus copolímeros, donde las partículas tienen un diámetro entre  $10\ \mu\text{m}$  y  $2,000\ \mu\text{m}$ , se degradan después de  
la implantación sobre un periodo de tiempo de al menos dos semanas seguido de la implantación.
2. La composición de la Reivindicación 1 donde las partículas son esencialmente esferas uniformes.
- 10 3. La composición de la Reivindicación 1 donde las partículas son entre un 0.5% a un 20% de poli-4-hidroxibutirato  
por peso.
4. La composición de la Reivindicación 1 donde las partículas tienen un rango de tamaño de  $300\text{-}500\ \mu\text{m}$ ,  $500\text{-}700\ \mu\text{m}$ ,  
o  $700\text{-}900\ \mu\text{m}$ .
- 15 5. La composición de la Reivindicación 1 donde las partículas tienen un rango de tamaño de  $0\text{-}300\ \mu\text{m}$  o  $0\text{-}200\ \mu\text{m}$ .
6. La composición de la Reivindicación 1 donde las partículas no se agregan.
- 20 7. La composición de la Reivindicación 1 que comprende además uno o mas agentes seleccionados del grupo  
formado por agentes terapéuticos, de diagnóstico y profilácticos.
8. La composición de la Reivindicación 7 donde el agente es un agente de diagnóstico seleccionado del grupo  
25 formado de agentes de contraste, colorantes, y de imagen.
9. La composición de la Reivindicación 7 donde el agente es uno terapéutico seleccionado del grupo formado de  
promotores de adhesión celular, agentes anti-angiogénicos, y fármacos.
- 30 10. La composición de la Reivindicación 1 que comprende además un conductor farmacéuticamente aceptable para  
la administración intravenosa.
11. La composición de la Reivindicación 1, donde las partículas no se atascan durante la administración.
- 35 12. Uso de una composición según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de una suspensión  
inyectable para la embolización profiláctica o terapéutica en un ser humano o animal, en necesidad de tal embolización.
13. Una suspensión inyectable de una composición según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 para su uso en  
40 la embolización profiláctica o terapéutica en un ser humano o animal en necesidad de tal embolización.
14. El uso de la Reivindicación 12 o la suspensión inyectable de la Reivindicación 13 donde la embolización es  
para la prevención o tratamiento de un desorden seleccionado del grupo formado de tumores sólidos, malformacio-  
nes vasculares, y procesos o sucesos hemorrágicos, incluyendo tumores o fibromas uterinos; hemorragia del intestino  
delgado, tales como la asociada a la úlcera de estrés; drenaje quirúrgico; anastomosis; úlcera tuberculosa y la úl-  
45 cera inespecífica; sintomática malformación arteriovenosa hepática (AVM); cáncer colorrectal primaria; carcinoma  
hepatocelular; metástasis hepáticas; metástasis óseas; melanomas; cánceres de la cabeza o el cuello; y meningiomas  
intracraneales.
15. El uso de la Reivindicación 12 o la suspensión inyectable de la Reivindicación 13 donde la embolización es  
50 para el tratamiento de un tumor para suprimir el dolor, limitar la pérdida de sangre que ocurre durante la intervención  
quirúrgica seguido de la embolización, para provocar la necrosis tumoral y para evitar o minimizar la necesidad de  
intervención quirúrgica.
16. El uso de la Reivindicación 12 o la suspensión inyectable de la Reivindicación 13 donde la embolización es  
55 para el tratamiento de una malformación vascular para normalizar el flujo de sangre a los tejidos normales, para ayudar  
en la cirugía y para limitar el riesgo de hemorragia.
17. El uso de la Reivindicación 12 o la suspensión inyectable de la Reivindicación 13 donde la embolización es  
para el tratamiento de procesos o sucesos hemorrágicos para reducir el flujo de sangre para promover la cicatrización  
60 de la(s) apertura(s) arterial(es).
18. El uso de la Reivindicación 12 o la suspensión inyectable de la Reivindicación 13 donde la embolización es  
un tratamiento pre-quirúrgico para disminuir el flujo sanguíneo en órganos ricos en sangre (ej., el hígado) antes de la  
65 intervención quirúrgica.