(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 564 151**

(51) Int. CI.:

A61L 31/06 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
C08G 79/02 (2006.01)
C08J 3/12 (2006.01)
C09D 185/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2007 E 07874236 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2185132**

(54) Título: **Partículas poliméricas que se pueden cargar codificadas con color y dimensionadas para aplicaciones terapéuticas y/o de diagnóstico y métodos de preparación y uso de las mismas**

(30) Prioridad:

25.07.2007 US 962015 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.03.2016

(73) Titular/es:

CELONOVA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
401 Westpark Court, Suite 100
Peachtree City, GA 30269, US

(72) Inventor/es:

FRITZ, ULF;
FRITZ, OLAF;
GORDY, THOMAS A.;
WOJCIK, RONALD;
BLUMMEL, JACQUES y
KULLER, ALEXANDER

(74) Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

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 que se pueden cargar codificadas con color y dimensionadas para aplicaciones terapéuticas y/o de diagnóstico y métodos de preparación y uso de las mismas

Antecedentes de la invención

Las partículas pequeñas, incluyendo microesferas y nanoesferas, tienen muchos usos médicos en los procedimientos de diagnóstico y terapéuticos. En las aplicaciones clínicas seleccionadas, puede ser ventajoso proveer tamaños específicos de tales microesferas y nanoesferas a un usuario. Tal dimensionamiento de las microesferas y nanoesferas puede permitir la embolización selectiva de ciertos vasos sanguíneos dimensionados en aplicaciones clínicas específicas. Además, puede ser ventajoso proveer un usuario con microesferas o nanoesferas codificadas con color para permitir la identificación fácil de las partículas dimensionadas en uso. Tales microesferas o nanoesferas codificadas con color pueden además ser provistas en dispositivos de suministro o de contención codificadas para potenciar la identificación del usuario y proveer confirmación visual del uso de un tamaño específicamente deseado de microesferas o nanoesferas.

La mayoría de las partículas de la técnica anterior utilizadas en aplicaciones médicas se caracterizan por numerosas desventajas que incluyen irritación de los tejidos con los que entran en contacto y el inicio de reacciones inmunes adversas. Adicionalmente, muchos de los materiales utilizados para preparar las partículas de la técnica anterior se pueden degradar de manera relativamente rápida dentro del cuerpo de un mamífero, que detracta por lo tanto su utilidad en ciertos procedimientos en los que puede ser necesario presencia a largo plazo de partículas intactas. Por otra parte, la degradación de los materiales de la técnica anterior puede liberar compuestos tóxicos o irritantes que causan reacciones adversas en los pacientes.

También es un problema en la técnica para ciertos tipos de partículas de la técnica anterior que es difícil de lograr propiedades de suspensión deseables cuando las partículas se incorporan en una suspensión de suministro para la inyección en un sitio en el cuerpo que se va a tratar. Muchas veces, las partículas se asientan o tienden a "flotar" en la solución de tal manera que no se suspenden uniformemente para el suministro regular. Adicionalmente, las partículas pueden tender a agregarse en la solución de suministro y/o adherirse a alguna parte del dispositivo de suministro, por lo que es necesario compensar estas fuerzas de atracción/adhesivas.

Con el fin de lograr una dispersión estable, se conoce la adición de agentes dispersantes adecuados que pueden incluir agentes surfactantes dirigidos a romper la interacción atractiva de partículas. Dependiendo de la naturaleza de la interacción de partículas, se pueden utilizar los siguientes materiales: surfactantes catiónicos, aniónicos o no iónicos tales como Tween™ 20, Tween™ 40, Tween™ 80, polietilen glicoles, dodecil sulfato de sodio, diversas proteínas de origen natural tales como albúmina de suero, o cualesquier otros surfactantes macromoleculares en la formulación de suministro. Adicionalmente, los agentes espesantes se pueden utilizar para ayudar a prevenir que las partículas se depositen por sedimentación y para incrementar la viscosidad de la solución, por ejemplo, alcoholes de polivinilo, polivinil pirrolidonas, azúcares o dextrinas. También se pueden utilizar aditivos de densidad para lograr flotabilidad.

También puede ser difícil visualizar micropartículas en solución para determinar su grado de suspensión cuando se utilizan perlas de hidrogel de acrilato poliméricas claras, transparentes, en suspensión acuosa. Los intentos para utilizar el precipitado inerte, sulfato de bario, en forma de partículas es conocido como un aditivo para cemento para huesos, para siliconas para la prestación de los elementos visibles durante el examen de rayos X y para proveer radioopacidad a partículas poliméricas de acrilato. Véase Jayakrishnan et al., Bull. Mat. Sci., Vol. 12, No. 1, pp. 17-25 (1989). El sulfato de bario es también conocido por mejorar la fluidización, y se utiliza frecuentemente como una carga inorgánica para impartir un comportamiento antiadherente a partículas húmedas, agregadas. Otros intentos de la técnica anterior para incrementar la visualización de las micropartículas incluyen el uso de oro, por ejemplo, Embosphere Gold ™ provee un color magenta a micropartículas de acrilato utilizando pequeñas cantidades de oro.

En ciertas aplicaciones médicas, puede ser además de valor proveer micropartículas tales como microesferas en uno o más tamaños. Adicionalmente, también puede ser de valor para un usuario proveer cada uno de tales tamaños de microesferas incorporadas con colorantes asociados a codificaciones con color para indicar el tamaño de las microesferas para el usuario. En aún otras aplicaciones de uso, puede ser además de valor proveer microesferas dimensionadas y codificadas con color a un usuario en jeringas con códigos de colores de manera similar u otros recipientes para el transporte y suministro para ayudar, además, a un usuario en la identificación del tamaño de las microesferas que se utilizan.

Existe así en la técnica una necesidad de pequeñas partículas que puedan ser formadas para tener una configuración preferencial generalmente esférica para ciertas aplicaciones tales como diversos procedimientos terapéuticos y de diagnóstico que no se degraden por los sistemas naturales del sistema de mamíferos, sean biocompatibles, sean fáciles para visualizar en suspensión mientras están en uso y/o demostrar propiedades físicas y de suspensión aceptables.

La US2006/0088476 describe partículas para uso en procedimientos terapéuticos y/o de diagnóstico. Las partículas incluyen poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y/o un derivados del mismo que puede estar presente a través de las partículas o dentro de un recubrimiento exterior de las partículas. Las partículas también pueden incluir un núcleo que tiene un hidrogel formado a partir de un polímero basado en acrílico. El sulfato de bario también se puede proveer al núcleo de las partículas como un recubrimiento o absorbido dentro del núcleo de las partículas. Las partículas se pueden utilizar para minimizar el flujo de sangre a los tejidos de mamíferos mediante la oclusión de al menos una porción de un vaso sanguíneo del mamífero, o para suministrar un agente activo a un área localizada dentro de un cuerpo de un mamífero por contacto de un área localizada con al menos una de las partículas. Además, las partículas son útiles en formulaciones de liberación sostenida que incluyen agentes activos para la administración oral, en forma de partículas trazadoras para la inyección en el torrente sanguíneo de un mamífero o para uso en imágenes de ultrasonido potenciadas. Las partículas pueden incluir agentes para incrementar la densidad para lograr niveles de flotabilidad útiles en suspensión.

Breve resumen de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proveen partículas poliméricas codificadas con color de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9. De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se provee un método para fabricar partículas poliméricas con codificadas con color de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 14. También se describe aquí una partícula para uso en un procedimiento terapéutico y/o de diagnóstico. La partícula comprende poli[bis(trifluoroetoxi) fosfaceno] y/o un derivado del mismo.

También se describen aquí partículas que comprenden poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno y/o un derivado del mismo provisto como microesferas provistas en uno o más tamaños especificados.

También se describen aquí partículas que comprenden poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno y/o un derivado del mismo provisto como microesferas dimensionadas y que comprenden además un colorante con codificado con color incorporado en o unido al exterior de las microesferas para ayudar visualmente a un usuario en la identificación del tamaño de microesferas en uso.

Las microesferas descritas aquí pueden además ser provistas como microesferas dimensionadas que comprenden además un colorante codificado con colores incorporado en o unido al exterior de las microesferas y contenido o suministrado en una jeringa codificada con colores de manera similar o de otro recipiente de transporte o de suministro para ayudar además visualmente a un usuario en suministrar una confirmación visual del tamaño específico de las microesferas en uso.

También se describe aquí un método para minimizar el flujo de sangre a un tejido en un mamífero que comprende la oclusión de al menos una porción de un vaso sanguíneo del mamífero con al menos una partícula, en donde la partícula comprende un poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y/o un derivado del mismo.

Además se describe aquí un método para suministrar un agente activo a un área localizada dentro de un cuerpo de un mamífero, que comprende poner en contacto el área localizada con al menos una de una partícula que comprende poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y/o un derivado del mismo y un agente activo, de manera que una cantidad efectiva del agente activo es expuesta al área localizada.

También se describe aquí 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 del mismo.

También se describe aquí un método para rastrear el paso de una partícula a través de un vaso sanguíneo en un mamífero, comprendiendo el método la inyección en el torrente sanguíneo de un mamífero de al menos una partícula trazadora, comprendiendo la partícula trazadora poli[bis(trifluoroetoxi) fosfaceno] y/o un derivado del mismo y un agente de contraste, y la formación de imágenes de la ruta de la partícula.

Adicionalmente, se describe aquí un método potenciado de formación de imágenes de ultrasonidos. El método comprende administrar a un sujeto de ultrasonido al menos una microcápsula hueca que comprende poli[bis (trifluoroetoxi) fosfaceno] y/o un derivado del mismo a un área del sujeto de ultrasonidos, y obtención de imágenes del área del sujeto usando ultrasonidos.

También se describe aquí un método para suministrar un agente activo a un área localizada en el cuerpo de un mamífero que comprende poner en contacto el área localizada con al menos una de una partícula que comprende poli[bis (trifluoroetoxi) fosfaceno] y/o un derivado del mismo y un agente activo, de tal manera que una cantidad efectiva del agente activo está expuesto al área localizada, en donde la partícula comprende un agente para incrementar la densidad.

Además, se describe un método para minimizar la aglomeración de las partículas formadas a partir de polímeros basados en acrílicos en el que método comprende proveer sulfato de bario al núcleo y/o la superficie de las partículas.

Breve descripción de las varias vistas de los dibujos

El resumen anterior, así como la siguiente descripción detallada de la invención, se entenderán mejor cuando se lean conjuntamente con los dibujos adjuntos. Para los propósitos de ilustrar la invención, se muestran en los dibujos realizaciones que son actualmente preferidas. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no está limitada a las disposiciones e instrumentalidades precisas mostradas.

En los dibujos:

la Figura 1 muestra una representación esquemática de un esquema general de crioextracción utilizado para preparar las partículas de acuerdo con una realización de la invención;

la Figura 2 muestra la técnica de goteo manual mediante la cual se suministró la solución de polímero al nitrógeno líquido en la preparación de las microesferas del Ejemplo 1, aquí;

la Figura 3A muestra representativas microesferas A, B, y C de tamaño diferente y codificadas con color de la presente invención.

la Figura 3B muestra un dibujo en sección transversal de un vaso sanguíneo conceptual con flechas que indican la dirección del flujo sanguíneo, en donde el vaso sanguíneo se estrecha desde un diámetro proximal más grande a un diámetro distal más pequeño, y en donde microesferas de tamaño diferente y codificadas con color de la presente invención han sido inyectadas secuencialmente en orden de tamaño ascendente para ocluir el vaso.

la Figura 3C muestra una jeringa que contiene microesferas de la presente invención en donde las microesferas son dimensionadas y codificadas con colores para indicar su tamaño, y en donde la jeringa es además codificadas con colores similares para facilitar la identificación de usuario y la verificación de las microesferas dimensionadas en uso.

Descripción detallada de la invención

Se describen aquí partículas que se pueden fabricar usando poli[bis(trifluoroetoxi) fosfaceno] y/o derivados del mismo, así como métodos de preparación de tales partículas. Adicionalmente, se describe aquí métodos terapéuticos y/o de diagnóstico y procedimientos que utilizan las partículas como se describe aquí, incluyendo los métodos de embolización utilizando las partículas, los métodos de suministro de un agente activo utilizando la partícula (ya sea por vía oral o localmente), los métodos de rastreo o de visualización de la sangre u otros fluidos biológicos a través del cuerpo utilizando las partículas, y los métodos de ultrasonido potenciado (sonografía) usando las partículas.

También se incluyen formulaciones de suministro de fármacos de liberación sostenida para la administración oral, incluyendo las partículas para el suministro localizado de un agente activo al sistema gastrointestinal y/o el suministro sistémico de un agente activo, así como una formulación de suministro de fármaco de liberación sostenida que se puede inyectar por vía subcutánea o intravenosa para el suministro localizado de un agente activo.

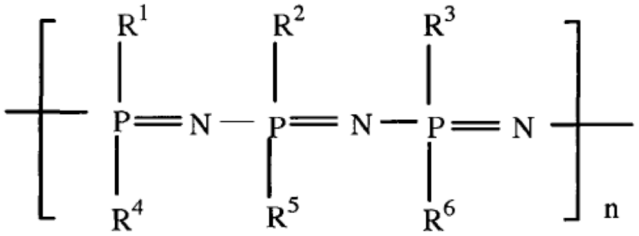
Todos los métodos, composiciones y formulaciones de la invención utilizan al menos una partícula como se describe aquí. "Partícula" y "partículas" como se utiliza aquí significan un(os) artículo(s) sustancialmente esférico o elipsoide, hueco o sólida, que puede tener cualquier diámetro adecuado para uso en los métodos y aplicaciones específicas descritas a continuación, incluyendo una(s) microesfera(s) y una nanoesfera(s), perlas y otros cuerpos de una naturaleza similar conocida en la técnica.

La de las partículas preferidas de la invención de acuerdo con una realización descrita aquí se compone, en su totalidad o en parte, del polímero específico de polifosfaceno conocido como poli[bis(trifluoroetoxi) fosfaceno] o un derivado de poli[bis(trifluoroetoxi) fosfaceno]. El uso de este polímero específico provee partículas que son al menos en parte inorgánicas en que incluyen un esqueleto de polímero inorgánico y que también son biocompatibles en que cuando se introducen en un mamífero (incluyendo humanos y animales), no inducen significativamente una respuesta de los sistemas inmunes específicas o no específicos. Las partículas se pueden usar como vehículos de suministro de fármacos controlados o partículas trazadoras para la visualización de los vasos sanguíneos y otros órganos.

Las partículas son útiles en una variedad de procedimientos terapéuticos y/o de diagnóstico en parte debido a que se pueden preparar en tamaños lo suficientemente grandes como para ocluir un vaso sanguíneo así como lo suficientemente pequeños como para pasar fácilmente a través de los vasos más pequeños, por ejemplo, propósitos de visualización o de suministro de fármacos. Adicionalmente, debido a la naturaleza biocompatible del polímero, las partículas facilitan evitar o eliminación de reacciones inmunogénicas generalmente encontrarse cuando los cuerpos extraños se introducen en un cuerpo de un mamífero, tales como "el rechazo del implante" o "choque alérgico", y otras reacciones adversas del sistema inmune. Por otra parte, se ha encontrado que las partículas de la invención exhiben biodegradación reducida in vivo, lo que incrementa la estabilidad a largo plazo de la partícula en el ambiente biológico. Además, en aquellas situaciones donde alguna degradación es sufrida por el polímero en la partícula, los productos liberados a partir de la degradación incluyen solamente concentraciones no tóxicas de fósforo, amoniaco y

trifluoroetanol, que, ventajosamente, es conocido por promover respuestas antiinflamatorias cuando entra en contacto con el tejido de los mamíferos.

La capa de cada partícula en la invención se forma al menos en parte del polímero, poli[bis{2,2,2-trifluoroetoxi) fosfaceno] o un derivado del mismo (denominado adicionalmente aquí como "poli[bis(trifluoroetoxi) fosfaceno]". Tal como se describe aquí, el polímero poli[bis(2,2,2-trifluoroetoxi) fosfaceno] o derivados del mismo tiene cualidades químicas y biológicas que distinguen este polímero de otros polímeros conocidos en general, y de otros polifosfacenos conocidos en particular. En un aspecto de esta invención, el polifosfaceno es poli[bis(2,2,2-trifluoroetoxi) fosfaceno] o derivados del mismo, tales como otros alcóxido, alcóxido halogenado, o alcóxido fluorado sustituido análogos de los mismos. El polímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] se compone de la repetición de monómeros representados por la fórmula (I) que se muestra a continuación:



(I)

en donde R^1 a R^6 son todos grupos trifluoroetoxi (OCH_2CF_3), y en donde n puede variar de al menos aproximadamente 40 a aproximadamente 100,000, tal como se divulga aquí. Alternativamente, se pueden utilizar derivados de este polímero en la presente invención. Se entiende que el término "derivado" o "derivados" se refiere a polímeros formados de monómeros que tienen la estructura de fórmula I pero donde uno o más de los grupos funcionales R^1 a R^6 se reemplaza por un grupo(s) funcional diferente, tal como un alcóxido no sustituido, un alcóxido halogenado, un alcóxido fluorado, o cualquier combinación de los mismos, o donde uno o más de los R^1 a R^6 se reemplaza por cualquiera de los otros grupos funcionales divulgados aquí, pero donde la inercia biológica del polímero no se altera sustancialmente.

En un aspecto del polifosfaceno de fórmula (I) ilustrado más arriba, por ejemplo, al menos uno de los sustituyentes R^1 a R^6 puede ser un sustituyente alcoxi no sustituido, tal como metoxi (OCH_3), etoxi (OCH_2CH_3) o n-propoxi ($OCH_2CH_2CH_3$). En otro aspecto, por ejemplo, al menos uno de los sustituyentes R^1 a R^6 es un grupo alcoxi sustituido con al menos un átomo de flúor. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con flúor útiles R^1 a R^6 incluyen, pero no se limitan a OCF_3, OCH_2CF_3, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CF_3$, $OCH(CF_3)_2$, $OCCH_3(CF_3)_2$, $OCH_2CF_2CF_2CF_3$, $OCH_2(CF_2)_3CF_3$, $OCH_2(CF_2)_4CF_3$, $OCH_2(CF_2)sCF_3$, $OCH_2(CF_2)_6CF_3$, $OCH_2(CF_2)_7CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$, $OCH_2CF_2CF_2CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_3CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_4CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_5CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_6CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_7CHF_2$, y similares. Así, mientras que los grupos trifluoroetoxi (OCH_2CF_3) se prefieren, estos grupos funcionales de ejemplo adicionales también se pueden usar solos, en combinación con trifluoroetoxi, o en combinación unos con otros. En un aspecto, ejemplos de grupos funcionales alcóxido fluorados especialmente útiles que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, 2,2,3,3,3-pentafluoropropiloxi ($OCH_2CF_2CF_3$), 2,2,2,2'2'2'-hexafluoroisopropiloxi (OCH (CF_3) 2), 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutiloxi ($OCH_2CF_2CF_2CF_3$), 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctiloxi ($OCH_2(CF_2)_7CF_3$), 2,2,3,3,-tetrafluoropropiloxi ($OCH_2CF_2CHF_2$), 2,2,3,3,4,4-hexafluorobutiloxi ($OCH_2CF_2CF_2CHF_2$), 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-dodecafluorooctiloxi (OCH_2 $(CF_2)_7CHF_2$), y similares, incluyendo combinaciones de los mismos.

Además, en algunas realizaciones, 1% o menos de los grupos R^1 a R^6 pueden ser grupos alquenoxi, una característica que puede ayudar en entrecruzamiento para proveer un polímero fosfaceno más elastomérico. En este aspecto, los grupos alquenoxi incluyen OCH_2CH $=CH_2$, $OCH_2CH_2CH=$ CH_2, grupos alilfenoxi, y similares, incluyendo combinaciones de los mismos. También en la fórmula (I) ilustrada aquí, los residuos R^1 a R^6 son cada uno independientemente variables y por lo tanto pueden ser el mismo o diferente.

Por lo que indica que n puede ser tan grande como ∞ en la fórmula I, se pretende especificar los valores de n que abarcan los polímeros de polifosfaceno que pueden tener un peso molecular promedio de hasta aproximadamente 75 millones de Daltons. Por ejemplo, en un aspecto, n puede variar de al menos aproximadamente 40 a aproximadamente 100,000. En otro aspecto, por lo que indica que n puede ser tan grande como ∞ en la fórmula I, se pretende especificar valores de n de aproximadamente 4,000 a aproximadamente 50,000, más preferiblemente, n es de aproximadamente 7,000 a aproximadamente 40,000 y lo más preferiblemente n es aproximadamente 13,000 a aproximadamente 30,000.

En otro aspecto de esta invención, el polímero usado para preparar los polímeros divulgados aquí tienen un peso molecular con base en la fórmula anterior, que puede ser un peso molecular de al menos aproximadamente 70,000 g/mol, más preferiblemente al menos aproximadamente 1,000,000 g/mol , y todavía más preferiblemente un peso molecular de al menos aproximadamente $3x10^6$ g/mol a aproximadamente $20x10^6$ gmol. Los más preferidos son polímeros que tienen pesos moleculares de al menos aproximadamente 10,000,000 g/mol.

En un aspecto adicional de la fórmula (1) de polifosfaceno ilustrado aquí, n es 2 a ∞, y R^1 a R^6 son grupos que se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, tioalquilo, tioarilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, haloariloxi, alquiltiolato, ariltiolato. alquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, o una combinación de los mismos, o heteroarilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, o una combinación de los mismos. En este aspecto de la fórmula (I), los grupos laterales colgantes o unidades estructurales (también denominados "residuos") R^1 a R^6 son cada uno independientemente variables y por lo tanto pueden ser el mismo o diferente. Además, R^1 a R^6 puede ser sustituido o no sustituido. Los grupos alquilo o unidades estructurales dentro del alcoxi, alquilsulfonilo, dialquilamino, y otros grupos que contienen alquilo pueden ser, por ejemplo, grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, típicamente de 1 a 12 átomos de carbono, siendo posible para los grupos alquilo a ser sustituidos adicionalmente, por ejemplo, por al menos un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor u otro grupo funcional, tal como los indicados para los grupos R^1 a R^6 anteriores. Al especificar grupos alquilo tales como propilo o butilo, se pretende que abarquen cualquier isómero del grupo alquilo particular.

En un aspecto, ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi, y similares, que también pueden ser sustituidos adicionalmente. Por ejemplo, el grupo alcoxi puede ser sustituido por al menos un átomo de flúor, con 2,2,2-trifluoroetoxi que constituye un grupo alcoxi útil. En otro aspecto, uno o más de los grupos alcoxi contienen al menos un átomo de flúor. Además, el grupo alcoxi puede contener al menos dos átomos de flúor o el grupo alcoxi puede contener tres átomos de flúor. Por ejemplo, el polifosfaceno que se combina con la silicona puede ser poli[bis(2,2,2-trifluoroetoxi) fosfaceno]. Los grupos alcoxi del polímero también pueden ser combinaciones de las realizaciones mencionadas anteriormente en donde uno o más átomos de flúor están presentes en el polifosfaceno en combinación con otros grupos o átomos.

Ejemplos de sustituyentes de alquilsulfonilo incluyen grupos metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y butilsulfonilo. Ejemplos de los sustituyentes dialquilamino incluyen, pero no se limitan a grupos dimetil-, dietil-, dipropil y dibutilamino. Otra vez, por grupos alquilo que especifican tales como propilo o butilo, se pretende que abarquen cualquier isómero del grupo alquilo particular,

grupos ariloxi de ejemplo incluyen, por ejemplo, compuestos que tienen uno o más sistemas de anillo aromático que tiene al menos un átomo de oxígeno, átomo de no oxigenado, y/o anillos que tienen sustituyentes alcoxi, siendo posible para el grupo arilo que sea sustituido por ejemplo por al menos un sustituyente alquilo o alcoxi definido anteriormente. Ejemplos de grupos ariloxi incluyen grupos fenoxi y naftilo, y derivados de los mismos incluyendo, por ejemplo, grupos fenoxi y naftilo sustituidos.

El grupo heterocicloalquilo puede ser, por ejemplo, un sistema de anillo que contiene de 3 a 10 átomos, al menos un átomo del anillo que es un átomo de nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, o cualquier combinación de estos heteroátomos. El grupo heterocicloalquilo puede ser sustituido, por ejemplo, por al menos un sustituyente alquilo o alcoxi como se ha definido anteriormente. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen grupos piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, y morfolinilo, y análogos sustituidos de los mismos.

El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un compuesto que tiene uno o más sistemas de anillos aromáticos, al menos un átomo del anillo que es un nitrógeno, un oxígeno, un azufre, un fósforo, o cualquier combinación de estos heteroátomos. El grupo heteroarilo puede ser sustituido por ejemplo por al menos un sustituyente alquilo o alcoxi definido anteriormente. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen grupos imidazolilo, tiofeno, furano, oxazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridina, isoquinolina, y quinolinilo, y derivados de los mismos, tales como grupos sustituidos.

El diámetro de una partícula formada de acuerdo con la invención variará dependiendo de la aplicación final en la que la partícula sea utilizada. El diámetro de tales partículas es preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5,000 µm, siendo el más preferido con un diámetro de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 µm. Otros tamaños preferidos incluyen diámetros de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 µm, aproximadamente 1 a aproximadamente 200 µm y mayor que aproximadamente 500 µm. En los métodos que utilizan la partícula en el que se prefiere más de una partícula, no es necesario que todas las partículas sean del mismo diámetro o forma. En un aspecto, las partículas poliméricas son sustancialmente uniformes en tamaño, lo que significa que el tamaño de las partículas puede ser determinado por el proceso por el que se preparan y se aíslan, y se caracterizan por una distribución de tamaño estrecha. Por sustancialmente uniformes en tamaño, se pretende generalmente reflejar que el tamaño de partícula de acuerdo con la especificación de diseño puede variar de menos de o igual a aproximadamente ±5%, menos de o igual a aproximadamente ±10%, menos de o igual a aproximadamente ±15%, menos de o igual a aproximadamente ±20%, menos de o igual a aproximadamente ±25%, menos de o igual a aproximadamente ±30%, o menos de o igual a aproximadamente ±35% de la especificación del diseño. En un aspecto, por ejemplo, distribuciones de tamaño de las partículas descritas aquí pueden ser más estrecha a medida que la especificación de diseño de la partícula que se va a fabricar se hace más grande. Por ejemplo, las partículas de entre aproximadamente 700 µm y aproximadamente 1,000 µm pueden variar de menos de o igual a solo aproximadamente ±3 a 5% a partir de la especificación de diseño, mientras que las partículas de entre aproximadamente 40 µm y aproximadamente 100 µm pueden variar de menos de o igual a aproximadamente ±20-25% a partir de la especificación de diseño.

Las partículas también pueden incluir otros compuestos que funcionan para potenciar, alterar o de otra manera modificar el comportamiento del polímero o partícula, ya sea durante su preparación o en su uso terapéutico y/o de diagnóstico. Por ejemplo, los agentes activos tales como péptidos, proteínas, hormonas, carbohidratos, polisacáridos, ácidos nucleicos, lípidos, vitaminas, esteroides y fármacos orgánicos o inorgánicos se pueden incorporar en la partícula. Excipientes tales como dextrano, otros azúcares, polietilenglicol, glucosa, y diversas sales, incluyendo, por ejemplo, glutamato de quitosano, se pueden incluir en la partícula.

Adicionalmente, si se desea, los polímeros diferentes de los poli[bis(trifluoroetoxi) fosfaceno] y/o su derivado se pueden incluir con en la partícula. Ejemplos de polímeros pueden incluir poli(ácido láctico), poli (ácido láctico-co-glicólico), poli(caprolactona), policarbonatos, poliamidas, polianhídridos, ácidos poliamino, poliortoésteres, poliacetales, policianoacrilato, y poliuretanos. Otros copolímeros incluyen poliacrilatos, co-polímeros de etilen-vinil acetato, acetatos de celulosa sustituidos con acilo y derivados de los mismos, poliuretanos degradables o no degradables, poliestirenos, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilo, poli (vinil imidazol), poliolefinas clorosulfonadas, y óxido de polietileno. Ejemplos de poliacrilatos incluyen ácido acrílico, acrilato de butilo, acrilato de etilhexilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilonitrilo, metacrilato de metilo, TMPTA (triacrilato de trimetilolpropano), y similares. Se pueden incorporar los compuestos seleccionados mediante cualquier medio conocido en la técnica, que incluye difundir, insertar o atrapar los compuestos adicionales en la matriz de una partícula ya formada o añadiendo el compuesto adicional al fundido de polímero o a un solvente de polímero en la preparación de la partícula tal como se describe aquí.

La partícula cargada o descargada puede estar recubierta con una capa o capas de polímero adicional, incluyendo polímeros tales como los mencionados anteriormente. PTFEP o sus derivados se utilizan para formar un recubrimiento sobre una partícula formada de polímeros o copolímeros que se utilizan para formar partículas como se describe aquí. PTFEP se aplica como un recubrimiento sobre una micropartícula(s) formada de un polímero de base de acrílico anímico como se expone en más detalle a continuación.

Los recubrimientos son beneficiosos, por ejemplo, si las partículas se deben usar en una liberación sostenida, administrado por vía oral, la formulación de suministro de fármacos (recubrimiento entérico) o si las partículas se van a cargar con un agente de contraste potencialmente tóxico (recubrimiento no biodegradable).

Las microesferas se pueden preparar mediante cualquier medio conocido en la técnica que sea adecuado para la preparación de partículas que contienen poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]. En un procedimiento de acuerdo con una realización aquí una "solución de polímero" se prepara mezclando uno o más solventes de polímero y el PTFE y/o un derivado del mismo hasta que se disuelva el polímero,

Solventes adecuados para uso en la preparación de la solución de polímero incluyen cualquiera en la que el polímero de PTFEP y/o sus derivados sean solubles. Ejemplos de solventes incluyen, sin limitación, etil-, propil-, butil-, pentil, octilacetato, acetona, metil etil cetona, metilpropil cetona metilisobutilcetona, tetrahidrofurano, ciclohexanona, dimetilacetamida, acetonitrilo, dimetil éter, hexafluorobenceno o combinaciones de los mismos.

La solución de polímero contiene el PTFEP y/o su polímero derivado en una concentración de aproximadamente 1% en peso de polímero a 20% en peso de polímero, preferiblemente de aproximadamente 5% a 10% en peso de polímero. Otros polímeros, como se discutió anteriormente, pueden estar presentes en la solución, o se puede agregar al recipiente en forma de un segundo polvo de solución u otra forma, si se desea incluir tales polímeros en la partícula final.

En la realización del procedimiento, la solución de polímero se dispensa después, preferiblemente en forma de gotas o un aerosol, en un recipiente que contiene un no solvente. Por "no solvente" se quiere decir cualquiera de los solventes orgánicos o inorgánicos que no disuelven sustancialmente el polímero de PTFEP y que tienen un punto de fusión que es inferior en relación con el punto de fusión del solvente en el que se disuelve el polímero ("solvente de polímero"), de tal manera que el no solvente se descongele antes de que el solvente se descongele en el curso de la etapa de incubación. Preferiblemente, esta diferencia entre el punto de fusión del no solvente y el solvente de polímero es de aproximadamente 10ºC, más preferiblemente de aproximadamente 15ºC, y lo más preferiblemente, mayor que aproximadamente 20ºC. Bajo ciertas condiciones, se ha encontrado que la integridad estructural de la partícula resultante puede ser potenciada si la diferencia de los puntos de fusión del solvente del polímero y de la sustancia no solvente es mayor que 15ºC. Sin embargo, es suficiente que el punto del no solvente sea más que ligeramente inferior al del solvente de polímero.

La combinación de no solvente/ solvente de polímero se incuba durante aproximadamente 1 a 5 días o hasta que el solvente de polímero se ha eliminado por completo de las partículas. Aunque no se desea estar ligado por la teoría, se planteó la hipótesis de que, durante la incubación, las funciones no solventes para extraer el solvente de polímero de las gotitas microscópicas de solución de polímero de las partículas de tal manera que el polímero esté al menos gelificado. A medida que pasa el periodo de incubación, las gotitas se encogerán y el solvente es extraído adicionalmente, llevando a una capa polimérica exterior endurecida que contiene un núcleo de polímero gelificado y, finalmente, después de completar la incubación, una eliminación completa del solvente residual. Para asegurarse de que las gotitas poliméricas retienen una forma sustancialmente esférica durante el período de incubación, se mantienen en un estado congelado o sustancialmente gelificado durante la mayor parte sino de todo el período de

incubación. Por lo tanto, la temperatura del no solvente puede permanecer por debajo del punto de fusión del solvente durante el proceso de crioextracción.

Como se muestra en la Figura 1, en el recipiente marcado (a), las gotitas de solución de polímero se muestran siendo dispensadas ya sea con una jeringa u otro dispositivo a una rata controlada sobre una capa superior de nitrógeno líquido. La capa de nitrógeno está situada sobre una capa inferior que consiste del no solvente seleccionado, que eventualmente servirá para extraer el solvente de las gotitas de solución de polímero congelado. La capa de no solvente se ha congelado previamente con nitrógeno líquido antes de la dispensación de la solución de polímero. El recipiente marcado con (b) muestra el inicio de la condensación del no solvente congelado, en el que se hundirán las gotitas poliméricas congelados. El recipiente marcado con (c) muestra el procedimiento de crioextracción después de aproximadamente tres días de incubación en donde las gotitas de solución de polímero, incubadas en el no solvente, se han agotado de una cantidad sustancial de solvente. El resultado es una partícula polimérica gelificada en forma de una perla que tiene una capa exterior endurecida. Como puede verse por la representación, la altura del no solvente dentro del recipiente se reduce ligeramente debido a una cierta evaporación de la sustancia no solvente. El tamaño de las perlas se encogerá de forma sustancial durante este proceso dependiendo de la concentración inicial del polímero en la solución de polímero.

En una realización de un método de preparación de una partícula que contiene PTFEP de acuerdo con la invención, tales partículas se pueden formar usando cualquier forma conocida o a desarrollar en la técnica. Dos métodos preferidos de ejemplo que logran esto incluyen en donde (i) el residente no solvente en el recipiente en la realización del método descrito anteriormente se enfría hasta cerca de su punto de congelación o a su punto de congelación antes de la adición de la solución de polímero de tal manera que las gotitas de polímero se congelen al entrar en contacto con el no solvente preenfriado; o (ii) las gotitas de polímero se congelan poniéndolas en contacto con un gas licuado, tal como nitrógeno, que se coloca sobre un lecho de no solvente precongelado (véase, Figura 2). En el método (ii), después de que se evapora el nitrógeno, el no solvente se descongela lentamente y las microesferas en su estado congelado se hundirán en el líquido, no solvente frío donde se llevará a cabo el proceso de extracción (eliminación del solvente de polímero).

Al modificar este proceso general, se pueden preparar partículas que son huecas o sustancialmente huecas o porosas. Por ejemplo, si la eliminación del solvente de las perlas se lleva a cabo de forma rápida, por ejemplo, mediante la aplicación de un vacío durante la etapa final de la incubación, dará como resultado perlas porosas.

Las partículas de la invención se pueden preparar en cualquier tamaño deseado, Las "microesferas" se pueden obtener mediante la nebulización de la solución de polímero en un aerosol de polímero usando boquillas o bien neumáticas o ultrasónicas, tales como, por ejemplo, un Sonotek 8700-60ms o una boquilla ultrasónica Lechler US50, cada una disponible de Sono [.tek] Corporation, Milton, Nueva York, EE.UU. y Lechler GmbH, Metzingen, Alemania. Las partículas más grandes se pueden obtener dispensando las gotitas en la solución no solvente usando una jeringa u otro dispositivo de formación de gotas. Además, como será conocido por una persona experta en la técnica, el tamaño de la partícula también puede ser alterada o modificada por un incremento o disminución de la concentración inicial del polímero en la solución de polímero, tal como una mayor concentración dará lugar a un incremento del diámetro de la esfera.

Las partículas descritas aquí incluyen un estándar y/o un núcleo preferido basado en un polímero o copolímero acrílico con una capa de PTFEP. Tales partículas pueden proveer una forma esférica preferida y gravedad específica mejorada para su uso en una suspensión de los medios de contraste para embolización. Los polímeros a base de polímero acrílico con la capa de PTFEP descritos aquí proveen una forma sustancialmente esférica, flexibilidad mecánica y la compresibilidad, propiedades específicas de gravedad mejorada. Los polímeros de núcleo se pueden formar usando cualquier técnica aceptable conocida en el arte, tal como el descrito en B. Thanoo et al., "Preparation of Hydrogel Beads from Crosslinked Poly(Methyl Methacrylate) Microspheres by Alkaline Hydrolysis," J. Appl. P. Sci., Vol. 38, 1153-1161 (1990). Tales polímeros de base acrílica se forman preferiblemente mediante la polimerización de precursores sin hidrolizar, incluyendo metil acrilato (MA), metil metacrilato (MMA), etil metacrilato (EMA), hexametil (HMMA) o hidroxietil metacrilato (HEMA), y derivados, variantes o copolímeros de tales derivados de ácido acrílico. El más preferido es MMA. El polímero está presente en el núcleo en una forma hidratada o parcialmente hidratada (hidrogel). Tales polímeros son preferiblemente entrecruzados con el fin de proveer propiedades y estructura de hidrogel adecuados, tales como no biodegradabilidad potenciada, y para ayudar a retener la estabilidad mecánica de la estructura del polímero al resistir la disolución por el agua.

Preferiblemente, los prepolímeros de núcleo se forman por polimerización en dispersión que puede ser del tipo de polimerización en suspensión o emulsión. Los resultados de la polimerización en emulsión en partículas de núcleo sustancialmente esféricas de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 10 micrones. La polimerización en suspensión dará como resultado partículas similares pero de mayor tamaño de aproximadamente 50 a aproximadamente 1200 micrones.

La polimerización en suspensión puede iniciarse con un iniciador térmico, que puede ser solubilizado en la fase acuosa o, más preferiblemente, en la de monómero. Los iniciadores adecuados para uso en la composición de la fase de monómero incluyen peróxido de benzoílo, peróxido de lauroílo u otros iniciadores a base de peróxido similares

conocidos o a ser desarrollado en la técnica, siendo el iniciador más preferido el peróxido de lauroílo. El iniciador está presente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 por ciento en peso con base en el peso del monómero, más preferiblemente de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 1 por ciento en peso con base en el peso del monómero. Como se señaló anteriormente, se prefiere un comonómero de entrecruzamiento para uso en la formación del polímero hidratado. Comonómeros de entrecruzamiento adecuados para uso con el monómero de principio de base acrílica utilizado en la preparación de un núcleo de partículas polimerizada, incluyen diversos materiales a base de glicol tales como dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), dimetacrilato de dietilenglicol (DEGDMA) o lo más preferiblemente, dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA). También se puede proveer un agente de transferencia de cadena, si se desea. Cualquier agente de transferencia de cadena de polimerización MA adecuado puede ser utilizado. En la realización preferida aquí, se puede usar dodecilmercaptano como un agente de transferencia de cadena en cantidades aceptables para la reacción de polimerización particular.

La composición de la fase acuosa incluye, preferiblemente, un surfactante/dispersante, así como un agente complejante, y es necesario un regulador opcional. Los surfactantes/dispersantes deben ser compatibles con los monómeros utilizados aquí, incluyendo Cyanamer® 370M, ácido poliacrílico y surfactantes de alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizados, tales como 4/88, 26/88, 40/88. Un dispersante debe estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 por ciento en peso con base en la cantidad de agua en la dispersión, más preferiblemente de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 1 por ciento en peso con base en la cantidad de agua en la dispersión. Puede utilizarse una solución reguladora opcional, si es necesario, para mantener el pH adecuado. Una solución reguladora preferida incluye fosfatos de sodio (Na_2HPO_4/NaH_2PO_4). Un agente complejante adecuado es el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), que se puede agregar a la fase acuosa en una concentración de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 40 ppm de EDTA, y más preferiblemente aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30 ppm. Se prefiere que en la composición de la fase acuosa, la relación de monómero a agua es de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:6.

La polimerización debe tener lugar a aproximadamente condiciones ambientales, preferiblemente de más de 60ºC a aproximadamente 80ºC con un tiempo de gelificación de aproximadamente una a dos horas. La agitación a ratas de 100 a 500 rpm se prefiere para la formación de partículas de núcleo, con menores ratas que se aplican a las partículas del núcleo de mayor tamaño y mayores ratas aplicables a las partículas del núcleo de menor tamaño.

Una vez que se forman partículas de núcleo de PMMA, tales como micropartículas, se someten preferiblemente a las condiciones de hidrólisis típicas de aquellos en la técnica, incluyendo el uso de aproximadamente 1-10 de exceso molar de hidróxido de potasio por mol de PMMA. Tal hidróxido de potasio se provee en una concentración de hidróxido de aproximadamente 1-15% de hidróxido de potasio en etilen glicol. La solución se calienta entonces preferiblemente a temperaturas de aproximadamente 150-185ºC durante varias horas. Alternativamente, para minimizar las cantidades de reactivos y el coste, se prefiere que menores cantidades de hidróxido de potasio se utilicen las cuales son menos de aproximadamente 5 de exceso molar de hidróxido de potasio por mol de PMMA, más preferiblemente de aproximadamente 3 de exceso molar o menos. Para tales reacciones hidrolíticas, también se utiliza preferiblemente una concentración de aproximadamente 10-15% de hidróxido de potasio en etilenglicol, y más preferiblemente de aproximadamente 14% a aproximadamente 15%. Se entenderá por un experto en la técnica, que las condiciones de calentamiento a temperaturas más altas se pueden usar para disminuir los tiempos de reacción generales. Los tiempos de reacción pueden variar dependiendo del diámetro total de las partículas de núcleo resultantes. Por ejemplo, las siguientes condiciones son capaces de proveer partículas que tienen aproximadamente 35% de compresibilidad y la estabilidad deseada: para diámetros de aproximadamente 200-300 µm, la solución debe calentarse durante aproximadamente 7.5 a aproximadamente 8.5 horas, para diámetros de aproximadamente 300-355 µm, aproximadamente 9.5 a aproximadamente 10.5 horas; para diámetros de aproximadamente 355-400 µm, aproximadamente 11.5 a aproximadamente 12.5 horas; y para aproximadamente 400 a 455 µm, aproximadamente 13.5 a aproximadamente 14.5 horas, etc. El tamaño de partícula del núcleo se puede ajustar utilizando variaciones en el proceso de polimerización, por ejemplo, mediante la variación de la velocidad de agitación y la relación del monómero a la fase acuosa. Además, los tamaños más pequeños pueden lograrse mediante el incremento de la relación de surfactante/dispersante.

Después de la hidrólisis, las partículas de núcleo se separan de la mezcla de reacción y su pH se puede ajustar a cualquier rango, según sea adecuado para etapas de procesamiento adicionales o usos previstos. El pH del núcleo de la partícula puede ajustarse desde aproximadamente 1.0 a aproximadamente 9.4, preferiblemente de aproximadamente 7.4 si se destinan a una aplicación fisiológica. Dado que el tamaño, la relación de hinchamiento y la elasticidad del material del núcleo de hidrogel son dependientes de valor pH, los valores de pH más bajos pueden ser utilizados para tener efectos beneficiosos durante el secado para evitar la aglomeración de partículas y/o daño estructural. Las partículas del núcleo se tamizan preferiblemente en diferentes fracciones de tamaño de acuerdo con el uso previsto. El secado de las partículas se produce preferiblemente utilizando cualquier proceso de secado estándar, incluyendo el uso de un horno a una temperatura de aproximadamente 40° -80ºC durante varias horas hasta aproximadamente un día.

Para proveer propiedades deseadas de superficie a las partículas de núcleo de hidrogel hidrofílico, con el fin de proveer adhesión para la recepción de un recubrimiento de PTFEP, la superficie del hidrogel puede ser sometida a tratamiento con cualquier surfactante iónico o no iónico adecuado, tal como sales de tetraalquilamonio, polialcoholes y materiales

similares. Un cambio más permanente en propiedades de adhesión se produce por la representación de la superficie de las partículas de núcleo hidrófobas por reacción de sus grupos de ácido polimetacrílico con un reactivo adecuado. Reactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes hidrófobos, amidas y derivados de ácido carboxílico, más preferiblemente incluyen alcoholes halogenados tales como trifluoroetanol. Tal tratamiento de la superficie también evita la deslaminación del recubrimiento del núcleo una vez que se aplica el recubrimiento. Tratamientos de superficie preferidos pueden incluir, sin limitación, un tratamiento inicial con cloruro de tionilo seguido de reacción con trifluoroetanol. Alternativamente, la superficie puede ser tratada mediante la suspensión de las partículas de núcleo en una mezcla de ácido sulfúrico y un alcohol hidrófobo, tal como trifluoroetanol. Tales tratamientos se prefieren si las partículas de núcleo se van a recubrir en cuanto minimicen cualquier deslaminación de un recubrimiento.

Alternativamente, y más preferiblemente, las partículas de núcleo de PMA se pueden recubrir con una capa superficial de y/o infundida con sulfato de bario. El sulfato de bario es radiopaco y ayuda en la visualización de las partículas acabadas cuando está en uso. También provee propiedades potenciadas de fluidización a las partículas de tal manera que reduce la aglomeración especialmente durante el secado y permite el recubrimiento en lecho fluido de las partículas de núcleo de PMA con un recubrimiento exterior de PTFEP, proveyendo de ese modo una adhesión mejorada entre un núcleo externo PTFEP y partículas de un núcleo de acrilato polimérico. Al permitir la fluidización incluso cuando las partículas de núcleo están hinchadas, el sulfato de bario también mejora las propiedades generales de recubrimiento y de adhesión. Al permitir el recubrimiento de las partículas del núcleo, incluso en un estado hinchado con PTFEP, el sulfato de bario también reduce la tendencia potencial de la capa de PTFEP a agrietarse o romperse, en comparación con el recubrimiento de las partículas de núcleo en un estado seco y, posteriormente, la exposición de las partículas a una suspensión en la que las partículas del núcleo se hinchan y ejercen fuerza sobre la capa de PTFEP. Un recubrimiento de sulfato de bario en las partículas de núcleo se aplica preferiblemente mediante adhesión del sulfato de bario en la forma de un recubrimiento opaco sobre la superficie de hidrogel de las perlas de PMA. El sulfato de bario puede ayudar además en la reducción de los efectos electrostáticos que limitan el tamaño de las partículas. Al permitir absorción de humedad adicional, el sulfato de bario tiende a contrarrestar los efectos electrostáticos.

Cristales de sulfato de bario que se adhieren solamente de manera precaria a las partículas de núcleo de PMA pueden ser covalentemente entrecruzadas o injertadas químicamente a la superficie de la partícula de núcleo por recubrimiento por aspersión de una cantidad suficiente de un promotor de la adhesión de aminosilano sobre la partícula de núcleo de PMA. Esto ayudará a reducir efectivamente la materia de partículas de sulfato de bario en solución después de la hidratación de las partículas del núcleo. Partículas del núcleo de ejemplo incluyen 3-aminopropil-trimetoxisilano y promotores similares de adhesión a base de silano.

Para mejorar la visualización de las micropartículas hechas como se ha señalado aquí se incluye la absorción de un colorante orgánico soluble en agua dentro de las partículas del núcleo de hidrogel. Colorantes de ejemplo son preferentemente aquellos colorantes aprobados por la FDA para uso humano y que son conocidos o que son desarrollados para un uso seguro, no tóxico en el cuerpo y que son capaces de proveer contraste aceptable. Los colorantes orgánicos pueden incluir colorantes tales como D & C Violeta No. 2 y otros aprobados preferiblemente para usos de dispositivos médicos, tales como para lentes de contacto y suturas reabsorbibles. Mientras que el sulfato de bario opera como un agente de relleno inorgánico y pigmento finamente disperso que hace que las partículas sean visibles por difracción de la luz debido al tamaño de cristal pequeño, los colorantes cuando se impregnan en las partículas absorben la parte complementaria del espectro de color visible.

Las micropartículas hechas de acuerdo con el proceso anterior para formar un polímero de hidrogel del núcleo son entonces recubiertas con PTFEP y/o sus derivados. Cualquier proceso de recubrimiento adecuado puede ser utilizado, incluyendo lecho fluidizado de solvente y/o técnicas de aspersión. Sin embargo, se pueden conseguir resultados preferidos usando técnicas de lecho fluidizado en el que las partículas de núcleo pasan a través de una corriente de aire y se recubren a través de aspersión mientras que giran dentro de la corriente de aire. El polímero de PTFE o derivado se provee en solución diluida para la aspersión para evitar la obstrucción de la boquilla.

Ejemplos de solventes para uso en tales soluciones incluyen acetato de etilo, acetona, hexafluorobenceno, metil etil cetona y solventes similares y mezclas y combinaciones de los mismos, el más preferido es acetato de etilo solo o en combinación con acetato de isoamilo. Las concentraciones típicas preferidas incluyen aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.3 por ciento en peso de PTFEP o su derivado en solución, más preferiblemente aproximadamente 0.02 a 0.2 por ciento en peso de PTFEP, y lo más preferiblemente aproximadamente 0.075 a aproximadamente 0.2 por ciento en peso. Debe entenderse en base a esta divulgación que el tipo de núcleo de hidrogel puede ser variada al igual que la técnica para el recubrimiento de una partícula de núcleo, sin embargo, se prefiere que un núcleo que es útil en las técnicas de tratamiento y las aplicaciones descritas aquí esté formado y subsecuentemente recubierto con PTFEP y/o sus derivados como se describe aquí.

Como se discutió previamente, las partículas se pueden usar en diversas aplicaciones médicas y terapéuticas, tales como la embolización, el suministro de fármacos, formación de imágenes (de ultrasonido) y como partículas trazadoras. Por ejemplo, en una realización, la invención incluye partículas para uso en un método de reducir al mínimo el flujo de sangre a un tejido específico en un mamífero. Este proceso, conocido comúnmente como embolización, incluye la oclusión o la obstrucción de al menos una parte de un vaso, o de todo el vaso, con una o más de las

partículas de la invención. Tal procedimiento es particularmente útil en el tratamiento de enfermedades y patologías que involucran tejidos vascularizados indeseables, por ejemplo, tejido tumoral o trastornos que involucran la proliferación incontrolada de ciertas células, tales como endometriosis. En tales procedimientos, las partículas se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente, y pueden ser insertadas en el vaso sanguíneo por cualquier práctica médica conocida invasiva o no invasiva o a ser desarrollada en la técnica, tales como a través de un catéter, una jeringa, o una incisión quirúrgica. La embolización puede llevarse a cabo de tal manera que solamente una parte del vaso sanguíneo se ocluye, o puede ser ocluido todo el vaso. En el método, si se desea, se pueden usar partículas que se han cargado con un agente activo tal como un agente citostático, un agente antiinflamatorio, un agente activo antimitogénico o de proliferación celular, una hormona, o cualquier otro agente activo deseable, como se describe aquí. Las partículas de embolización de acuerdo con la presente invención son capaces de demostrar una visibilidad óptica mejorada, radioopacidad adicional, y una densidad específica óptima de aproximadamente 1.17 g/cm^3. Las partículas de embolización en esta invención se pueden utilizar con diferentes colorantes como marcadores como se indicó anteriormente para los tamaños de partículas, productos farmacéuticos embebidos para el suministro localizado de fármacos y características de elución controlada de fármacos.

Para uso en terapia de embolización, la densidad de partícula se toma preferiblemente en consideración para asegurar propiedades beneficiosas para el suministro de partículas. La posible obstrucción de un sistema de suministro basado en catéter se puede producir si se utiliza un medio de suministro no coincidente en densidad. Además, es deseable incluir una cierta cantidad mínima de agente de contraste en el medio de suministro para lograr niveles suficientes de contraste fluoroscópico durante la cirugía. Actualmente, la densidad de hidrogel de polimetacrilato está entre 1.05 g/c m^3 y 1.10 g/c m^3 en función del contenido de agua de equilibrio. Los medios más comunes de agente de contraste yodados no iónicos con 300 mg de yodo por ml tienen densidades de 1,32-1,34 g/c m^3. Como se usa aquí, "flotabilidad" se refiere a la capacidad de las partículas para que sustancialmente floten libres en solución que se produce cuando la densidad de la partícula es sustancialmente la misma que el medio en el que están suspendidas. Las partículas recubiertas formadas de acuerdo con la presente invención como se describe aquí puede llegar a la flotabilidad cuando hay aproximadamente 30% de agente de contraste en el medio de suministro, sin embargo, tales niveles se pueden ajustar para tal uso preferido de acuerdo con técnicas descritas aquí.

Un método para incrementar la densidad de las partículas es mediante el uso de agua pesada u óxido de deuterio (D_2O). Cuando el agua pesada se utiliza para hinchar las partículas, el D_2O desplaza al H_2O, lo que incrementa el peso de las partículas para mejores niveles de dispersión y de flotabilidad. Típicamente esto lleva a la posibilidad de adicionar cantidades mayores de agente de contraste de al menos aproximadamente 5% utilizando tal técnica. Sin embargo, algún efecto equilibrante puede ocurrir con el tiempo cuando las partículas se ponen en contacto con una solución acuosa de agente de contraste. Así, se prefiere que cuando se usa D_2O para este propósito, ya sea que los tiempos de suspensión se mantengan a un mínimo o, más preferiblemente, que el agente de contraste sea provisto en una solución que también utiliza D_2O.

Alternativamente, las partículas de pH 1 pueden ser neutralizadas con hidróxido de cesio y/o las partículas neutralizadas finales pueden ser equilibradas con cloruro de cesio. Tales compuestos difunden cesio en las partículas, de tal manera que se forme ya sea la sal de cesio de ácido polimetacrílico o se difunda ácido poli metacrílico y por lo tanto enriquecido con cloruro de cesio.

El cesio incrementa la densidad de las partículas, incrementando de este modo la posibilidad de adicionar cantidades mayores de agente de contraste. Los niveles típicos de flotabilidad se pueden ajustar usando la técnica de cesio de tal manera que se puede agregar aproximadamente 45 a aproximadamente 50% de agente de contraste al medio de suministro como se desea para la embolización. Las sales de cesio no son tóxicas y hacen las partículas visibles utilizando fluoroscopía. El peso atómico del cesio de 132.9 g/mol es ligeramente mayor que la de yodo que provee efectos beneficiosos incluyendo incremento de la densidad global y el potenciamiento de la visibilidad de contraste de rayos X, incluso sin un agente de contraste. Para ciertos tratamientos contra el cáncer donde se desea un isótopo radioactivo de cesio, tal agente activo se puede utilizar como una fuente alternativa de cesio haciendo las partículas flotantes en una solución embólica así como que es capaz de ser utilizado como una fuente de tratamiento activo.

Las técnicas mencionadas anteriormente para mejorar la densidad de las partículas, tales como micropartículas para la embolización u otras aplicaciones en las que la densidad y/o flotabilidad en solución son propiedades aplicables que se pueden aplicar a las partículas preferidas descritas aquí y/o se pueden aplicar para otras partículas similares. Se debe entender que la divulgación no se limita al tratamiento con cesio y/o con D_2O de las partículas preferidas aquí y que tales técnicas pueden tener implicaciones más amplias en otras partículas tales como otros hidrogeles de base acrílica y otras partículas poliméricas.

Como se señaló anteriormente, el sulfato de bario se puede utilizar entre las partículas de núcleo y el recubrimiento de PTFE preferido o introducido en el interior de las partículas de núcleo utilizando cualquier técnica conocida o a desarrollar en el arte. También, los colorantes orgánicos se pueden incluir de manera similar en el núcleo de las partículas. Estos materiales, en particular el sulfato de bario, también contribuyen a un incremento en densidad, así como proveen radioopacidad. Además de un incremento general de la densidad como provisto por los compuestos anteriormente indicados D_2O o cesio, el sulfato de bario permite este beneficio incluso después de la hidratación

sustancial y/o total, permitiendo que las partículas en suspensión permanezcan isotónicas. Así, un recubrimiento de polvo de sulfato de bario puede proveer un precipitado inerte que no tiene efecto en la osmolaridad fisiológica.

Se debe entender, sobre la base de esta divulgación, que los diversos aditivos de flotabilidad mencionados anteriormente se pueden utilizar independientemente o en combinación para proveer los efectos más beneficiosos para una combinación de partículas de núcleo y el recubrimiento dado.

La invención también incluye partículas para su uso en métodos para suministrar un agente activo a un área localizada en el cuerpo de un mamífero. El método incluye poner en contacto el área localizada con al menos una de las partículas de la invención como se describe anteriormente, de tal manera que una cantidad efectiva del agente activo se libera de forma local al área. Las enfermedades o patologías que se pueden tratar por este método incluyen cualquier en donde la aplicación localizada o tópica del agente activo alcanza algún beneficio en contraste a la absorción sistémica del fármaco. Agentes activos adecuados incluyen NSAIDS, esteroides, hormonas, ácidos nucleicos, agentes utilizados en el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, tales como, úlceras, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y el síndrome del intestino irritable. Otros agentes activos pueden incluir tacrolimus, sirolimus, paclitaxel, cis/carboplatino, agentes antineoplásicos, doxorubicina y/o agentes de bloqueo de receptores, por ejemplo, bloqueadores de integrina avβ3, que inhiben la unión celular.

Si la partícula formulada para el suministro de un agente activo a un área localizada es aproximadamente 1 a aproximadamente 1,000 µm en diámetro, las microesferas cargadas con fármaco se pueden aplicar a áreas localizadas dentro del cuerpo de un mamífero usando jeringas y/o catéteres como un dispositivo de suministro, sin causar oclusiones inadvertidas. Por ejemplo, utilizando un agente de contraste, un catéter puede ser insertado en la arteria de la ingle y su movimiento monitorizado hasta que se haya llegado al área donde se desea la administración localizada. Una dispersión de las partículas en un medio de inyección adecuado se puede inyectar a través del catéter, lo que garantiza solamente que un área específica del cuerpo será sometido a tratamiento con perlas cargadas de fármaco (partículas), Tal como se comprenderá por una persona de experiencia en la técnica , medios de inyección incluyen cualesquiera medios farmacéuticamente aceptables que son conocidos o que se desarrollan en la técnica, tales como, por ejemplo, solución salina, PBS o cualquier otro medio fisiológico adecuado. De acuerdo con una realización adicional descrita aquí, la invención incluye una dispersión inyectable incluyendo partículas y un agente de contraste cuyas partículas se dispersan sustancialmente en la solución. En una realización preferida, las partículas también son detectables a través de fluoroscopía.

Las partículas poliméricas de la invención pueden usarse para preparar una formulación de liberación sostenida de un agente activo para la administración oral. La formulación comprende una partícula, como se describe anteriormente, cargada con un agente activo. La partícula polimérica utilizada puede ser hueca, sustancialmente hueca o sólida. La partícula puede ser cargada con el agente activo ya sea por dispersión o solvatación del agente activo en la solución de polímero antes de la producción de partículas de tamaño micro a través de gotitas de aspersión, formación de pastillas de un fundido de polímero o realización de un proceso de crioextracción. Alternativamente, se puede preparar una partícula de polímero sin carga y, subsecuentemente, sumergirla en soluciones que contienen agentes activos. Las partículas se incuban entonces en estas soluciones durante una cantidad suficiente de tiempo para que el agente activo se difunda en la matriz del polímero. Después de secar las partículas, el agente activo será retenido en la partícula de polímero. Si se utiliza este mecanismo de carga, la carga de fármaco puede ser controlada mediante el ajuste de las concentraciones de fármaco del medio de incubación y la eliminación de las partículas del medio de incubación cuando se ha alcanzado una condición de equilibrio.

Además, se contempla que el agente activo se puede seleccionar de tal manera que se complemente la acción de las partículas de una manera sinérgica, especialmente si las partículas están siendo utilizadas en un procedimiento oclusivo o de embolización. Por ejemplo, si el tejido al que se desea reducir al mínimo el flujo de sangre es un tejido tumoral, se puede desear cargar las partículas utilizadas en la oclusión con un fármaco citostático, agentes antiangiogénicos, o un fármaco antimitótico.

También se provee un método de rastrear el paso de una partícula a través de un vaso sanguíneo u otra cavidad en un cuerpo de mamífero. El método incluye la inyección en el vaso, cavidad, o un conducto adyacente a dicha cavidad o vaso, al menos una partícula de trazador, en donde la partícula de trazador es al menos una partícula preparada de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

La partícula de trazador puede incluir un agente de contraste que puede ayudar en la visualización de la partícula a medida que pasa a través de la cavidad del cuerpo, los vasos sanguíneos, y/o otro local. En general, en esta aplicación se prefieren partículas más pequeñas, tales como aquellas en el rango de aproximadamente de 1 a aproximadamente 10 µm, especialmente si las partículas son para ser inyectadas en la corriente sanguínea. Sin embargo, las partículas pueden ser de cualquier tamaño, siempre que, para este propósito, no sean lo suficientemente grandes como para ocluir el vaso sanguíneo, la cavidad del cuerpo, o en la cavidad adyacente o el vaso al que se aplica el procedimiento.

Si las partículas se cargan con un agente de contraste, su movimiento puede ser visualizado con máquinas de rayos X, o cualquier otro procedimiento de contraste, dependiendo del agente de contraste utilizado. Sin embargo, si las

partículas no contienen un agente de contraste, el flujo de las partículas puede ser visualizado usando tomografía computarizada basada en ^{19}F-RMN.

Si se desea, se puede recubrir la partícula de trazador que contiene un agente de contraste con un recubrimiento de polímero. El recubrimiento de polímero puede comprender cualquier polímero conocido o a ser desarrollado en la técnica, incluyendo cualquier polímeros de fosfaceno. Si hay alguna toxicidad o preocupación de toxicidad con respecto al agente de contraste, es deseable que el uno o más de agentes de recubrimiento sean no biodegradables. Dependiendo de la naturaleza del procedimiento de visualización, se pueden proveer tales agentes de contraste (por ejemplo, de la clase de agentes que potencian el contraste radiográfico convencional, tales como compuestos que contienen yodo iónico o no iónico (Imeron™, Optiray ™, etc.).

Cuando se emplea la formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) para la visualización, el agente de contraste que se va a proveer puede ser escogido de la clase de compuestos de tierras raras, tales como el Gadolinio y quelatos de Samario, y así sucesivamente, como es bien conocido en la técnica.

Dado que el componente de núcleo de hidrogel en realizaciones de la presente invención se deriva de un polímero de hidrogel a base de acrilato aniónico, tales como ácido polimetacrílico y similares, la incorporación de compuestos de metales multivalentes, incluyendo las tierras raras antes mencionadas u otros metales, facilita una interacción iónica favorable de estos compuestos, tal como por entrecruzamiento iónico o interacción iónica similar, proveyendo así la retención favorable o la acumulación de estos compuestos en las partículas y por lo tanto proveen un efecto de liberación sostenida de tales compuestos en diversas formas de realización de acuerdo con la presente invención.

La invención también incluye partículas para uso en el método de llevar a cabo un procedimiento potenciado de formación de imágenes de ultrasonido (sonografía). Con el fin de hacer esto, se puede administrar al sujeto de ultrasonido al menos una microcápsula hueca al área del sujeto de ultrasonido que se desea visualizar. Tal administración puede realizarse por cualquier medio conocido o a desarrollar en la técnica, incluyendo mediante el uso de una jeringa, catéter u otro dispositivo médico invasivo o no invasivo, y/o por una incisión quirúrgica. En tal método, es preferible utilizar partículas que sean huecas o sustancialmente huecas, esto es, que tiene una cavidad interior que es igual a por lo menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, del volumen de la partícula entera. Las partículas huecas se administran a una porción del sujeto de ultrasonidos del que se desea la imagen. Si bien no se desea estar ligado por la teoría, se especula que las partículas potencian la imagen de ultrasonido mediante el aumento del ultrasonido "eco" debido a su cambio de densidad abrupta, cuando se compara con el tejido circundante. Las cavidades huecas de las partículas actúan para reflejar el ultrasonido, potenciando de este modo la imagen.

A menos que se indique otra cosa, las temperaturas se informan en grados Centígrados y la presión es la atmosférica o próxima. Un ejemplo de la preparación de un polifosfaceno de esta invención se provee con la síntesis de polímero de poli[bis(trifluoroetoxi) fosfaceno] (Pzf), que se pueden preparar de acuerdo con la publicación de solicitud de patente de U.S. No. 2003/0157142.

También a menos que se indique otra cosa, cuando se divulga o reivindica un rango de cualquier tipo, por ejemplo un rango de pesos moleculares, espesores de capa, concentraciones, temperaturas, y similares, se pretende divulgar o reivindicar individualmente cada número posible que tal rango podría razonablemente abarcar, incluyendo cualquier subrango abarcado en el mismo. Por ejemplo, cuando los Solicitantes divulgan o reivindican una unidad estructural química que tiene un cierto número de átomos, por ejemplo átomos de carbono, la intención de los Solicitantes es divulgar o reivindicar individualmente cada número posible que tal rango podría abarcar, consistente con lo divulgado aquí. Así, por la divulgación de que un sustituyente o grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, la intención de los Solicitantes es citar que el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 átomos de carbono. En otro ejemplo, por la divulgación de que las microesferas tienen un diámetro de aproximadamente 500 a 600 µm, los solicitantes incluyen dentro de esta divulgación la citación de que las microesferas tienen un diámetro de aproximadamente 500 µm, aproximadamente 510 µm, aproximadamente 520 µm, aproximadamente 530 µm, aproximadamente 540 µm, aproximadamente 550 µm, aproximadamente 560 µm, aproximadamente 570 µm, aproximadamente 580 µm, aproximadamente 590 µm, y/o aproximadamente 600 µm, incluyendo cualquier rango o subrango abarcado en el mismo.

Ejemplo 1 (Referencia)

Se formaron núcleos de micropartículas de acuerdo con una realización preferida aquí. Se preparó una solución de agua desionizada de alcohol de polivinilo (PVA) usando aproximadamente 23 g de PVA de peso molecular promedio en peso de aproximadamente 85,000-124,000, cuyo PVA estaba aproximadamente de 87-89% hidrolizado y 1000 g de agua. Se preparó una solución reguladora de fosfato usando 900 g de agua desionizada, 4.53 g de hidrogenofosfato de sodio, 0.26 g de dihidrogenofosfato de sodio y 0.056 g de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). El monómero metacrilato de metilo (MMA) se destiló a vacío antes de su uso.

La polimerización se llevó a cabo en un matraz de tres bocas, de fondo redondo, 2000-ml con un aparato de agitación mecánica de KPG adjunto. El matraz también estaba equipado con un termómetro, condensador de reflujo y una válvula de liberación de presión con una entrada de nitrógeno. El proceso de polimerización utilizado además 100 ml de la solución de PVA preparada más arriba, 900 ml de la solución reguladora de fosfato, 0.65 g de peróxido de dilauroílo, 200.2 g de metil éster de ácido metacrílico y 2.86 g de dimetacrilato de trietilenglicol. [00136] Se suministraron al matraz de reactor las soluciones de PVA y reguladoras. Se introdujeron el MMA destilado y dimetacrilato de trietilenglicol, luego se agregó peróxido de dilauroilo al mismo matraz y los componentes se agitaron para asegurar la disolución de sólidos. El matraz de reacción se purgó con argón y la velocidad del agitador se estableció en 150 rpm para producir tamaños de partícula de una mayoría en el rango de 300-355 mm. La agitación continuó durante aproximadas 5 minutos. El agitador se fijó entonces a 100 rpm y se descontinuó el lavado de argón. El matraz de reacción se sometió entonces a un baño de agua que se calentó hasta 70ºC y se mantuvo aproximadamente a esa temperatura durante aproximadamente 2 horas. La temperatura del baño se incrementó entonces hasta 73ºC y se mantuvo durante una hora, luego, la temperatura del baño de agua se elevó de nuevo hasta 85ºC y se mantuvo durante otra hora. La agitación y el calentamiento se descontinuaron. La solución se filtró y los núcleos de micropartículas de polimetacrilato resultantes se secaron en un horno a 70ºC durante aproximadamente 12 horas. Los núcleos de micropartículas fueron sometidos a tamizado y se recolectaron en fracciones de tamaño de 100-150; 150-200; 200-250; 250-300; 300-355; 355-400; y 400 a 450 µm con un rendimiento máximo a 300-355 µm.

Los núcleos de micropartículas de PMMA así formadas fueron entonces hidrolizadas. Una porción de 100 g de núcleos de micropartículas de tamaño de 250-300 µm, 150 g de hidróxido de potasio y 1.400 g de etilenglicol se agregaron a un matraz de 2000 ml, un condensador de reflujo con tubo de secado conectado, y la mezcla se calentó a 165ºC durante 8 horas para la hidrólisis completa. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se decantó y los núcleos de micropartículas se lavaron con agua desionizada. El procedimiento se repitió para otros tamaños calibrados de micropartículas (se aplicaron los siguientes tiempos de reacción: partículas de 300-355 micrones: 10 horas, partículas de 355-400 micrones: 12 horas y partículas de 400-455 micrones: 14 horas). Es decir, el tamaño particular de las partículas puede ser seleccionado, estandarizado, o calibrado de acuerdo con las condiciones bajo las cuales se preparan.

Los núcleos de micropartículas fueron finalmente se acidificó con ácido clorhídrico a un pH de 7.4, y se secaron en un horno a aproximadamente 70ºC.

Ejemplo 2 (Referencia)

Núcleos de micropartículas formadas de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron entonces esterificados en este Ejemplo. Para el tratamiento de superficie de esterificación, se pesaron 800 g de núcleos de micropartículas secas del Ejemplo 1 en un recipiente de reacción de 2 L con un condensador de reflujo. Se agregaron 250 g de cloruro de tionilo en 1.5 L de dietil éter bajo agitación. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente y los reactivos volátiles se eliminaron por filtración y subsecuentemente secado al vacío. Luego, se introdujeron 500 g de trifluoroetanol en 1.5 L de éter y la suspensión se agitó durante otras 20 horas a temperatura ambiente. Los núcleos de partículas finalmente se secaron bajo vacío.

Ejemplo 3 (Referencia)

En un tratamiento de superficie alternativo al Ejemplo 2, 800 g de núcleos de micropartículas secas del Ejemplo 1 se hicieron reaccionar con 1140 g de trifluoroetanol y se agregaron 44 g de ácido sulfúrico como catalizador. La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se filtró y se secó bajo vacío.

Ejemplo 4 (Referencia)

800 g de núcleos de micropartículas de sal de potasio de PMMA seca que fueron parcialmente esterificados con trifluoroetanol como se describe más arriba en los Ejemplos 1-2 se recubrieron por aspersión con PTFEP en un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado MP-I Precision Coater™ (disponible de Aeromatic- Fielder AG, Bubendor, Suiza). Los núcleos de partículas fueron recogidos por una corriente de aire (40-60 m^3/h, 55ºC de temperatura de entrada) y recubiertos por aspersión con microgotitas de solución de PTFEP desde una boquilla coaxial de fluido de aire. La composición de la solución fue de 0.835 g de PTFEP, 550 g de acetato de etilo y 450 g de acetato de isopentilo. Se alimentó a través del orificio interior de la boquilla de 1.3 mm de ancho a una rata de 10 a 30 g/min. En la cabeza de la boquilla, se atomizó con aire presurizado (2.5 bar). Se calculó la cantidad total de la solución de aspersión (3 kg) para recubrir el núcleo de la partícula con una película de PTFEP de 150 nm de espesor.

Ejemplo 5 (Referencia)

La absorción de colorantes orgánicos fue probado en micropartículas formadas de acuerdo con el Ejemplo 1. A 2 ml de solución salina regulada con fosfato que contiene 1 ml de perlas hidratadas se proveyó una cantidad de 5-10 µl del colorante respectivo como una solución de 10 milimolar en etanol. Las muestras se incubaron durante 30-60 minutos a temperatura ambiente bajo agitación suave del vial. El líquido sobrenadante se descartó y las partículas se lavaron tres veces con 2 ml de bien sea agua desionizada, solución salina o solución reguladora de PBS antes de la

visualización con microscopia óptica y de fluorescencia. Los colorantes probados incluyeron colorantes derivados de trifenilmetano tales como diacetato de fluoresceína y Rodamina 6G los cuales fueron evaluados junto con colorantes a base de carbocianina tales como DiI. Los colorantes fluoresceína y Rhoamine a base de trifenilmetano exhibieron una afinidad específica para el núcleo de hidrogel de PMMA hidrofílico a través de interacciones iónicas. Fueron capaces de soportar fácilmente las condiciones rigurosas de lavado repetido y la esterilización con vapor sin lixiviación sustancial. El colorante de carbocianina DiI por otra parte exhibió una alta selectividad para la capa de PTFEP hidrófoba, sin penetrar en el material del núcleo de PMAA hidrofílico. Así, con la tinción subsecuente que emplea la combinación de DiI y diacetato de fluoresceína tanto núcleo y la capa podían ser visualizadas simultáneamente empleando un microscopio óptico de fluorescencia. Como resultado, este procedimiento provee un ensayo de tinción con fluorescencia rápido, sensible para las partículas de PMAA que hacen visibles simultáneamente al núcleo y la capa bajo condiciones encontradas en aplicación real. Este procedimiento permite además el establecimiento de la tensión mecánica-elástica o daños en la capa de PTFEP. Se muestra, además, la afinidad de ciertas clases de colorantes para los diversos componentes de la partícula.

El uso de estos y otros colorantes se puede utilizar para identificar visualmente microesferas seleccionadas, que pueden ser provistas y teñidas para la identificación para indicar ciertos tamaños de microesferas para uso en aplicaciones clínicas o de diagnóstico seleccionadas. La codificación con color también puede utilizarse para identificar microesferas seleccionados sobre la base de otras propiedades, tales como el contenido de ciertos agentes terapéuticos o de diagnóstico. Las aplicaciones de acuerdo con la presente invención también pueden mejorar la visualización de imágenes mediante el potenciamiento del comportamiento de flotabilidad de las partículas

La Figura 3A muestra microesferas de ejemplo A, B, y C de la presente invención, en la que las microesferas son cada una de diferentes diámetros, y cada uno tiene una codificación con color diferente. En un uso ejemplar de tales microesferas de la presente invención, las microesferas codificadas con colores de tamaños similares se pueden empacar por separado y se suministran para su uso. Tales microesferas codificadas con colores pueden proveer a un usuario una indicación visual de las microesferas específicas en un uso clínico o de diagnóstico particular.

En diversas realizaciones de acuerdo con la presente invención, las microesferas se pueden producir en tamaños calibrados que van desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10,000 nanómetros de diámetro. En una realización de la presente invención, las microesferas de la presente invención se pueden proveer en tamaños de aproximadamente 40, aproximadamente 100, aproximadamente 250, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 700, y aproximadamente 900 nanómetros de diámetro, con un color visualmente distintivo impartido para cada tamaño de microesfera. Otros tamaños, rangos de tamaño, y microesferas dimensionadas calibradas que carecen de tinte de color también se incluyen en la presente invención. No solamente se pueden proveer microesferas o partículas de diferentes rangos de tamaño, sino que su elasticidad puede ser controlada de acuerdo con la presente invención para proveer específicamente comportamiento de embolización proximal o distal, debido a los potencialmente diferentes rangos de compresibilidad que pueden alterar la distancia de desplazamiento de la partículas o microesferas después de su liberación dentro de un vaso sanguíneo seleccionado. Las microesferas de la presente invención también se pueden proveer en tamaños personalizados y/o con colores personalizados según lo especificado por un usuario para aplicaciones de diagnóstico clínico o terapéutico específicas.

Ejemplo 6 (Referencia)

La quimioembolización transarterial o TACE es un procedimiento clínico en el que el suministro de sangre a un tumor se ve interrumpido por la embolización y la quimioterapia se administra directamente en el tumor. La embolización selectiva de los vasos sanguíneos del tumor sin la administración directa de la quimioterapia (embolización blanda) también se realiza como un procedimiento clínico en ciertas situaciones.

En la mayoría de los organismos vivos con un sistema circulatorio desarrollado, el sistema vascular tiende a disminuir a partir de los vasos de mayor diámetro proximal al corazón a los vasos más pequeños más distales al corazón. Así, las arterias más grandes tienden a dividirse en arterias más pequeñas, lo que eventualmente disminuye el nivel de arteriolas y la interfaz con vénulas de diámetro pequeño. El flujo venoso progresa desde tales vénulas a través de las venas de diámetro sucesivamente más grande a medida que el flujo retorna al corazón.

Es común, por lo tanto, que los vasos sanguíneos de diferentes tamaños puedan existir dentro de una masa de tumor u otro tejido objetivo. En una situación clínica, donde se desea la embolización y la interrupción máxima de suministro de sangre a un tumor u otro tejido objetivo, la embolización en serie de los vasos del tumor progresivamente más grandes puede proveer una embolización más completa, con o sin el suministro de quimioterapéuticos u otros agentes terapéuticos.

La Figura 3B es una representación conceptual de una embolización selectiva de una arteria 120 de ejemplo mediante la administración en serie de microesferas 121, 122, y 123 de tamaño diferente. La dirección del flujo de la sangre dentro de la arteria 120 de ejemplo se muestra por las flechas en la Figura 3B. En este ejemplo, la microesfera 121 es la de diámetro más pequeño de las microesferas administradas, y se inyecta primero en la arteria 120, que ocluye el lumen del vaso en el diámetro del vaso más pequeño que no permitirá el paso de la microesfera 121. Continuando con este ejemplo, la microesfera 122 es de diámetro intermedio de las microesferas administradas, y se inyecta primero

en la arteria 120, que ocluye el lumen del vaso en el diámetro del vaso más pequeño que no permitirá el paso de la microesfera 122. Finalmente, en este ejemplo, la microesfera 123 es la de diámetro más grande de las microesferas administradas, y se inyecta primero en la arteria 120, que ocluye el lumen del vaso en el diámetro del vaso más pequeño que no permitirá el paso de la microesfera 123. El resultado en este ejemplo es el bloqueo secuencial de flujo de sangre en múltiples niveles a lo largo del suministro de sangre del tumor o del tejido objetivo.

En otros ejemplos de la presente invención, menos de tres o más de tres microesferas de diferentes tamaños se pueden administrar para asegurar la embolización deseada de un tumor u otro tejido objetivo.

Tal como se provee en los ejemplos anteriores de la presente invención, las microesferas de diferentes tamaños de la presente invención pueden además estar provistas con codificación con color para permitir la identificación de usuario y la confirmación visual de las microesferas dimensionadas en uso en cualquier etapa del procedimiento clínico.

El suministro de microesferas de diferentes tamaños u otras cualidades inherentes puede estar además facilitado por el uso de empaque de transporte y/o dispositivos de suministro que están codificados con colores para permitir la identificación de usuario y una confirmación visual de las microesferas dimensionadas en uso en cualquier etapa dada del procedimiento clínico en aplicaciones de ejemplo de acuerdo con la presente invención. En diversas aplicaciones de ejemplo de la presente invención, tales dispositivos codificados con color pueden ser utilizados en combinación con la codificación con color de las propias microesferas, con la microesfera correspondiente y la codificación con color del dispositivo de empaque/suministro

La Figura 3C muestra una jeringa utilizada para el empaque y/o suministro de microesferas codificadas con colores de un tamaño de selección de acuerdo con la presente invención. En el ejemplo mostrado en la Figura 3C, la jeringa 124 comprende un barril 125, un émbolo 126, una punta 127 del émbolo, una punta 128 de inyección de tipo Luhr, y una capa 129 de punta Luhr.

Como se muestra en la Figura 3C, uno o más de los componentes del barril 125, un émbolo 126, una punta 127 del émbolo, una punta 128 de inyección de tipo Luhr, y una capa 129 de punta Luhr puede estar coloreado en un color común acuerdo con un código de color para indicar una propiedad deseada de las microesferas contenidas en el mismo. En un ejemplo de la presente invención, una jeringa puede contener microesferas codificadas con color para indicar un cierto tamaño de las microesferas, y el émbolo de la jeringa, la punta del émbolo, y la capa de punta Luhr pueden estar coloreadas de manera similar para indicar además la propiedad deseada de las microesferas contenidas a un usuario.

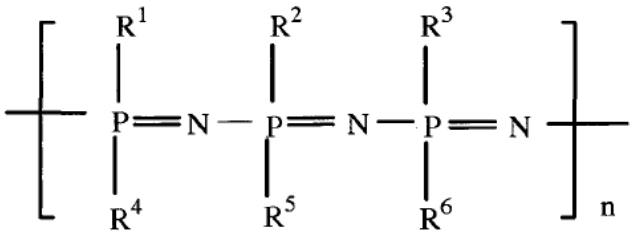
Reivindicaciones

1. partículas poliméricas codificadas con color que comprenden:

un núcleo de hidrogel a base de acrilato aniónico;

un compuesto de metal multivalente que forma una interacción iónica con el núcleo de hidrogel a base de acrilato; y

una capa externa que comprende uno o más colorantes y un polifosfaceno que tiene la fórmula general (I):



(I)

en donde el valor de n es un entero de 2 a ∞;

R^1 a R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

un alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, tioalquilo, tioarilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, haloariloxi, alquiltiolato, ariltiolato, alquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, sustituido o no sustituido que comprende alquilo heterociclo uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, o una combinación de los mismos, o heteroarilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, y una combinación de los mismos

en donde las partículas poliméricas se forman como microesferas, siendo cada microesfera producida en un tamaño o rango de tamaño y teniendo cada tamaño o rango de tamaño un color visualmente distintivo impartido a la misma por los uno o más colorantes para proveer una indicación visual del tamaño o rango de tamaño de la microesfera específica.

2. Las partículas poliméricas codificadas con color de la Reivindicación 1, en donde R^1 a R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, OCF_3, OCH_2CF_3, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CF_3$, $OCH(CF_3)_2$, $OCCH_3(CF_3)_2$, $OCH_2CF_2CF_2CF_3$, $OCH_2(CF_2)_3CF_3$, $OCH_2(CF_2)_4CF_3$, $OCH_2(CF_2)_5CF_3$, $OCH_2(CF_2)_6CF_3$, $OCH_2(CF_2)_7CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$, $OCH_2CF_2CF_2CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_3CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_4CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_5CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_6CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_7CHF_2$, 1% o menos de $OCH_2CH=CH_2$, 1% o menos de $OCH_2CH_2CH=CH_2$, y cualquier combinación de los mismos.

3. Las partículas poliméricas codificadas con color de la Reivindicación 1, en donde el polifosfaceno es poli[bis (2,2,2-trifluoroetoxi)] fosfaceno o un derivado de poli[bis (2,2,2-trifluoroetoxi)]fosfaceno.

4. Las partículas poliméricas codificadas con color de la Reivindicación 1, en donde el núcleo de hidrogel a base de acrilato comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste de poli(ácido metacrílico), poli(ácido acrílico), copolímeros de los mismos, y combinaciones de los mismos.

5. Las partículas poliméricas codificadas con color de la Reivindicación 1 calibradas para tener un diámetro promedio seleccionado del grupo que consiste de: de 1 µm a 5,000 µm, de 40 µm a 5,000 µm, de 1 a 1,000 µm, de 200 a 500 µm, de 1 a 200 µm, 40 a 1000 µm.

6. Las partículas poliméricas codificadas con color de la Reivindicación 1 calibradas para tener un diámetro promedio seleccionado del grupo que consiste de 40 µm, 100 µm, 250 µm, 400 µm, 500 µm, 700 µm, 900 µm y 1000 µm.

7. Las partículas poliméricas codificadas con color de la reivindicación 1 son bioabsorbibles o no bioabsorbibles.

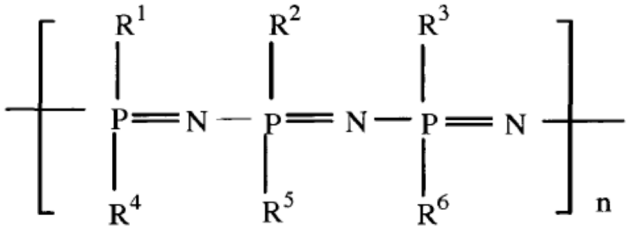
8. Las partículas poliméricas codificadas con color de la reivindicación 1, en donde el núcleo comprende además uno o más agentes activos.

9. Las partículas poliméricas codificadas con color de la Reivindicación 1, en donde el núcleo de hidrogel a base de acrilato comprende un agente de interés seleccionado del grupo que consiste en sulfato de bario, un agente farmacéutico, un agente de contraste, un esteroide, una hormona, un ácido nucleico, un antibiótico, un antiséptico, un analgésico, y antineoplásico, un anestésico, y combinaciones de los mismos.

10. Un método para la fabricación de partículas poliméricas codificadas con color, comprendiendo el método:

recubrir un núcleo de hidrogel a base de acrilato aniónico con una capa exterior;

formar una interacción iónica entre el núcleo de hidrogel a base de acrilato y un compuesto de metal multivalente; en donde la capa externa comprende uno o más colorantes y un polifosfaceno que tiene la fórmula general (I):



(I)

en donde el valor de n es un entero de 2 a ∞;

R^1 a R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

un alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, tioalquilo, tioarilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, haloariloxi, alquiltiolato, ariltiolato, alquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, heterociclo alquilo sustituido o no sustituido, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, o una combinación de los mismos, o heteroarilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, y una combinación de los mismos

en donde las partículas poliméricas se forman como microesferas, siendo cada microesfera producida en un tamaño o rango de tamaño y teniendo cada tamaño o rango de tamaño un color visualmente distintivo impartido a la misma por los uno o más colorantes para proveer una indicación visual del tamaño o rango de tamaño de la microesfera específica.

11. El método de la Reivindicación 10, en donde R^1 a R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, OCF_3, OCH_2CF_3, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CF_3$, $OCH(CF_3)_2$, $OCCH_3(CF_3)_2$, $OCH_2CF_2CF_2CF_3$, $OCH_2(CF_2)_3CF_3$, $OCH_2(CF_2)_4CF_3$, $OCH_2(CF_2)_5CF_3$, $OCH_2(CF_2)_6CF_3$, $OCH_2(CF_2)_7CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$, $OCH_2CF_2CF_2CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_3CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_4CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_5CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_6CHF_2$, $OCH_2(CF_2)_7CHF_2$, 1% o menos $OCH_2CH=CH_2$, 1% o menos $OCH_2CH_2CH=CH_2$, y combinaciones de los mismos.

12. El método de la reivindicación 10, en donde el núcleo de hidrogel a base de acrilato comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste de poli(ácido metacrílico), poli(ácido acrílico), copolímeros de los mismos, y combinaciones de los mismos.

13. El método de la Reivindicación 10, en donde las partículas poliméricas codificadas con color están calibradas para tener un diámetro promedio seleccionado del grupo que consiste de: de 1 µm a 5000 µm, de 40 µm a 5,000 µm, de 1 a 1,000 µm, 200 a 500 µm, de 1 a 200 µm, de 40 a 1000 µm.

14. El método de la Reivindicación 10, en donde las partículas poliméricas codificadas con color están calibradas para tener un diámetro promedio seleccionado del grupo que consiste de 40 µm, 100 µm, 250 µm, 400 µm, 500 µm, 700 µm, 900 µm y 1000 µm.

Fig. 1

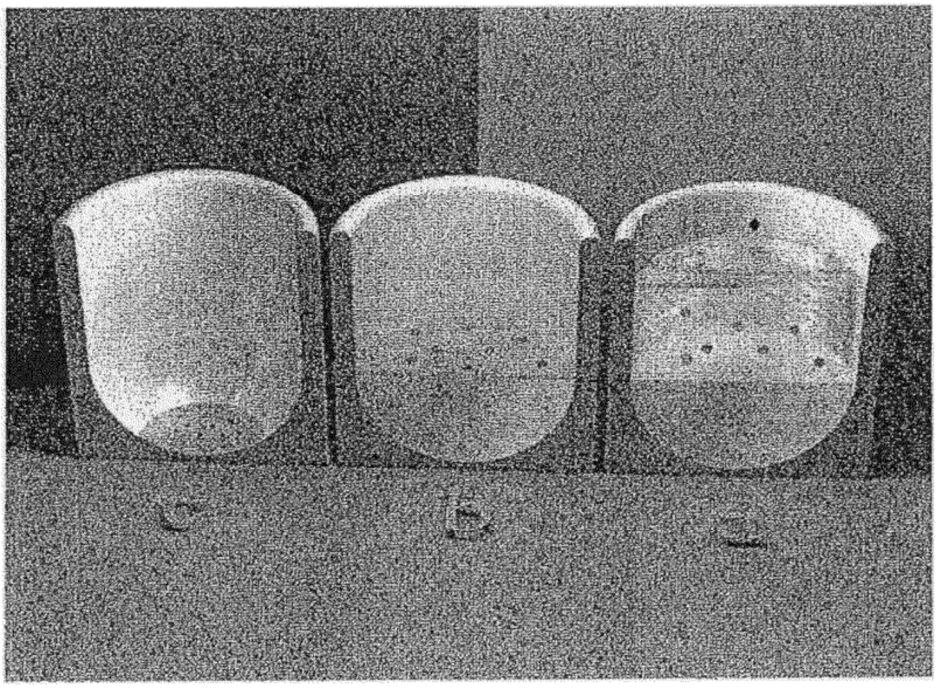


Fig. 2

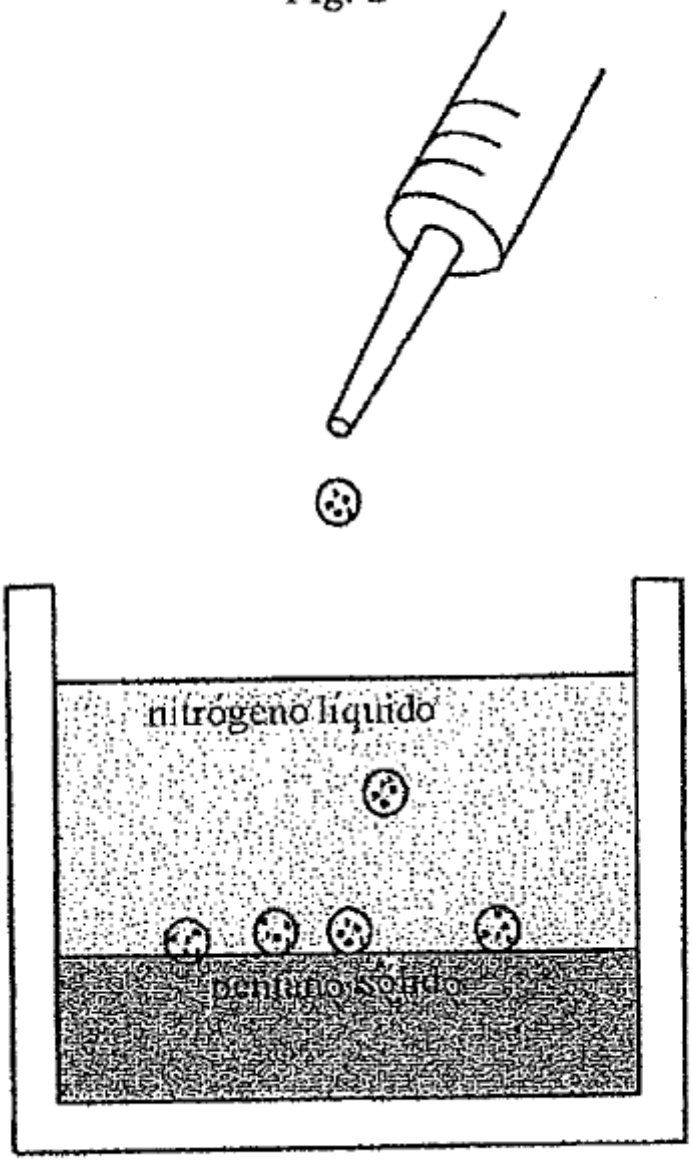


FIG. 3 A

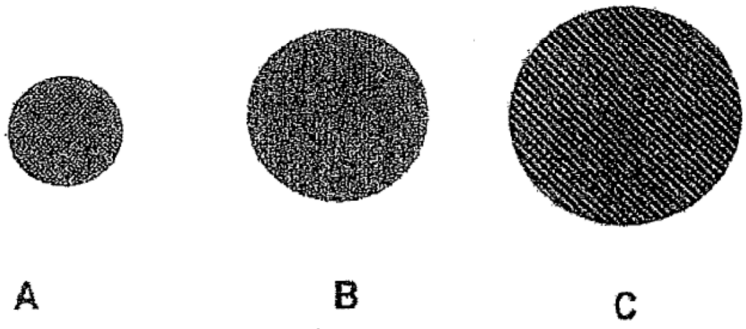


FIG. 3B

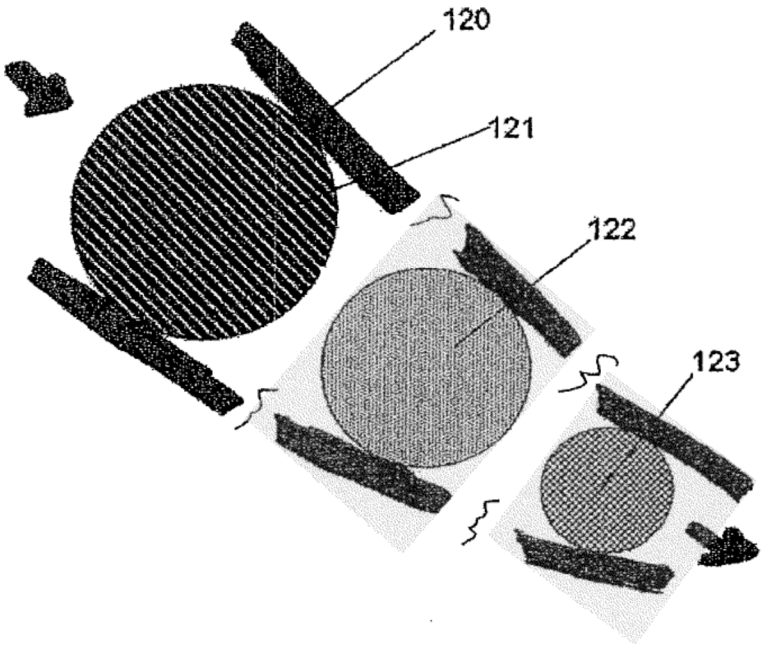
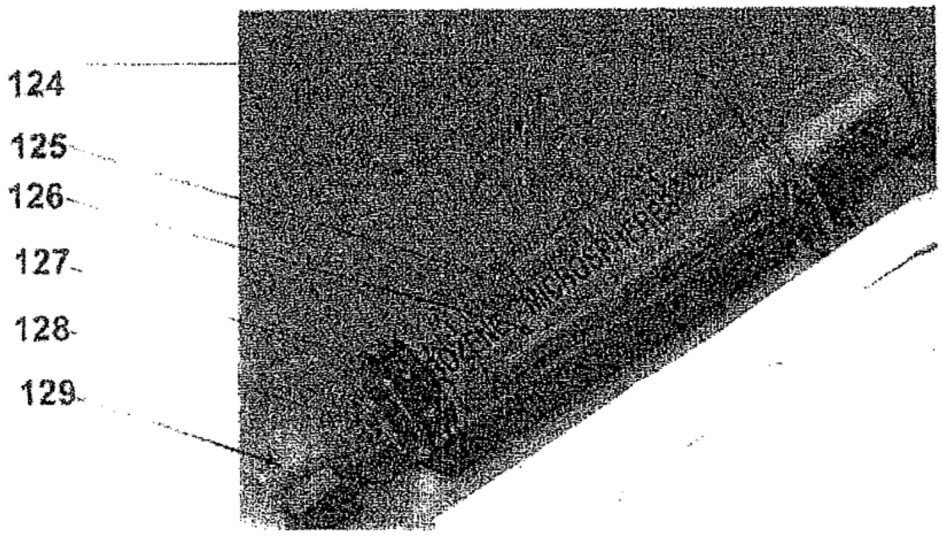



FIG. 3C