

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 782**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 49/04** (2006.01)

**A61K 49/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2006 E 11009832 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2484344**

54 Título: **Composiciones y métodos de uso de microesferas y agentes de contraste no iónicos**

30 Prioridad:

**09.05.2005 US 679348 P**

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

**04.05.2016**

73 Titular/es:

**BIOSPHERE MEDICAL, S.A. (100.0%)  
383, rue de la Belle Etoile, Bât. A. Parc des  
Nations Paris Nord 2 BP 54289 Roissy-en-France  
95958 Roissy-Charles-de-Gaulle Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**REB, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

**ES 2 568 782 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos de uso de microesferas y agentes de contraste no iónicos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones y métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos que incluyen el cáncer y diversas otras enfermedades dependientes de angiogénesis, disfunciones vasculares, malformaciones arteriovenosas (AVM), procesos hemorrágicos y tratamiento del dolor, especialmente dolor relacionado con tumores mediante suministro de medicamentos y/o embolización terapéutica mediante el uso de microesferas. Más especialmente la invención se refiere a microesferas que contienen agentes de contraste no iónicos, a composiciones que comprenden dichas microesferas, así como a métodos de preparación y uso de dichas composiciones para el suministro de medicamentos y/o para terapia de embolización. Además, la invención se refiere a composiciones y a métodos que utilizan microesferas detectables para un suministro de medicamentos deseado, independientemente de si se necesita también embolización.

**Antecedentes de la invención**

Las oclusiones vasculares terapéuticas (embolizaciones) son técnicas utilizadas para tratar determinadas condiciones patológicas *in situ* y comprenden la inyección de un material embólico en el vaso sanguíneo de interés. Por ejemplo, los vasos sanguíneos que nutren un tumor son bloqueados de forma intencionada mediante la inyección de un material embólico en el vaso. Especialmente en el caso de los tumores, la oclusión vascular puede suprimir el dolor, limitar la pérdida de sangre tras la intervención quirúrgica después de la embolización o incluso inducir una necrosis tumoral y evitar la operación.

En el caso de las malformaciones vasculares como, por ejemplo, AVM o fístulas arteriovenosas, la oclusión vascular permite normalizar el flujo de sangre dirigido a los tejidos, facilita la cirugía y limita el riesgo de hemorragias. En los procesos hemorrágicos, la oclusión vascular produce una reducción del flujo, lo cual favorece la cicatrización de la abertura u aberturas arteriales.

La embolización se puede utilizar en el tratamiento de fibroides uterinos, sangrado posterior al parto y a la cesárea, sangrado vaginal postoperatorio, la prevención y/o el tratamiento de las hemorragias derivadas de embarazo ectópico, de forma profiláctica antes de la miomectomía y en pacientes de obstetricia con riesgo de sufrir sangrado como, por ejemplo, las pacientes con placenta previa, placenta accreta y muerte fetal de un gemelo. La embolización también se puede utilizar para frenar el sangrado no controlado o para ralentizar el sangrado antes o después de la cirugía, así como para sellar endoescaques que abocan en sacos de aneurisma. Cada una de las enfermedades o de los trastornos anteriores forma parte del ámbito de la presente invención.

Además, dependiendo de las condiciones patológicas tratadas, la administración de medicamentos y/o la embolización terapéutica se puede llevar a cabo con objetivos temporales y permanentes.

La embolización se lleva a cabo generalmente mediante catéteres que hacen posible introducir agentes de oclusión en forma de partículas (émbolos) en el sistema circulatorio. Para una colocación precisa es necesario un cierto control visual. Por lo tanto, se desea el uso de un material embólico que esté adecuadamente marcado mediante la adición de un agente de contraste. Para reducir las interferencias con los catéteres, se prefiere los materiales embólicos sólidos frente a los materiales embólicos líquidos, que se pueden adherir al catéter. Se han utilizado microesferas como material sólido adecuado en la embolización pasiva, es decir, la oclusión mecánica de vasos o sitios específicos *in vivo*.

Otra ventaja de las microesferas es su potencial como agente para el suministro de medicamentos o para la terapia de embolización activa. En el suministro de medicamentos, las microesferas se utilizan como vehículo de un medicamento/material terapéutico o agente activo, que se libera desde las microesferas en sitio deseado *in vivo*, independientemente de que se desee o no un bloqueo mecánico. En la terapia de embolización activa, las microesferas tienen una doble función: bloqueo mecánico (embolización) y liberación *in situ* muy localizada de un agente terapéutico. Dicho agente se puede utilizar, por ejemplo, en el tratamiento de tumores con un agente quimioterapéutico o radioterapéutico. Este tipo de terapia regional puede localizar el tratamiento en el sitio del tumor. Es posible por tanto reducir los posibles efectos de sitio y el daño al tejido sano, especialmente cuando se utilizan agentes quimioterapéuticos o radioterapéuticos citotóxicos. La administración regional del medicamento/agente (mediante embolización activa o suministro de medicamentos) tiene la ventaja adicional de que aumenta las concentraciones máximas de medicamento en el tejido objetivo, lo cual es ventajoso no solamente para la administración de agentes quimioterapéuticos o radioterapéuticos, sino también para la administración de, por ejemplo, medicamentos quimioterapéuticos o calmantes del dolor.

Sin embargo, se ha descubierto que el tipo de agente de contraste cargado sobre las microesferas modifica las propiedades de estas, por ejemplo reduciendo la capacidad de hinchado de los materiales hinchables, la capacidad de añadir componentes adicionales como, por ejemplo, un medicamento, o la capacidad de inyectarlas mediante un catéter. Por lo tanto, es ventajoso proporcionar microesferas adecuadas para la embolización que

estén no solamente marcadas sino que puedan al mismo tiempo absorber o transportar un medicamento. De forma similar, las microesferas de la presente invención son útiles para la liberación de medicamentos u otros materiales terapéuticos a células, tejidos y órganos específicos.

5 Por lo tanto, hay una necesidad demostrada de un desarrollo adicional de microesferas que comprendan un agente de contraste, un medicamento y/u otro agente terapéutico que de forma opcional se pueda hinchar hasta tamaños mayores que su tamaño inicial. Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar microesferas que contengan un agente de contraste con una capacidad de carga y/o suministro de medicamentos superior. Es otro objeto de la invención proporcionar microesferas que contengan agentes de contraste que tengan una capacidad de hinchamiento superior. Es otro objeto de la invención proporcionar microesferas que contengan agentes de contraste que tengan un comportamiento similar al de un hidrogel. Las microesferas que contienen agente de contraste pueden ser adecuadas en la terapia de embolización activa y/o en el suministro de medicamentos y, especialmente, para el tratamiento de enfermedades dependientes de angiogénesis y/o para el alivio del dolor relacionado con los tumores.

## 15 Sumario de la invención

En la terapia, es generalmente deseable utilizar microesferas que sean visibles para el médico durante la administración y que las microesferas contengan un medicamento que se libere lentamente a baja concentración para minimizar los efectos secundarios asociados con el medicamento. Una liberación lenta es suficiente para el tratamiento deseado puesto que la microesfera ya se encuentra en una ubicación u objetivo al que se suministra el medicamento. De forma adicional, la microesfera debería tener mayores capacidades de carga, es decir, las microesferas son capaces de aportar una cantidad máxima del medicamento en presencia del agente de contraste.

25 Las esferas más adecuadas para usar en embolización activa y/o en el suministro de medicamentos se basan en polímeros hidrófilos, tales como polímeros hidrófilos que comprenden grupos hidroxilo y/o grupos amino. En algunas realizaciones, se pueden utilizar polímeros o copolímeros que tienen grupos con cargas positivas o grupos con cargas negativas, o ambos tipos.

30 Las microesferas pueden comprender un polímero o copolímero como, por ejemplo, alcohol polivinílico (PVA), polímeros basados en PVA, copolímeros de PVA o polímeros o copolímeros preparados a partir de monómeros basados en ácido acrílico, acrilamidas, acrilatos, es decir, ésteres de ácido acrílico y/o sus derivados como, por ejemplo, metacrilamida, metacrilato, ácido metacrílico, etc. Los polímeros y/o copolímeros pueden ser reticulados o no reticulados.

35 En una realización en la que se utilizan acrilamidas, los grupos funcionales amino se pueden protonar para crear grupos con cargas positivas. En realizaciones en las que se utilizan ácidos acrílicos, se pueden crear grupos con cargas negativas deprotonando el grupo funcional ácido. En realizaciones en las que se utilizan ésteres acrílicos, se pueden crear grupos iónicos hidrolizando los grupos éster. Los grupos iónicos también se pueden generar utilizando agentes de reticulación adecuados, en cuyo caso el polímero o copolímero resultante es reticulado. Las microesferas pueden de forma adicional tener una o todas las propiedades descritas más adelante en la presente memoria.

40 En determinadas realizaciones, el medicamento que debe suministrarse es soluble en agua. En realizaciones específicas, el medicamento está en forma de sal, por ejemplo, una sal seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato, cloruro de potasio, cloruro de amonio, sulfato de sodio o sulfato de potasio. De forma adicional, el medicamento puede tener una o todas las propiedades descritas en la descripción detallada de la presente invención.

45 Es un objeto de la presente invención proporcionar microesferas adecuadas para activar la terapia de embolización y/o el suministro de medicamentos que comprenden: (a) uno o más polímeros hidrófilos o iónicos y (b) un medicamento como, por ejemplo, un medicamento en forma de sal, en donde la microesfera tiene las propiedades de liberación lenta deseadas del medicamento y, en determinadas realizaciones, una capacidad de carga de medicamento superior en presencia de un agente de contraste y visibilidad para el médico cuando la microesfera se administra a su objetivo.

50 Un agente de contraste adecuado para el sistema arriba descrito es un agente de contraste no iónico. El agente de contraste puede tener una o todas las propiedades descritas en la descripción detallada de la invención.

55 En una realización, la invención proporciona composiciones y métodos de suministro de medicamentos, vacunas, polinucleótidos, polipéptidos, anticuerpos, polisacáridos y/o agentes para el diagnóstico u obtención de imágenes en un mamífero que utilizan microesferas como vehículo. En una realización muy preferida, la invención proporciona microesferas que comprenden un agente de contraste no iónico para el suministro de al menos un medicamento, un agente de contraste o una combinación de los mismos.

60 En una realización, la invención proporciona una microesfera prácticamente esférica adecuada para la embolización y/o el suministro de medicamentos, comprendiendo dicha microesfera: (a) un material polimérico biocompatible que comprende PVA y (b) un agente de contraste no iónico; en donde la microesfera se puede hinchar, por ejemplo, en una solución farmacéuticamente aceptable y tiene un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 65 1000  $\mu\text{m}$  antes de hincharse. En algunas realizaciones, el agente de contraste no iónico se selecciona del grupo que

consiste en agentes de contraste para rayos X, para tomografía computarizada (CT), agentes de contraste paramagnéticos o superparamagnéticos y, en una determinada realización, el agente de contraste contiene yodo.

5 En otra realización, la invención proporciona una microesfera prácticamente esférica adecuada para la embolización y/o el suministro de medicamentos, comprendiendo dicha microesfera: (a) un material polimérico biocompatible que comprende PVA, (b) un agente de contraste no iónico, y/o (c) un medicamento, en donde la microesfera puede hincharse, por ejemplo, en una solución farmacéuticamente aceptable y tiene un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$  antes de hincharse. En algunas realizaciones, el agente de contraste iónico se selecciona del grupo que consiste en rayos X, CT, agentes de contraste paramagnéticos o superparamagnéticos y, en una determinada realización, el agente de contraste contiene yodo.

15 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) microesferas prácticamente esféricas adecuadas para la embolización y/o para el suministro de medicamentos, comprendiendo dichas microesferas: (i) un material polimérico biocompatible que comprende PVA, (ii) un agente de contraste no iónico, y (iii) un medicamento, donde las microesferas tienen un tamaño uniforme y un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ ; y (b) un líquido farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, el agente de contraste no iónico se selecciona del grupo que consiste en rayos X, CT, agentes de contraste paramagnéticos o superparamagnéticos y, en una determinada realización, el agente de contraste contiene yodo.

20 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) microesferas prácticamente esféricas adecuadas para la embolización y/o para el suministro de medicamentos, comprendiendo dichas microesferas: (i) un material polimérico biocompatible que comprende PVA, (ii) un agente de contraste no iónico, y (iii) un medicamento, donde las microesferas tienen un tamaño uniforme y un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ ; y (b) un líquido farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, el agente de contraste no iónico se selecciona del grupo que consiste en rayos X, CT, agentes de contraste paramagnéticos o superparamagnéticos y, en una determinada realización, el agente de contraste contiene yodo.

30 En otra realización, la invención proporciona microesferas prácticamente esféricas adecuadas para la embolización y/o para el suministro de medicamentos que comprenden: (a) PVA no reticulado, (b) un agente de contraste no iónico y (c) un medicamento; en donde las microesferas tienen un tamaño uniforme y tienen un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ . En determinadas realizaciones, el medicamento es un medicamento quimioterapéutico o un medicamento calmante del dolor.

35 En otra realización, la invención proporciona microesferas prácticamente esféricas adecuadas para la embolización y/o para el suministro de medicamentos que comprenden: (a) PVA no reticulado, (b) un agente de contraste para rayos X no iónico y (c) un medicamento; en donde las microesferas tienen un tamaño uniforme y un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ .

40 En otra realización, la invención proporciona microesferas prácticamente esféricas adecuadas para la embolización y/o para el suministro de medicamentos que comprenden: (a) PVA no reticulado, (b) un agente de contraste no iónico y (c) un medicamento seleccionado del grupo que consiste en doxorubicina, cisplatino, mitomicina C, tamoxifeno y paclitaxel; en donde las microesferas tienen un tamaño uniforme y un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ .

45 En otra realización, la invención proporciona microesferas prácticamente esféricas adecuadas para la embolización y/o el suministro de medicamentos que comprenden: (a) PVA reticulado, (b) un agente de contraste no iónico y (c) un medicamento seleccionado del grupo que consiste en doxorubicina, cisplatino, mitomicina C, tamoxifeno y paclitaxel; en donde las microesferas tienen un tamaño uniforme y un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ .

50 En otra realización, la invención proporciona microesferas prácticamente esféricas adecuadas para la embolización y/o para el suministro de medicamentos que comprenden: (a) PVA reticulado, (b) un agente de contraste de rayos X no iónico y (c) un medicamento; en donde las microesferas tienen un tamaño uniforme y un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ .

55 En otra realización, la invención proporciona microesferas prácticamente esféricas adecuadas para la embolización y/o para el suministro de medicamentos que comprenden: (a) PVA reticulado, (b) un agente de contraste no iónico y (c) un medicamento seleccionado del grupo que consiste en doxorubicina, cisplatino, mitomicina C, tamoxifeno y paclitaxel; en donde las microesferas tienen un tamaño uniforme y un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ .

60 En otra realización, la invención proporciona microesferas prácticamente esféricas adecuadas para la embolización y/o para el suministro de medicamentos que comprenden: (a) un copolímero de alcohol polivinílico-ácido acrílico, (b) un agente de contraste no iónico, y (c) un medicamento como, por ejemplo, un medicamento quimioterapéutico o un medicamento calmante del dolor; en donde las microesferas tienen un tamaño uniforme y un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ . En algunas realizaciones, las microesferas son hinchables, por

ejemplo, en una solución farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, el polímero es un polímero con alta capacidad de absorción de agua. En realizaciones específicas, el copolímero de alcohol polivinílico-ácido acrílico es un alcohol vinílico y copolímero de acrilato, por ejemplo, un polímero de acrilato de sodio.

5 En otra realización, la invención proporciona microesferas prácticamente esféricas adecuadas para la embolización y/o para el suministro de medicamentos que comprenden: (a) un copolímero de alcohol polivinílico-ácido acrílico, (b) un agente de contraste de rayos X no iónico y (c) un medicamento; en donde las microesferas tienen un tamaño uniforme y un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ . En algunas realizaciones, las microesferas son hinchables, por ejemplo, en una solución farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, el polímero es un polímero con alta capacidad de absorción de agua. En realizaciones específicas, el copolímero de alcohol polivinílico-ácido acrílico es un alcohol vinílico y copolímero de acrilato, por ejemplo, un polímero de acrilato de sodio.

15 En otra realización, la invención proporciona microesferas sustancialmente esféricas adecuadas para la embolización y/o el suministro de medicamentos que comprenden: (a) un copolímero de alcohol polivinílico-ácido acrílico, (b) un agente de contraste no iónico y (c) un medicamento seleccionado del grupo que consiste en doxorubicina, cisplatino, mitomicina C, tamoxifeno y paclitaxel; en donde las microesferas tienen un tamaño uniforme y un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ . En algunas realizaciones, las microesferas son hinchables, por ejemplo, en una solución farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, el polímero es un polímero con alta capacidad de absorción de agua. En realizaciones específicas, el copolímero de alcohol polivinílico-ácido acrílico es un alcohol vinílico y copolímero de acrilato, por ejemplo, un polímero de acrilato de sodio.

25 En otra realización, la invención proporciona microesferas prácticamente esféricas que comprenden: (a) un copolímero de alcohol polivinílico-ácido acrílico, (b) un agente de contraste no iónico seleccionado del grupo que consiste en iopamidol (Isovue™), iodixanol (Visipaque™), iohexol (Omnipaque™), iopromida (Ultravist™) e ioversol (Optiray™) y (c) un medicamento como, por ejemplo, un medicamento quimioterapéutico; preferiblemente el medicamento se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, cisplatino, mitomicina C, tamoxifeno y paclitaxel; en donde las microesferas tienen un tamaño uniforme y un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ . En algunas realizaciones, las microesferas son hinchables, por ejemplo, en una solución farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, el polímero es un polímero con alta capacidad de absorción de agua. En realizaciones específicas, el copolímero de alcohol polivinílico-ácido acrílico es un alcohol vinílico y copolímero de acrilato, por ejemplo, un polímero de acrilato de sodio.

35 En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas inyectables que comprenden las microesferas anteriores y un líquido farmacéuticamente aceptable.

40 En otra realización, la invención también proporciona un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende: (a) microesferas prácticamente esféricas adecuadas para la embolización activa y/o el suministro de medicamentos, comprendiendo dichas microesferas (i) un material polimérico biocompatible que comprende PVA, (ii) un agente de contraste no iónico, en donde las microesferas tienen un tamaño uniforme y un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ ; y (b) un líquido farmacéuticamente aceptable. El método comprende poner en contacto las microesferas que tienen un diámetro comprendido de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$  con una solución que contiene un agente de contraste no iónico en un líquido farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, las microesferas son hinchables, por ejemplo, en la solución farmacéuticamente aceptable y tienen un diámetro de 10  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$  antes de hincharse. Las microesferas se pueden de forma opcional esterilizar, por ejemplo, mediante radiación (por ejemplo, mediante rayos gamma o beta).

50 En otra realización, la invención proporciona un método de preparación de la composición farmacéutica que comprende: (a) microesferas prácticamente esféricas adecuadas para la embolización activa y/o el suministro de medicamentos, comprendiendo dichas microesferas (i) un material polimérico biocompatible que comprende PVA, (ii) un agente de contraste no iónico, y (iii) un medicamento; en donde las microesferas son hinchables, por ejemplo, en una solución farmacéuticamente aceptable, tienen un tamaño uniforme y un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ .; y (b) un líquido farmacéuticamente aceptable. El método comprende: (a) poner en contacto las microesferas que tienen un diámetro comprendido en el intervalo de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$  con una solución de un agente de contraste no iónico en un líquido farmacéuticamente aceptable en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% de lo que sería necesario para saturar las microesferas y (b) añadir una solución de un medicamento en una solución farmacéuticamente aceptable hasta que las microesferas quedan saturadas. Las microesferas se pueden de forma opcional esterilizar, por ejemplo, mediante radiación (por ejemplo, mediante rayos gamma o beta).

60 En otra realización, la invención proporciona un método de preparación de composiciones farmacéuticas inyectables que comprenden microesferas, comprendiendo dicho método: (a) poner en contacto microesferas hinchables que tienen un diámetro comprendido en el intervalo de 10  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , que comprenden un material polimérico biocompatible que comprende alcohol polivinílico, con una solución de un medicamento en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% de lo que sería necesario para saturar las microesferas, y (b) añadir una solución de un agente de contraste no iónico a un líquido farmacéuticamente

aceptable hasta que las microesferas quedan saturadas. Las microesferas, de forma opcional, se pueden a continuación esterilizar, por ejemplo, mediante radiación (por ejemplo, mediante rayos gamma o beta).

5 En otra realización, se proporciona un método para embolización activa en un mamífero que comprende administrar a un mamífero una microesfera según la invención o una composición farmacéutica según la invención.

10 En otra realización, se proporciona un método de embolización activa en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que tiene una enfermedad dependiente de angiogénesis una microesfera según la invención o una composición farmacéutica según la invención.

15 En otra realización, se proporciona un método para el suministro de medicamentos a un mamífero, con o sin embolización, que comprende administrar a un mamífero una microesfera según la invención o una composición farmacéutica según la invención.

En otra realización, se proporciona un método para el suministro de medicamentos a un mamífero, con o sin embolización, que comprende administrar a un mamífero que tiene una enfermedad dependiente de angiogénesis una microesfera según la invención o una composición farmacéutica según la invención.

20 En otra realización, se proporciona un método para el suministro de medicamentos a un mamífero, con o sin embolización, que comprende administrar a un mamífero que tiene un tumor u otra forma de cáncer una microesfera según la invención o una composición farmacéutica según la invención. En determinadas realizaciones, la microesfera o la composición farmacéutica se administra localmente en el sitio del tumor u otra forma de cáncer, por ejemplo, directamente en la masa tumoral.

25 En otras realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un tumor u otra forma de cáncer en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que tiene el tumor u otra forma de cáncer una microesfera según la invención o una composición farmacéutica según la invención. En determinadas realizaciones, la microesfera o la composición farmacéutica se administra de forma local al sitio del tumor u otra forma de cáncer, o directamente en él. En algunas realizaciones, el tumor u otra forma de cáncer se trata mediante suministro localizado de medicamentos. En otras realizaciones, el tumor u otra forma de cáncer se trata mediante suministro localizado de medicamentos en combinación con embolización.

30 En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos de tratamiento de sitios de excisión de tumores, comprendiendo la administración de microesferas según la invención o una composición farmacéutica según la invención a márgenes de resección de un tumor después de la escisión, de modo que se inhibe la recidiva local del cáncer y la formación de nuevos vasos sanguíneos en el sitio.

35 En otros aspectos, se proporcionan métodos de embolización de vasos sanguíneos en enfermedades dependientes de angiogénesis no tumorigénicas, que comprenden el suministro de microesferas o una composición farmacéutica según la invención al vaso sanguíneo, de modo que el vaso sanguíneo queda eficazmente ocluido.

40 En otros aspectos, se proporcionan métodos de tratamiento de enfermedades neovasculares de un órgano que comprenden la administración de microesferas según la invención o una composición farmacéutica según la invención a un paciente que lo necesita de modo que se inhibe la formación de nuevos vasos sanguíneos.

45 En otros aspectos, se proporcionan métodos de tratamiento del dolor relacionado con tumores que comprenden la administración de microesferas según la invención o una composición farmacéutica según la invención a un paciente que lo necesita. En algunas realizaciones el dolor se trata suministrando medicamentos que utilizan una microesfera de la invención, solos o en combinación con embolización.

50 Estos y otros aspectos de la presente invención resultarán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada y dibujos adjuntos. Se exponen, además, diversas referencias que se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

55 **Descripción detallada de la invención**

En aras de la claridad de la descripción, y no a modo de limitación, la descripción detallada de la presente invención se divide en los siguientes subapartados.

60 Definiciones

65 En la presente memoria, "microesferas" significa polímero o combinaciones de polímeros transformados en cuerpos de diversos tamaños. Las microesferas pueden tener cualquier forma, si bien a menudo tienen una forma prácticamente esférica. En determinadas realizaciones, las microesferas son estériles, ya sea solas o cuando están en forma de solución inyectable. Las microesferas se pueden esterilizar mediante cualquier método

conocido en la técnica, por ejemplo, mediante irradiación, por ejemplo, con rayos gamma o beta. En algunas realizaciones, la superficie de la microesfera resulta lisa con un aumento de menos de 1000. Las microesferas de la presente invención pueden comprender otros materiales como se describe y define en la presente memoria.

5 En la presente memoria, “prácticamente esférica” generalmente significa una forma que es próxima a la de una esfera perfecta, que se define como un volumen que presenta una superficie exterior mínima. Especialmente, “prácticamente esféricas” en la presente invención significa que, cuando se observa cualquier sección transversal de la microesfera, la diferencia entre el diámetro mayor y el diámetro menor es inferior a 20%, inferior a 10% o inferior a 5%, dependiendo de la realización utilizada.

10 En la presente memoria, el término “aproximadamente” o “de forma aproximada” significa no mayor o inferior a 20%, preferiblemente 10% y, más preferiblemente, 5% (o 1% o menos) de un valor o intervalo dado.

15 En la presente memoria, “promotor de adhesión celular” en la presente invención significa cualquier material que, debido a su presencia en o asociación con las microesferas, favorece o mejora la adhesión celular a la superficie de las microesferas. Dichos materiales son a menudo proteínas que se asocian con la superficie de las microesferas mediante enlaces covalentes o mediante interpenetración polimérica.

20 En la presente memoria, “agente terapéutico” en la presente invención se refiere a cualquier sustancia que proporciona efectos terapéuticos al proceso de enfermedades dependientes de angiogénesis o respuestas biológicas o fisiológicas a las enfermedades dependientes de angiogénesis. Un ejemplo de un agente terapéutico es un agente antiinflamatorio que evita o que reduce el efecto de inflamaciones asociadas con enfermedades dependientes de angiogénesis.

25 En la presente memoria, “interacción hidrófila” alude a moléculas o partes de moléculas que se pueden sustancialmente unir a, absorber en y/o disolver en agua. Esto puede dar lugar a hinchado y/o a la formación de geles reversibles.

En la presente memoria, “interacción hidrófoba” alude a moléculas o a partes de moléculas que sustancialmente no se unen con, absorben en y/o disuelven en agua.

30 En la presente memoria, microesferas “hinchables” alude a microesferas que son capaces de aumentar de tamaño, reteniendo no obstante prácticamente la misma forma, bajo determinadas condiciones como, por ejemplo, líquidos acuosos o fluidos fisiológicos en contacto. En determinadas realizaciones las microesferas hinchables se pueden alargar aproximadamente 15 veces con respecto a su tamaño original o aproximadamente 64 veces con respecto a su volumen original. En determinadas realizaciones, las microesferas hinchables aumentan aproximadamente 4 veces su tamaño original o 64 veces en volumen al entrar en contacto con solución salina (solución de cloruro de sodio al 0,9%).  
 35 En algunas realizaciones microesferas “hinchables” alude a microesferas que tienen la capacidad de absorber agua. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la velocidad de absorción de agua de una microesfera hinchable es de al menos aproximadamente 750 g/g. El grado de hinchamiento se puede controlar controlando factores como, por ejemplo, los disolventes en los que se suspenden y los polímeros específicos utilizados para preparar las microesferas.  
 40 En determinadas realizaciones se ajusta el grado de reticulación y en otras realizaciones, la reticulación no se ajusta o no está presente. Esta propiedad permite inyectar las microesferas a través de agujas de, por ejemplo, un calibre de 18 a 30, o inferior, y que no obstante se expandan y queden fijadas al sitio de inyección y con suficiente tamaño para evitar o reducir el riesgo de ser eliminadas por el sistema linfático o inmunológico del mamífero.

45 En la presente memoria, “polímeros con alta capacidad de absorción de agua” alude a polímeros que pueden absorber al menos 5% de agua en peso o que son capaces de aumentar su peso seco hasta aproximadamente 20 veces su peso original cuando absorben agua. En algunas realizaciones, las microesferas son “polímeros superabsorbentes” que pueden hasta aproximadamente 300 veces, hasta aproximadamente 400 veces, hasta aproximadamente 500 veces, hasta aproximadamente 600 veces, hasta aproximadamente 700 veces, o hasta  
 50 aproximadamente 750 veces o más su peso inicial de un fluido fisiológico. Por ejemplo, 1 g de microesferas secas puede absorber hasta aproximadamente 300 g, hasta aproximadamente 400 g, hasta aproximadamente 500 g, hasta aproximadamente 600 g, hasta aproximadamente 700 g, o hasta aproximadamente 750 g, o más, de agua desionizada a temperatura ambiente (25 °C) y bajo presión atmosférica.

55 Las microesferas de la presente invención, en determinadas realizaciones, pueden comprender partículas que son “hidrófilas”. En la presente memoria, el término “hidrófilo” significa que las partículas se pueden disolver, absorber, o mezclar fácilmente con agua o soluciones acuosas.

60 En la presente memoria, “inyectable” significa capaz de ser administrado, suministrado o transportado al cuerpo mediante jeringuilla, catéteres, agujas u otros medios de inyección o de infusión de microesferas en un medio líquido.

65 En la presente memoria, “tratar”, “tratamiento” y “tratando” aluden a la reducción o mejora de la progresión, severidad y/o duración de una enfermedad determinada resultante de la administración de una o más terapias (incluida, aunque no de forma limitativa, la administración de microesferas de la invención). En determinadas realizaciones, los términos se refieren a la reducción del dolor asociado con una o más enfermedades o trastornos.

En la presente memoria, “administrar” o “administración” alude al acto de inyectar o suministrar físicamente una sustancia tal y como existe fuera del cuerpo (por ejemplo, un anticuerpo de la invención) a un paciente, por ejemplo, aunque no de forma limitativa, mediante suministro por vía pulmonar (por ejemplo, inhalación), mucosa (por ejemplo, intranasal), intradermal, intravenosa, intramuscular y/o cualquier otro modo de suministro físico descrito en la presente memoria o conocido en la técnica. Cuando se está tratando una enfermedad, o síntomas de la misma, la administración de la terapia (por ejemplo, las microesferas de la invención) se produce de forma típica después de la aparición de la enfermedad o síntomas de la misma. Cuando se está previniendo una enfermedad, o síntomas de la misma, la administración de la terapia (por ejemplo, las microesferas de la invención) de forma típica se produce antes de la aparición de la enfermedad o síntomas de la misma.

El término “cantidad eficaz” en la presente memoria alude a la cantidad de terapia (por ejemplo, una microesfera o composición de la invención) que es suficiente para reducir y/o mejorar la severidad y/o la duración de una enfermedad dada y/o de un síntoma dado relacionado con esta.

El término “local” en la presente memoria alude a un animal, preferiblemente un mamífero y, con máxima preferencia, un humano.

El término “bebé” en la presente memoria alude a un humano de menos de 24 meses, preferiblemente de menos de 16 meses, menos de 12 meses, menos de 6 meses, menos de 3 meses, menos de 2 meses o menos de 1 mes de edad.

En la presente memoria, el término “en combinación” en el contexto de la administración de otras terapias se refiere al uso de más de una terapia. El uso del término “en combinación” no es restrictivo en términos del orden en que se administra la terapia a un paciente que padece una infección. Una primera terapia se puede administrar antes de (por ejemplo, 1 minuto, 45 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas), de forma simultánea, o después de (por ejemplo, 1 minuto, 45 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas) la administración de una segunda terapia a un sujeto que padeció, padece o es susceptible de padecer una enfermedad dada. Se puede administrar cualquier terapia adicional y en cualquier orden con las otras terapias adicionales. En determinadas realizaciones, las microesferas de la invención se pueden administrar en combinación con una o más terapias (por ejemplo, terapias que no son microesferas de la invención que actualmente se administran para evitar, tratar, gestionar y/o mejorar una enfermedad dada y otros síntomas relacionados con ella). Ejemplos no limitativos de terapias que se pueden administrar en combinación con microesferas de la invención incluyen agentes analgésicos, agentes anestésicos, antibióticos o agentes inmunomoduladores o cualquier otro agente citado en la Farmacopea de los Estados Unidos y/o en el vademécum para médicos (Physician’s Desk Reference).

En la presente memoria, los términos “gestionar”, “que gestiona” y “gestión” aluden a los efectos beneficiosos que un paciente obtiene a partir de una terapia (por ejemplo, las microesferas de la invención) que no dan lugar a la cura de la infección. En determinadas realizaciones, se administra a un paciente una o más terapias para “gestionar” una enfermedad dada o uno o más síntomas relacionados con ella, para evitar el avance o empeoramiento de la enfermedad.

El término “farmacéuticamente aceptable” en la presente memoria significa aprobado por una entidad normativa del gobierno federal o estatal, o recogido en la Farmacopea de los Estados Unidos, en la Farmacopea Europea u en otras farmacopeas generalmente reconocidas para su uso en animales y, más especialmente, en humanos.

En la presente memoria, los términos “evita”, “que evita” y “prevención” aluden a la inhibición total o parcial de una enfermedad dada; la inhibición total o parcial del desarrollo o comienzo del avance de una enfermedad, o de un síntoma relacionado con ella en un paciente; la inhibición total o parcial del avance de una enfermedad dada o de un síntoma relacionado con ella.

En la presente memoria, los términos “paciente” y “sujeto” se usan de forma intercambiable. En la presente memoria, un paciente es preferiblemente un mamífero como, por ejemplo, un no primate (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, gatos, perros, ratas, etc.) y un primate (por ejemplo, un mono o un humano), con máxima preferencia un humano. En algunas realizaciones, el paciente es un bebé, un niño, un adulto o un paciente de avanzada edad.

En la presente memoria, el término “terapia” alude a cualquier protocolo, método y/o agente que se puede utilizar en la gestión, tratamiento y/o mejora de una enfermedad dada, o de un síntoma relacionado con ella. En determinadas realizaciones, los términos “terapias” y “terapia” aluden a una terapia biológica, terapia de apoyo y/u otras terapias conocidas para el experto en la técnica, por ejemplo, personal médico, útiles en la gestión o tratamiento de una enfermedad dada, o de un síntoma relacionado con ella.

#### Microesferas

En determinadas realizaciones, las microesferas de la presente invención son visibles mediante técnicas fluoroscópicas. Es decir, en algunas realizaciones, las microesferas se cargan con, asocian con o contienen un agente



de contraste adecuado, por ejemplo, un agente de contraste no iónico. En algunas realizaciones, las microesferas de la invención son visibles de forma fluoroscópica y comprenden un medicamento. Una de dichas realizaciones es una microesfera hinchable que contiene PVA prácticamente esférica que comprende un agente de contraste no iónico y un medicamento contra el cáncer. Otra realización es una microesfera hinchable que contiene PVA prácticamente esférica que comprende un agente de contraste no iónico y un medicamento quimioterapéutico o calmante del dolor.

En determinadas realizaciones, las microesferas para usar en la presente invención son biocompatibles, hidrófilas, prácticamente esféricas y no tóxicas y comprenden al menos un polímero. En algunas realizaciones, el polímero es un polímero hidrófilo. En realizaciones específicas, el polímero es un polímero con alta capacidad de absorción de agua o superabsorbente. En algunas realizaciones, las microesferas, en su forma seca, son hinchables al entrar en contacto o ser expuestas de otra forma a líquidos, por ejemplo, el agua, solución salina, tampón o fluidos fisiológicos.

En determinadas realizaciones, las microesferas son inyectables a través de una aguja de calibre 18 o inferior y no pueden ser eliminadas por el sistema inmunológico o linfático. En algunas realizaciones, los polímeros se recubren con agentes que promueven adhesión celular. En realizaciones específicas, se unen células vivas a las microesferas que forman capas de células en su interior o en su superficie que se unen con tejidos circundantes y pueden mejorar la estabilidad a largo plazo de las perlas.

Las microesferas son estables en suspensión, lo que permite formular las microesferas y almacenarlas en suspensión e inyectarlas con diferentes líquidos. De forma más específica, la naturaleza hidrófila de las microesferas permite colocarlas en suspensión y, en particular, en forma de soluciones estériles y pirogénicas (exentas de pirógenos), evitando al mismo tiempo la formación de agregados o la adhesión a las paredes de los recipientes de almacenamiento y dispositivos de implantación como, por ejemplo, catéteres, jeringuillas, agujas y similares.

Las microesferas de la invención se pueden implantar, por ejemplo mediante inyección, en diversas ubicaciones del cuerpo. El material polimérico para usar en la presente invención no es tóxico para los tejidos y las células y es biocompatible, es decir, generalmente no causa inflamación. Las microesferas pueden mantener su forma y posición general una vez implantadas en un sitio deseado. Las microesferas de la presente invención son compresibles y, en realizaciones específicas, se pueden inyectar a través de agujas de calibre 18 o inferior.

Dichas propiedades se pueden lograr en dos etapas. Primero, el tamaño de las microesferas antes de la inyección se puede controlar cuidadosamente utilizando disolventes, concentración de sal y nivel de pH adecuados y determinando el tamaño final de la microesfera después de la saturación. Con el tamaño final y la cantidad de líquido necesaria para lograr la saturación que se ha determinado, las microesferas antes de la inyección se pueden ajustar de modo que o bien mantengan su tamaño original o bien se hinchen en cierta medida al entrar en contacto con el disolvente. El hinchamiento depende del disolvente utilizado, incluido el pH y la fuerza iónica del disolvente. El hinchamiento previo a la inyección se controla de modo que las microesferas son fácilmente inyectables mediante agujas de calibre 18 o más pequeñas (por ejemplo, calibre 30). En segundo lugar, después de la inyección y después de entrar en contacto con tejidos en el sitio de inyección, las microesferas se pueden hinchar adicionalmente hasta un tamaño predeterminado o retener su tamaño previo a la inyección, permitiendo cualquiera de ambos tamaños la fijación de las microesferas en el sitio de inyección. En determinadas realizaciones, las microesferas logran también un efecto de embolización. El grado de hinchamiento previo a la inyección, y por lo tanto el hinchamiento posterior a la inyección, se puede determinar a partir de las microesferas utilizadas en particular y la naturaleza y ubicación de las deficiencias tratadas y del disolvente utilizado para el hinchamiento.

Las microesferas para utilizar en la presente invención son flexibles, de modo que se pueden introducir y pasar fácilmente a través de dispositivos de inyección y catéteres pequeños sin alterarlas de forma permanente, pero las microesferas son también resistentes al esfuerzo de contracción muscular generado durante y después del proceso de implantación. Las microesferas también son térmicamente estables lo que permite una sencilla y cómoda esterilización y almacenamiento a temperatura ambiente, en ambientes refrigerados o a temperaturas de congelación.

En determinadas realizaciones, las microesferas son prácticamente esféricas, es decir, tienen una forma próxima a la de una esfera perfecta, que se define como un volumen que presenta una superficie externa mínima. En algunas realizaciones, la superficie de la microesfera muestra un aspecto liso con una ampliación inferior a 1000.

Las microesferas se pueden hinchar en un líquido farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, agua, soluciones tampón, solución salina, líquidos corporales, soluciones de sal acuosas. En algunas realizaciones, las microesferas secas se pueden hinchar hasta aproximadamente 2 veces, aproximadamente 5 veces, o aproximadamente 10 veces el diámetro de la microesfera seca cuando se saturan con un líquido como, por ejemplo, agua desionizada a temperatura ambiente (25 °C).

En determinadas realizaciones, las microesferas secas son polímeros con alta capacidad de absorción de agua y/o polímeros superabsorbentes. En la presente memoria, "superabsorbente" significa que 1 g de microesfera seca puede absorber hasta aproximadamente 300 g, hasta aproximadamente 500 g, o hasta aproximadamente 700 g de agua desionizada a temperatura ambiente (25 °C) y a presión atmosférica.

En determinadas realizaciones, las microesferas tienen una forma uniforme, lo que significa que la diferencia de diámetro entre las microesferas individuales es de aproximadamente 0  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 0  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 0  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ . En algunas realizaciones, las microesferas tienen diferencias de diámetro de 100  $\mu\text{m}$  o inferiores, de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  o inferiores, de aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  o inferiores, de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  o inferiores o de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  o inferiores.

Una microesfera individual según la invención puede tener un diámetro comprendido en el intervalo de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  en su forma seca, es decir, antes de hincharse. En la presente memoria, las microesferas "secas" son microesferas que tienen menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 7%, menos de aproximadamente 5% (por ejemplo de aproximadamente 4% - 5%), menos de aproximadamente 3% o menos de aproximadamente 1% de un líquido, por ejemplo, de agua. Las microesferas secas pueden estar en forma de polvo. En algunas realizaciones, el diámetro de la microesfera antes de hincharse es de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 70  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 120  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 120  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 53  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 106  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 106  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 212  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 212  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 350  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

Con máxima preferencia, las microesferas están en una población en donde más de 68% tienen un diámetro de  $\pm 20\%$  del diámetro medio,  $\pm 10\%$  del diámetro medio, o  $\pm 5\%$  del diámetro medio. En una realización, las microesferas están en una población en donde más de 75% tienen un diámetro de  $\pm 20\%$  del diámetro medio,  $\pm 10\%$  del diámetro medio, o  $\pm 5\%$  del diámetro medio. Por ejemplo, en una realización, las microesferas tienen un diámetro de entre aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 212  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . En determinadas realizaciones, las microesferas tienen un diámetro medio de 225  $\mu\text{m}$  y, en algunas realizaciones, 75% de la población tiene un intervalo de  $\pm 10\%$  del diámetro medio 225  $\mu\text{m}$  (es decir, 225  $\mu\text{m} \pm 22,5 \mu\text{m}$ ).

En realizaciones específicas, las microesferas secas se hinchan cuando entran en contacto con un líquido farmacéuticamente aceptable. En su forma hinchada o parcialmente hinchada (es decir, cuando las microesferas ya no están en forma de polvo, sino en forma de suspensión o de hidrogel), las microesferas pueden tener un diámetro comprendido en el intervalo de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2000  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2000  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1500  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1500  $\mu\text{m}$ . El diámetro de las microesferas se puede determinar, por ejemplo, microscópicamente. El diámetro de las microesferas se puede determinar por cualquiera de diversos métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, sistemas láser. En algunas realizaciones, las microesferas secas se hinchan hasta aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, o aproximadamente 6 veces el diámetro de la microesfera seca antes de hincharse. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el diámetro de las microesferas hinchadas puede ser de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 6 veces el diámetro de cualquiera de los diámetros de las microesferas secas, o intervalos de diámetros de las mismas, descritos en otra parte de la presente memoria.

Es un aspecto de la invención proporcionar microesferas que contienen (a) un material polimérico, (b) un agente de contraste no iónico y (c) un medicamento, por ejemplo, un medicamento en forma de sal. En determinadas realizaciones, el material polimérico comprende un polímero o copolímero seleccionado del grupo que consiste en alcohol polivinílico, poliácridamida, o poliácridato. Preferiblemente, el material polimérico además comprende grupos cargados, por ejemplo grupos con cargas positivas o con cargas negativas que pueden estar presentes, por ejemplo, como grupos funcionales de un copolímero o una unidad de reticulación o que se pueden introducir mediante modificación química de los polímeros. El grupo o grupos iónicos pueden ser grupos con cargas positivas, con cargas negativas o ambos tipos. En determinadas realizaciones, el grupo iónico puede ser un grupo amino protonado o un grupo ácido carboxílico deprotonado (por ejemplo, grupos éster hidrolizados).

El material polimérico de la presente invención incluye, aunque no de forma limitativa, un polímero o copolímero acrílico, un polímero o copolímero de poliácridamida, o un polímero o copolímero de acetato de polivinilo. El material polimérico también puede contener un polímero o copolímero de ácido poliláctico, un polímero o copolímero de tipo polianhidro, un polímero o copolímero de tipo poliácridonitrilo, un polímero o copolímero de tipo polisacárido, y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, el material polimérico comprende PVA. Más preferiblemente, el material polimérico comprende un copolímero de PVA. El material polimérico puede también comprender un polímero o un copolímero de poliácridato. En determinadas realizaciones, el material polimérico es un copolímero de PVA-poliácridato. En otras realizaciones, el material polimérico es un copolímero de PVA-acrilato de sodio.

Otro polímero adecuado es un polímero o un copolímero de ácido acrílico. Otro material adecuado es un polímero o un copolímero de acrilamida.

- 5 El material polimérico puede incluir uno o más polímeros, una o más mezclas, un copolímero, mezclas de copolímeros o mezclas de polímero-copolímero.

En determinadas realizaciones, el material polimérico es esencialmente hidrófilo. Esto significa que las microesferas contienen al menos un polímero o un copolímero hidrófilo pero pueden también incluir la presencia de polímeros o copolímeros hidrófobos siempre que las característica general de la microesfera sea sustancialmente hidrófila y no hidrófoba. En algunas realizaciones, el polímero hidrófilo es un polímero que contiene grupos -OH y/o -NH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, el polímero hidrófilo contiene grupos iónicos.

15 Polímeros adecuados que pueden contener el material polimérico son alcohol polivinílico, poliácrilato, poliácridamida, poliácridonitrilo, acetato de polivinilo o acetales de polivinilo.

Un polímero según la invención es un polímero que contiene unidades de alcohol polivinílico o acetato de polivinilo y grupos acrilamida.

- 20 Otro polímero según la invención es un polímero que contiene unidades de alcohol polivinílico o acetato de polivinilo en sus formas protonadas o deprotonadas incluidos contraiones.

En una realización, el poliácridato es un éster de ácido poliácrido hidrolizado. Ejemplos de poliácridatos son, sin limitación, poliácridato de sodio, poliácridato de potasio, poliácridato de amonio o mezclas de los mismos.

25 El material polimérico, por ejemplo PVA, puede ser reticulado o no reticulado.

En algunas realizaciones, cuando se utiliza un material polimérico que comprende un copolímero de PVA-poliácridato, la relación de unidades de PVA a unidades de poliácridato es de aproximadamente 2 a 8 (de aproximadamente 2 : 8) a aproximadamente 8 a 2 (aproximadamente 8 : 2). En algunas realizaciones, la relación de restos acrilato a restos alcohol vinílico es de aproximadamente 2 a 8 a aproximadamente 8 a 2 como, por ejemplo, en un copolímero de acrilato de sodio y alcohol vinílico.

35 Cuando el PVA es reticulado, el material polimérico puede comprender de aproximadamente 0,5% a 20% en peso de reticulantes. La cantidad de reticulantes puede variar de aproximadamente 0% a aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, o aproximadamente 90% o superior de las unidades de polímero.

40 En algunas realizaciones, la microesfera comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 95% en peso de alcohol polivinílico. En determinadas realizaciones, la microesfera comprende alcohol polivinílico en una cantidad seleccionada del grupo que consiste de aproximadamente 1% en peso, aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 45% en peso, aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso, aproximadamente 75% en peso, aproximadamente 80% en peso, aproximadamente 85% en peso, aproximadamente 90% en peso y aproximadamente 95% en peso.

50 En algunas realizaciones, el monómero acrílico hidrófilo en la preparación de un copolímero de PVA se selecciona del grupo que consiste en acrilamida y sus derivados, metacrilamida y sus derivados, ácido de éster acrílico y/o hidroximetilmetacrilato. En algunas realizaciones, el copolímero resultante es saponificado.

La reticulación puede llevarse a cabo utilizando monómeros bifuncionales o multifuncionales en la síntesis del material polimérico. De forma alternativa, el polímero se puede también reticular después de su síntesis, por ejemplo, tratando el polímero (por ejemplo, PVA) con un aldehído, por ejemplo glutaraldehído, formaldehído y similares. Ejemplos de monómeros bifuncionales que se pueden utilizar para la preparación de copolímeros reticulados incluyen, aunque no de forma limitativa, acrilamidas monofuncionales o bifuncionales, *por ejemplo*, la N, N'-metilén-bis-acrilamida, N',N'-dialilacrilamida o glicoxal-bis-acrilamida.

60 En algunas realizaciones, las microesferas según la invención comprenden un agente de contraste no iónico. El agente de contraste se puede cargar sobre la microesfera, asociar con la microesfera, o ser absorbido, adsorbido o contenido en o sobre la microesfera. De forma alternativa, el agente de contraste es una solución de vehículo para la microesfera. Preferiblemente, el agente de contraste se carga en la microesfera. En otras realizaciones, las microesferas no comprenden un agente de contraste como, por ejemplo, un agente de contraste no iónico.

65

El agente de contraste no iónico según la invención puede ser un agente de contraste para rayos X, TC, IRM, o una combinación de los mismos. El agente de contraste puede ser paramagnético o superparamagnético. En algunas realizaciones, el agente de contraste según la invención es un agente de contraste para rayos X (también denominado agente fluoroscópico o radioopaco) o un agente de contraste para TC. En determinadas realizaciones, el agente contiene yodo. Los agentes de contraste no iónicos pueden ser monoméricos, diméricos o poliméricos.

Ejemplos de agentes de contraste no iónicos según la invención son, sin limitación metrizamida, iopamidol (Isovue™ o Iopamiron™), iodixanol (Visipaque™), iohexol (Omnipaque™), iopromida (Ultravist™), iobitridol, iomeprol, iopentol, iopamiron, ioxilán, iotrolán, gadodiamida, gadoteridol, iotrol, ioversol (Optiray™) o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, el agente de contraste no es iopamidol. En otras realizaciones, la microesfera comprende iopamidol, al menos un agente de contraste no iónico adicional y/o al menos un medicamento. En realizaciones específicas, los agentes de contraste no iónicos que se pueden utilizar son iodixanol, iohexal, iopromida y ioversol. En otra realización, el agente de contraste no iónico es gadodiamida o gadoterido).

Las microesferas según la invención se pueden preparar sintetizando primero microesferas compuestas del material polimérico. Ejemplos de dichas microesferas se proporcionan, por ejemplo, en EP-1 128 816 B1, WO 01/72281, JP-6-56676, JP-54-37994, y las patentes US-4.320.040 y US-4.367.323, que se incorporan en la presente memoria como referencia.

Las microesferas se pueden preparar mediante polimerización en suspensión, polimerización gota a gota o cualquier otro método conocido para el experto en la técnica. El modo de preparación de microesferas seleccionado dependerá generalmente de las características deseadas, por ejemplo, el diámetro de las microesferas y la composición química de las microesferas resultantes. Las microesferas de la presente invención se pueden obtener mediante métodos estándar de polimerización descritos en la técnica (ver, *por ejemplo*, E. Boschetti, *Microspheres for Biochromatography and Biomedical Applications. Part I, Preparation of Microbeads*, In: *Microspheres. Microencapsulation and Liposomes*. John Wiley & Sons, Arshady R., Ed., vol. 2, p. 171 – 189 (1999), que se incorpora en la presente memoria como referencia). En algunas realizaciones, las microesferas se preparan a partir de una solución acuosa de monómeros y de forma opcional contienen agentes de adhesión celular tales como colágeno o gelatina (la gelatina es colágeno desnaturalizado). La solución puede entonces mezclarse con un disolvente compatible no acuoso para crear una suspensión de gotículas, que se transforman a continuación en gel sólido mediante polimerización de monómeros mediante catalizadores apropiados. Las microesferas se pueden recoger entonces mediante filtración o centrifugación, lavar y, de forma opcional, esterilizar. Puesto que la emulsión o la polimerización en suspensión parte de gotículas dispersas, después de la polimerización se obtendrán microesferas esféricas. La velocidad de agitación determina el tamaño de las gotículas formadas. Por lo tanto, el tamaño de las microesferas resultantes se puede controlar mediante la velocidad de agitación utilizada durante la polimerización. En determinadas realizaciones, las velocidades de agitación están comprendidas en el intervalo de aproximadamente 100 RPM a aproximadamente 250 RPM, por ejemplo, aproximadamente 100 RPM, aproximadamente 125 RPM, aproximadamente 150 RPM, aproximadamente 200 RPM, aproximadamente 225 RPM, o aproximadamente 250 RPM.

Los promotores de adhesión celular o agentes marcadores se pueden introducir de forma opcional sobre o en las microesferas mediante procedimientos de acoplamiento químico bien conocidos en cromatografía de afinidad, conocidos con el término "inmovilización de ligandos". Otro método de introducción es mediante difusión dentro de la red de gel que constituye la microesfera y atrapando e inmovilizando a continuación las moléculas difusas mediante precipitación o reticulación química.

Las microesferas de la invención se pueden obtener mediante métodos estándar de polimerización descritos en la técnica, por ejemplo, en la patente francesa núm. 2.378.808, las patentes US-5.648.100, US-5.635.215 y US-4.480.044, que se incorporan todas en la presente memoria como referencia. En general, la polimerización de monómeros en solución se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C y entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 60 °C, en presencia de un iniciador de reacción de polimerización.

El iniciador de polimerización se escoge de forma ventajosa de entre sistemas redox.

También es posible utilizar combinaciones de un persulfato de metal alcalino con N, N, N', N'-tetrametilendiamina o con dimetilaminopropionitrilo, peróxidos orgánicos, tales como peróxidos de benzoilo o 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo. El experto en la técnica puede adaptar la cantidad de iniciador utilizada según la cantidad de monómeros y la velocidad de polimerización deseada. La polimerización se puede llevar a cabo en masa o en emulsión o suspensión.

En el caso de polimerización en masa, la solución acuosa que contiene los diferentes constituyentes disueltos y el iniciador experimentan polimerización en un medio homogéneo. Esto hace posible tener acceso a una masa de gel acuoso que se puede separar a continuación en microesferas a través, por ejemplo, de la malla de un tamiz.

En realizaciones específicas, el método de preparación es mediante emulsión o polimerización en suspensión, lo que permite tener acceso directamente a microesferas esféricas de un tamaño deseado. Por ejemplo, se puede mezclar mediante agitación una solución acuosa que contiene los diferentes constituyentes disueltos (*por ejemplo*,

monómeros diferentes y agentes de adhesión celular diferentes), con una fase orgánica líquida no miscible en agua y de forma opcional en presencia de un emulsionante. La velocidad de agitación se puede ajustar para obtener una emulsión de fase acuosa en la fase orgánica formando gotas del diámetro deseado. A continuación se puede comenzar la polimerización mediante la adición del iniciador. La polimerización puede ir acompañada de una reacción exotérmica y su desarrollo se puede seguir mediante medición de la temperatura del medio de reacción.

Es posible, en algunas realizaciones, utilizar como fase orgánica aceites vegetales o minerales, determinados productos de destilación de petróleo, hidrocarburos clorados, o una mezcla de dichas soluciones diferentes.

Además, cuando el iniciador de polimerización incluye diversos componentes (sistema redox), es posible añadir uno de ellos a la fase acuosa antes de la emulsión.

Las microesferas así obtenidas se pueden recuperar a continuación enfriando, decantando y filtrando. Las microesferas se pueden separar entonces según sus tamaños, por ejemplo, utilizando una malla o tamiz de un tamaño específico y lavando para eliminar las trazas de producto secundario que pudiera haber.

La etapa de polimerización puede ir seguida de una etapa de reticulación del agente de adhesión celular y, si es posible, de una etapa de tratamiento con agente marcador en el caso de microesferas que se hacen identificables mediante injerto posterior a la síntesis.

Las microesferas se pueden poner a continuación en contacto con una solución que contenga un agente de contraste, por ejemplo, un agente de contraste no iónico. Si se desea también cargar las microesferas con un medicamento, la carga con el agente de contraste no se lleva a cabo hasta la completa saturación. Para ello, se determina primero la cantidad de líquido que pueden absorber las microesferas. A continuación, las microesferas secas se saturan con aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, o aproximadamente 60%, hasta aproximadamente 70% o aproximadamente 80% en peso de la cantidad de solución necesaria para la saturación completa del agente de contraste que contiene la solución. A continuación, las microesferas se pueden cargar con una solución que comprende uno o más medicamentos u otros agentes hasta una saturación parcial o completa. De forma alternativa, se pueden cargar primero las microesferas con una solución de medicamento hasta saturación parcial o completa y cargarlas posteriormente (o de forma simultánea) con un agente de contraste.

Como se describe en otra parte de la presente memoria, es posible llevar a cabo la carga solamente hasta una fracción de la solución que es necesaria para la completa saturación y dejar que se produzca la saturación completa (hinchamiento) en el sitio de tejido para el que se prevé implantar, inyectar o administrar de otro modo las microesferas.

Por lo tanto, en los métodos descritos anteriormente las microesferas se pueden administrar ya cargadas con el medicamento, o también sin cargar o parcialmente cargadas antes, de forma simultánea, o después de la administración de la solución de medicamento. Cuando se administran las microesferas y el medicamento, por ejemplo, de forma simultánea, por separado, o en secuencia, se contemplan kits que comprenden (a) microesferas, (b) agente de contraste y (c) uno o más medicamentos.

En realizaciones específicas, se pueden cargar 100 mg de microesferas secas según la invención con una cantidad de aproximadamente 4 ml a aproximadamente 12 ml, preferiblemente de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 10 ml de solución salina (0,9% en peso de NaCl).

De forma típica, las microesferas según la invención, se pueden cargar con una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 300 mg de un medicamento por 100 mg de microesferas secas.

De forma típica, las microesferas se pueden cargar con un agente de contraste, tal como un agente de contraste no iónico (*por ejemplo*, un agente de contraste que contiene yodo), de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1500 mg de yodo por 100 mg de microesferas secas.

Las microesferas se pueden cargar con una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1500 mg de yodo por mg de microesferas secas con un agente de contraste que contiene yodo y de 1 a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 300 mg de un medicamento por 100 mg de microesfera seca.

La cantidad de carga se puede determinar añadiendo una solución conocida del material que se desea cargar en una cantidad conocida (*por ejemplo*, 100 mg) de microesferas secas. La solución se añade hasta alcanzar la saturación, *es decir*, hasta que se forma un sobrenadante. A continuación, se separa el sobrenadante y se analiza para determinar la cantidad de material de carga. Dicha cantidad se sustrae de la cantidad total del material utilizado para la carga obteniéndose la cantidad de material cargado sobre la microesfera.

Composiciones farmacéuticas

5 La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de las microesferas descritas anteriormente en la presente memoria y un líquido farmacéuticamente aceptable u otro vehículo biocompatible. Las composiciones pueden estar en forma de suspensión, hidrogel o emulsión. La composición puede ser también una suspensión de dichas microesferas en dicho líquido. En algunas realizaciones, las composiciones son estériles.

10 El líquido farmacéuticamente aceptable puede ser, sin limitación, una solución salina, una solución tampón, una solución isotónica, un fluido biológico o una mezcla de estos. El líquido puede ser también una solución de sal, preferiblemente compuesta de cationes seleccionados del grupo que consiste en sodio, potasio, calcio, magnesio, hierro, cinc y amonio, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 5 M.

15 La composición puede comprender las microesferas en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso y el líquido (u otro vehículo biocompatible) en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso. La composición puede también comprender las microesferas en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso y el líquido (u otro vehículo biocompatible) en una cantidad de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso.

20 En algunas realizaciones, el vehículo biocompatible es una solución de base acuosa, una solución hidroorgánica, una solución orgánica, una solución no acuosa o una mezcla de las mismas. En determinadas realizaciones, el vehículo biocompatible comprende una sal compuesta de cationes, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, hierro, cinc, amonio y mezclas de los mismos, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 5 M.

25 Los compuestos cargados en o sobre las microesferas se pueden liberar *in vivo* debido a procesos fisiológicos. La liberación del medicamento o de otro agente cargado sobre las microesferas se puede influenciar mediante el pH y concentraciones de las sales. Por ejemplo, la liberación del medicamento se puede acelerar estableciendo cambios en el pH o cambios en la fuerza iónica en el entorno que rodea las microesferas. Por ejemplo, la liberación de doxorrubicina se puede producir de forma más lenta a un pH de aproximadamente 7,5 que a un pH de aproximadamente 5,3. El experto en la técnica puede determinar fácilmente dichas condiciones óptimas de suministro de medicamentos.

30 En algunas realizaciones, el medicamento se libera en el transcurso de un número determinado de horas, días o semanas. En una realización, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%,  
35 aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, o aproximadamente 100% del medicamento se ha liberado de la microesfera en el transcurso de un determinado período de tiempo, por ejemplo, al cabo de aproximadamente 3 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, o en el transcurso de aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días,  
40 aproximadamente 6 días, o en el transcurso de aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 aproximadamente, aproximadamente 9 semanas, o aproximadamente 10 semanas o más. Las propiedades de suministro de medicamentos dependerán, en parte, de las propiedades del medicamento en concreto utilizado, pero el experto en la técnica las podrá determinar fácilmente.

45 En algunas realizaciones, el medicamento se libera de la microesfera en el transcurso de un determinado número de días o semanas. En una realización se ha liberado más de aproximadamente 1%, pero menos de aproximadamente 5% de medicamento en el transcurso de un período de aproximadamente 72 horas, un período de aproximadamente 96 horas, un período de una semana, un período de dos semanas o un período de cuatro semanas.

50 En otra realización se ha liberado más de aproximadamente 1%, pero menos de aproximadamente 15% de medicamento en el transcurso de un período de aproximadamente 72 horas, un período de aproximadamente 96 horas, un período de una semana, un período de dos semanas y un período de cuatro semanas.

55 En otra realización se ha liberado más de aproximadamente 1%, pero menos de aproximadamente 20% de medicamento en el transcurso de un período de aproximadamente 72 horas, un período de aproximadamente 96 horas, un período de una semana, un período de dos semanas y un período de cuatro semanas.

60 En otra realización se ha liberado más de aproximadamente 1%, pero menos de aproximadamente 25% de medicamento en el transcurso de un período de aproximadamente 72 horas, un período de aproximadamente 96 horas, un período de una semana, un período de dos semanas y un período de cuatro semanas.

65 En otra realización se ha liberado más de aproximadamente 1%, pero menos de aproximadamente 30% de medicamento en el transcurso de un período de aproximadamente 72 horas, un período de aproximadamente 96 horas, un período de una semana, un período de dos semanas y un período de cuatro semanas.

La liberación como se ha descrito anteriormente en la presente memoria se puede medir *in vitro* en presencia de solución salina al 0,9% (solución de NaCl) a temperatura ambiente (25 °C) mientras se agita. En el Ejemplo 5 se describe una medición de liberación típica.

5 Métodos de tratamiento

La presente invención proporciona composiciones y métodos adecuados para tratar tumores u otros tipos de cáncer, enfermedades dependientes de angiogénesis no tumorigénicas, o dolor, por ejemplo dolor relacionado con la presencia de un tumor u otro tipo de cáncer. Dichos cánceres incluyen, sin limitación, cáncer de hígado, de ovario, de pecho, de riñón, de páncreas, de tiroides, de próstata, de útero, de piel, tumores en la cabeza y en el cuello, tumores en el pecho, sarcoma de Kaposi y formas superficiales de cáncer de vejiga. El método de tratamiento puede ser el resultado de un suministro de medicamentos localizado (o sistémico) liberado desde las microesferas cargadas con medicamento, ya sea solo o en combinación con efectos embólicos de las microesferas (“embolización activa”). En determinadas realizaciones, las microesferas cargadas con medicamento de la invención se administran a una ubicación específica del sitio diferente de un vaso sanguíneo (*por ejemplo*, directamente en una masa tumoral) y no se produce embolización del vaso.

Además del cáncer, sin embargo, con las microesferas o composiciones farmacéuticas según la invención también se pueden tratar muchas otras enfermedades dependientes de angiogénesis no tumorigénicas que se caracterizan por el crecimiento anormal de vasos sanguíneos. Ejemplos representativos de dichas enfermedades dependientes de angiogénesis no tumorigénicas incluyen, sin limitación, cicatrices hipertróficas y queloides, retinopatía diabética proliferativa, artritis reumatoide, malformaciones arteriovenosas, placas ateroscleróticas, curación de heridas retardada, articulaciones hemofílicas, fracturas que no sueldan, síndrome de Osier-Weber, psoriasis, granuloma piógeno, escleroderma, tracoma, menorragia y adhesiones vasculares.

De forma similar, las microesferas y composiciones de la invención se pueden utilizar para suministrar medicamentos a diversas células, tejidos u órganos que los necesiten. Por ejemplo, las microesferas y composiciones se pueden utilizar para tratar tumores y cánceres, enfermedades inflamatorias u otras enfermedades asociadas con inflamación, o síntomas de las mismas.

Debería entenderse que los pacientes aptos para embolización activa, embolización activa o suministro de medicamentos con las microesferas según la invención incluyen humanos y animales, preferiblemente humanos, incluidos bebés varón y hembra, niños y adultos, incluidos ancianos. Los pacientes con riesgo de, o bien que actualmente padecen enfermedades hepatocelulares, tales como hepatitis o cáncer de hígado, son una población de pacientes especialmente preferida, por ejemplo, pacientes humanos de raza caucásica o asiática (*por ejemplo*, aunque no de forma limitativa, personas de ascendencia japonesa), de 18 a 75 años. En algunas realizaciones, los pacientes tienen 25-75, 25-50, 50-75 o 18-25 años. En una realización, los pacientes tienen menos de 18 años (*por ejemplo*, 1-5, 5-10, 10-15, 15-18 años). En otra realización, el paciente es mayor de 75 años.

En algunas realizaciones, las microesferas de la invención se utilizan en el tratamiento, gestión o prevención de enfermedad hepatocelular de un paciente. En una realización, el paciente pertenece a la clase A de la escala Child-Pugh. En otra realización, el paciente pertenece a la clase B de la escala Child-Pugh. En otras realizaciones, el paciente pertenece a la clase C de la escala Child-Pugh. La escala Child-Pugh es bien conocida en la técnica, ver, *por ejemplo*, Child and Turcotte (1964) *Surgery and portal hypertension*, *In: The liver and portal hypertension* (editado por: Child CG). Philadelphia, Saunders 1964, 50-64; posteriormente modificado por Pugh y *col.* *Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices* (1973) *Br. J Surg.* 60:648-652. En algunas realizaciones, el paciente está infectado con el virus de la hepatitis C.

Las microesferas y composiciones farmacéuticas según la invención se pueden utilizar en terapias de embolización pasiva y en terapias de embolización activa. Las microesferas se pueden también utilizar como sistemas de suministro, *por ejemplo*, como sistemas de suministro de medicamentos, con o sin embolización.

Las microesferas pueden contener un agente de contraste, por ejemplo un agente de contraste no iónico, y al menos un medicamento (*por ejemplo*, uno, dos, tres, cuatro o más) u otro u otros agentes. Dicho medicamento puede ser cualquiera de uno o más medicamentos antineoplásicos, medicamentos antiangiogénesis, medicamentos antifúngicos, medicamento antiviral, medicamento antiinflamatorio, medicamento antibacteriano, medicamento citotóxico, medicamento quimioterapéutico o calmante del dolor y/o medicamento antihistamínico. El medicamento puede también ser, por ejemplo, cualquiera de una o más hormonas, esteroides, vitaminas, citoquinas, quemoquinas, factores de crecimiento, interleuquinas, enzimas, agentes antialérgicos, medicamentos circulatorios, agentes antituberculosos, agentes antianginas, agentes antiprotzoarios, agentes antireumáticos, narcóticos, agentes glucósidos cardíacos, sedantes, agentes anestésicos locales, agentes anestésicos generales y combinaciones de los mismos. Cuando se usan para el tratamiento del dolor, las microesferas según la invención se cargan preferiblemente con un medicamento calmante del dolor.

En una realización, la microesfera comprende un medicamento antiangiogénico o antineoplásico. En otra realización, la microesfera comprende un medicamento quimioterapéutico o calmante del dolor. En algunas

realizaciones, la microesfera comprende uno o más medicamentos antineoplásicos y uno o más medicamentos quimioterapéuticos o calmantes del dolor.

5 Ejemplos de medicamentos antiangiogénicos o antineoplásicos incluyen, sin limitación, agentes alquilantes, mostazas nitrogenadas, antimetabolitos, antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, andrógenos, antiandrógenos, antiestrógenos, estrógenos y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos incluyen, aunque no de forma limitativa, actinomicina D, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amifostina, aminoglucetimidina, amfotericina B, amsacrina, anastrozol, ansamitocina, arabinosil-adenina, trióxido de arsénico, asparaginasa, aspariginasa Erwinia, BCG Live, benzamida, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, 3-  
10 bromopiruvato, busulfán, calusterona, capecitabina, carboplatino, carcelesina, carmustina, celecoxib, clorambucil, cisplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, arabinósido de citosina, dacarbacina, dactinomicina, darbepoetina alfa, daunorubicina, daunomicina, denileuquina diftotox, dexrazoxano, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, dromostanolona, epirubicina, epoetina alfa, estramustina, estramustina, etopósido, VP- 16, exemestano, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5-FU), flutamida, fulvestrant, demcitabina, gemcitabina, gemtuzumab, acetato de goserelina, hidroxiurea, ibritumomab, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferón (*por ejemplo*, interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b), imiotecan, letrozol, leucovorina, leuprolida, lomustina, meciortamina, megestrol, melfalán (*por ejemplo*, PAM, L-PAM o mostaza de fenilalanina), mercaptopurina, mercaptopolilisina, mesna, mesilato, metotrexato, metoxsalén, mitramicina, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nolvadex, oprelvequina, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato sodio, pegademasa, pegaspargasa, pegfilgrastim, pentostatina, pipobromán, plicamicina, porfimer sodio, procarbacin, quinacrina, raltitrexed, rasburicasa, ribósido, rituximab, sargramostim, espiroplatino, streptozocina, tamoxifeno, tegafur-uracilo, temozolomida, tenipósido, testolactona, tioguanina, tiotepa, activador tisular del plasminógeno, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, zoledronato, sales de los mismos o mezclas de los mismos.

25 En algunas realizaciones el compuesto de platino es espiroplatino, cisplatino o carboplatino. En realizaciones específicas, el medicamento es cisplatino, mitomicina, paclitaxel, tamoxifeno, doxorubicina, tamoxifeno o mezclas de los mismos.

30 Otros medicamentos antiangiogénicos o antineoplásicos incluyen, aunque no de forma limitativa, AGM-1470 (TNP-470), esteroides angiostáticos, angiostatina, anticuerpos contra  $\alpha v\beta 3$ , anticuerpos contra bFGF, anticuerpos contra IL-1, anticuerpos contra TNF- $\alpha$ , anticuerpos contra VEGF, auranofin, azatioprina, BB-94 y BB-2516, receptor soluble de FGF básico, carboxiamido-trizol (CAI), inhibidor derivado de cartílago (CDI), quitina, quioroquina, CM 101, cortisona/heparina, cortisona/hialuroflano, cortexolona/heparina, CT-2584, ciclofosfamida, ciclosporina A, dexametasona, diclofenaco/hialuronano, proteína básica mayor eosinofílica, péptidos de fibronectina, factor inhibidor de angiogénesis derivada de Glioma (GD-AIF), GM 1474, cloruro de oro, tiomalato de oro, heparinasas, hialuronano (especies de alto y de bajo peso molecular), hidrocortisonelbeta-ciclodextrano, ibuprofeno, indometacina, interferón- $\alpha$ , proteína 10 inducible por interferón gamma, interferón-gamma, IL-1, IL-2, IL-4, IL-12, laminina, levamisol, linomida, LM609, martmestat (BB-2516), medroxoprogesterona, metotrexato, minociclina, óxido nítrico, octreótido (análogo de somatostatina), D- penicilamina, polisulfato de pentosano, proteína relacionada con placentar proliferina, inhibidor de placentar RNasa, inhibidor del activador de plasminógeno (PAI), factor plaquetario 4 (PF4), prednisolona, prolactina (fragmento de 16-kDa), proteína relacionada con proliferina, inhibidor de prostaglandin sintasa, protamina, retinoides, somatostatina, sustancia P, suramina, SUIOI, tecogalan sodio (05-4152), tetrahidrocortisol-estrombospondinas (TSPs), inhibidor tisular demetaloproteinasas (TIMP 1,2, 3), talidomida, 3-aminotalidomida, 3-hidroxitimidomida, metabolitos o productos de hidrólisis de talidomida, 3-aminotalidomida, 3-  
45 hidroxitalidomida, vitamina A y fluidos vítreos. En otra realización preferida, el agente antiangiogénico se selecciona del grupo que consiste en talidomida, 3-aminotalidomida, 3-hidroxitimidomida y metabolitos o productos de hidrólisis de talidomida, 3-aminotalidomida, 3-hidroxitimidomida. En una realización preferida, el agente antioangiogénico es talidomida. Los agentes antiangiogénicos anteriores se describen en las patentes US-5.593.990, US-5.629.327 y US-5.712.291; Norrby, APMIS, 1997, 105:417-437; O'Reilly, Investigational New Drugs, 1997, 15:5-13; y J. Nat'l Cancer Instit., 1996, 88(12):786-788, cuyos contenidos se incorporan en la presente memoria como referencia.

50 Ejemplos de medicamentos calmantes del dolor son, sin limitación, analgésicos o antiinflamatorios, tales como medicamentos no esteróideos (NSAID), ibuprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, feniltoloxamina, clorfeniramina, furbiprofeno, vioxx, celebrex, bexxstar, nabumetona, aspirina, codeína, fosfato de codeína, acetaminofeno, paracetamol, xilocaína y naproxina.

55 En algunas realizaciones, el medicamento calmante del dolor es un opioide. Los opioides se recetan habitualmente por sus propiedades analgésicas, o calmantes del dolor, eficaces. Entre los compuestos englobados en esta clase se encuentran los narcóticos, tales como la morfina, la codeína y medicaciones relacionadas. Otros ejemplos de opioides incluyen oxiconona, propoxifeno, hidrocodona, hidromorfona y meperidina.

60 A continuación, sin limitación, se enumeran otros compuestos, medicamentos u otros agentes para los que se pueden utilizar las microesferas según la invención como sistemas de suministro, con o sin embolización.

65



Productos sanguíneos:

Los productos sanguíneos incluyen, por ejemplo, sin limitación, eritropoyetina, hierro parenteral, hemina y hematóporfirinas y sus derivados.

5

Modificadores de respuesta biológica:

Los modificadores de respuesta biológica incluyen, por ejemplo, sin limitación, muramil dipéptido, muramil tripéptido, linfoquinas (*por ejemplo*, endotoxina bacteriana tal como lipopolisacárido, factor de activación de macrófago), sub-unidades de bacterias (tales como Micobacterias, Corinebacterias), el péptido sintético, N-acetil-muramil-L-alanil-Disoglutamina y prostaglandinas.

10

Agentes antifúngicos:

Los agentes antifúngicos incluyen, por ejemplo, sin limitación ketoconazol, nistatina, griseofulvina, flucitosina (5-fc), miconazol, amfotericina B, ricina y antibióticos β-lactámicos (*por ejemplo*, sulfacecina).

15

Hormonas y esteroides:

Las hormonas y esteroides incluyen, por ejemplo, sin limitación, hormona del crecimiento, hormona estimuladora de melanocitos, hormona adrenocortiotrópica, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato de dexametasona sodio, cortisona, acetato de cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona sodio, succinato de hidrocortisona sodio, prednisona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato de prednisolona sodio, tebutato de prednisolona, pivalato de prednisolona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, acetato de triamcinolona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sodio, flunisolida, dipropionato de beclometasona, fosfato de betametasona sodio, betametasona, fosfato de betametasona disodio, fosfato de betametasona sodio, acetato de betametasona, fosfato de betametasona disodio, acetato de clorprednisona, corticosterona, desoxicorticosterona, acetato de desoxicorticosterona, pivalato de desoxicorticosterona, desoximetasona, estradiol, fludrocortisona, acetato de fludrocortisona, acetato de diclorisona, fluorohidrocortisona, fluorometolona, fluprednisolona, parametasona, acetato de parametasona, androsterona, fluoximesterona, aldosterona, metandrostenolona, metilandroestenediol, metil-testosterona, noretandrolona, testosterona, enantato de testosterona, propionato de testosterona, equilenina, equilina, benzoato de estradiol, dipropionato de estradiol, estriol, estrona, benzoato de estrona, acetoxipregnenolona, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, acetato de flurogestona, hidroximetilprogesterona, acetato de hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, acetato de hidroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de melengestrol, noretisterona, pregnenolona, progesterona, etinil estradiol, mestranol, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetónido de fluocinolona, flurandrenolona, flunisolida, succinato de hidrocortisona sodio, succinato de metilprednisolona sodio, prednisolona fosfato sodio, acetónido de triamcinolona, espironolactona de hidroxidiona sodio, oxandrolona, oximetolona, prometolona, cipionato de testosterona, fenilacetato de testosterona, cipioinato de estradiol y noretinodrel.

20

25

30

35

40

Vitaminas:

Las vitaminas incluyen, por ejemplo, sin limitación, ácido cianocabalamineinoico, retinoides y derivados de los mismos tales como el palmitato de retinol, el alfa-tocoferol, la naftoquinona, el colecalciferol, el ácido fólico y el tetrahidrofolato.

45

Péptidos y análogos de péptidos:

Los péptidos y análogos de péptidos incluyen, por ejemplo, sin limitación, superóxido dismutasa manganeso, activador tisular del plasminógeno (t-PA), glutationa, insulina, dopamina, ligandos de péptido que contienen RGD, AGD, RGE, KGD, KGE o KQAGDV (péptidos con afinidad por el receptor GPExma), péptidos opiáceos, encefalinas, endorfinas y sus análogos, gonadotropina coriónica humana (HCG), factor de liberación de corticotropina (CRF), colecistoquininas y sus análogos, bradiquininas y sus análogos y promotores e inhibidores, elastinas, vasopresinas, pepsinas, glucagón, sustancia P, integrinas, captopril, enalapril, lisinopril y otros inhibidores de ACE, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), oxitocina, calcitoninas, IgG o fragmentos de los mismos, IgA o fragmentos de los mismos, IgM o fragmentos de los mismos, ligandos para receptores de proteasa de células efectoras (todos los subtipos), trombina, estreptoquinasa, uroquinasa, t-PA y todos los fragmentos o análogos activos, Proteína Quinasa C y sus ligandos de unión, interferones (α-IFN, β-IFN, γ-IFN), factores estimulantes de colonias (CSF), factores estimulantes de colonias de granulocitos (GCSF), factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factores de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento de nervios (NGF), factores de crecimiento derivados de plaquetas, limfotoxina, factores de crecimiento epidermal, factores de crecimiento de fibroblastos, factores de crecimiento de células endoteliales, eritropoyetina, factores de crecimiento transformantes, oncostatina M, interleucinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, etc.), ligandos de metaloproteína quinasa, colagenasas y agonistas y antagonistas.

50

55

60

65

Anticuerpos:

Los anticuerpos incluyen, por ejemplo, sin limitación, anticuerpos sustancialmente purificados o fragmentos de los mismos, incluidos anticuerpos no humanos o fragmentos de los mismos. En determinadas realizaciones, los anticuerpos sustancialmente purificados o fragmentos de los mismos, pueden ser humanos, no humanos, quiméricos y/o anticuerpos humanizados. Dichos anticuerpos no humanos pueden ser anticuerpos de cabra, ratón, oveja, caballo, pollo, conejo o rata. De forma alternativa, los anticuerpos no humanos de la invención pueden ser anticuerpos quiméricos y/o humanizados. Los anticuerpos completamente humanos son especialmente deseables para el tratamiento terapéutico de pacientes humanos. Un anticuerpo quimérico es una molécula en la que partes diferentes se derivan de especies animales diferentes, por ejemplo los que tienen una región variable derivada de un anticuerpo monoclonal murino (mAb) y una región constante de inmunoglobulina humana (Cabilly y col., patente US-4.816,567 y Boss y col., US-4.816.397, que se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad). Además, los anticuerpos no humanos podrían ser anticuerpos policlonales o anticuerpos monoclonales. Cualquiera de los anticuerpos utilizados con las microsferas de la invención se pueden conjugar con un resto terapéutico o una sustancia detectable. Ejemplos no limitativos de sustancias detectables que se pueden conjugar con los anticuerpos de la invención son una enzima, un grupo prostético, un material fluorescente, un material luminiscente, un material bioluminiscente y un material radioactivo. El término “anticuerpo monoclonal” o “composición de anticuerpo monoclonal”, en la presente memoria, alude a una población de moléculas de anticuerpo que contienen solo una especie de sitio de unión a antígenos capaz de inmunorreaccionar con un determinado epítipo. Los anticuerpos policlonales se pueden preparar como se ha descrito anteriormente en la presente memoria inmunizando un sujeto apto con un polipéptido de la invención como inmunógeno. Las composiciones de anticuerpos policlonales preferidas son composiciones que se han seleccionado para anticuerpos dirigidos contra un polipéptido o polipéptidos de, por ejemplo, un receptor sobre la superficie de una célula de cáncer de un tumor que se vaya a tratar con las composiciones de la presente invención.

25 Factores antimitóticos:

Los factores antimitóticos incluyen, sin limitación, estramustina y su derivado fosforilado, estramustina-fosfato, doxorubicina, anfetinilo, combretastatina A4 y colchicina.

30 Vacunas:

Las vacunas incluyen, por ejemplo, sin limitación, vacuna contra el neumococo, vacuna contra la poliomieltis, vacuna contra el ántrax, vacuna contra la tuberculosis (BCG), vacuna contra la hepatitis A, vacuna contra el cólera, vacunas contra el meningococo A, C, Y, vacuna contra W135, vacuna contra la peste, vacuna contra la rabia (células diploides humanas), vacuna contra la fiebre amarilla, vacuna contra la encefalitis japonesa, vacuna contra la fiebre tifoidea (inactivación con calor-fenol), vacuna contra la hepatitis B, vacuna contra la difteria, vacuna contra el tétanos, vacuna contra pertussis, vacuna contra H. influenzae de tipo b, vacuna contra la polio, vacuna contra el sarampión, vacuna contra las paperas, vacuna contra la rubeola, vacuna contra la varicela, vacuna contra streptococcus pneumoniae Ty (bacteria mutante viva), vacuna de Vi (polisacárido capsular Vi), vacuna DT (toxoides), vacuna Td (toxoides), vacuna aP (antígeno bacteriano inactivo/[DtaP] acelular), vacuna Hib (conjugado de polisacárido-proteína bacteriana), vacuna contra el virus de la hepatitis B (antígeno viral obtenido de suero inactivo/antígeno recombinante), vacuna contra la gripe, vacuna contra rotavirus, vacuna contra el virus sincitial respiratorio (RSV), vacuna contra astrovirus humano, vacuna contra rotavirus, vacuna contra los virus de la gripe humana A y B, vacuna contra el virus de la hepatitis A, vacuna contra el virus de parainfluenza atenuado vivo de tipo 3, vacunas contra enterovirus, vacunas contra retrovirus y vacunas contra picomavirus.

45 Agentes antialérgicos:

Los agentes antialérgicos incluyen, por ejemplo, sin limitación, amexanox.

50 Agentes antiacoagulantes:

Los agentes anticoagulantes incluyen, por ejemplo, sin limitación, fenprocumona y heparina.

55 Medicamentos para la circulación:

Los medicamentos para la circulación incluyen, por ejemplo, sin limitación, propranolol.

Agentes antituberculosos:

60 Los agentes antituberculosos incluyen, por ejemplo, sin limitación, ácido para-aminosalicílico, isoniazida, capreomicina sulfatocicloserina, clorhidrato de etambutol etionamida, pirazinamida, rifampina y sulfato de estreptomina.

Agentes antivirales:

65 Los agentes antivirales incluyen, por ejemplo, sin limitación, aciclovir, amantadina azidotimidina (AZT o Zidovudina), ribavirina y monohidrato de vidarabina (arabinósido de adenina, ara-A).

Agentes antianginales:

5 Los agentes antianginales incluyen, por ejemplo, sin limitación diltiazem, nifedipina, verapamilo, tetranitrato de eritritol, dinitrato de isosórbida, nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) y pentaeritritolteiranitrato.

Antibióticos:

10 Los antibióticos incluyen, por ejemplo, dapsona, cloramfenicol, neomicina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefradina eritromicina, clindamicina, lincomicina, amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, carbenicilina, dicloxacilina, ciclacilina, picloxacilina, hetacilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, ticarcilina, rifampina y tetraciclina.

Agentes antiinflamatorios y analgésicos:

15 Los agentes antiinflamatorios y analgésicos incluyen, por ejemplo, diflunisal, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, ácido mefenámico, naproxeno, oxifenbutazona, fenolbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetina, aspirina y salicilatos.

Agentes antiprotozoarios:

20 Los agentes antiprotozoarios incluyen, por ejemplo, sin limitación, cloroquina, metronidazol, hidroxicloroquina, quinina y antimonato de meglumina.

Agentes antirreumáticos:

25 Los agentes antirreumáticos incluyen, por ejemplo, sin limitación, penicilamina.

Narcóticos:

30 Los narcóticos incluyen, por ejemplo, sin limitación, paregórico y opiáceos tales como la codeína, la heroína, la metadona, la morfina y el opio.

Agentes glucósidos cardíacos:

35 Los agentes glucósidos cardíacos incluyen, por ejemplo, sin limitación, deslanósido, digitoxina, digoxina, digitalina y digitalis.

Agentes de bloqueo neuromuscular:

40 Los agentes de bloqueo neuromuscular incluyen, por ejemplo, sin limitación, mesilato de atracurio, trietiyoduro de galamina, bromuro de hexafluorenio, yoduro de metocurina, bromuro de pancuronio, cloruro de succinilcolina (cloruro de suxametonio), cloruro de tubocurarina y bromuro de vecuronio.

Sedantes (hipnóticos):

45 Los sedantes incluyen, por ejemplo, sin limitación, amobarbital, amobarbital sodio, aprobarbital, butabarbital sodio, hidrato de cloral, etclorvinol, etinamato, hidrocloreuro de flurazepam, glutetimida, hidrocloreuro de metotrimeprazina, metiprilón, hidrocloreuro de midazolam paraldehído, pentobarbital, pentobarbital sodio, fenobarbital sodio, secobarbital sodio, talbutal, temazepam y triazolam.

50 Agentes anestésicos locales:

Los agentes anestésicos locales incluyen, por ejemplo, sin limitación, hidrocloreuro de bupivacaína, hidrocloreuro de cloroprocaína, hidrocloreuro de etidocaína, hidrocloreuro de lidocaína, hidrocloreuro de mepivacaína, hidrocloreuro de procaína e hidrocloreuro de tetracaína.

55 Agentes anestésicos generales:

Los agentes anestésicos generales incluyen, por ejemplo, sin limitación, droperidol, etomidato, citrato de fentanilo con droperidol, hidrocloreuro de ketamina, metohexital sodio y tiopental sodio.

60 Partículas radioactivas o iones:

Las partículas radioactivas o iones incluyen, por ejemplo, sin limitación, estroncio, renio, itrio, tecnecio y cobalto.

65

Promotores de adhesión celular:

En algunas realizaciones, las microesferas pueden comprender un promotor de adhesión celular. En la presente invención se pueden usar varios tipos de promotor de adhesión celular conocidos en la técnica. En particular, los promotores de adhesión celular se pueden seleccionar de colágeno, gelatina, glucosaminoglucanos, fibronectinas, lectinas, policones (tales como polilisina, quitosano y similares), o cualquier otro agente de adhesión celular biológico natural o sintético. Preferiblemente, el promotor de adhesión celular está presente en la microesfera, y otro sustrato sólido, en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 a 1 g por ml de microesferas sedimentadas.

Los aspectos deseados de la invención permiten también aplicar menores dosis para la terapia, puesto que la concentración eficaz en el sitio terapéutico permanece no diluida en el cuerpo. La cantidad del medicamento o agente de la presente invención que se debe administrar a un paciente depende, por ejemplo, del medicamento o agente en particular que se utilice, del método por el cual se administre el medicamento/agente, y la edad, sexo, peso y condición física del paciente. Generalmente, el tratamiento se inicia con pequeñas dosis, que se pueden aumentar en pequeños incrementos, hasta que se logra el efecto deseado en esas circunstancias. Adicionalmente, el experto en la técnica puede acudir a obras de referencia, tales como el vademécum (Physician's Desk Reference), publicado por Medical Economics Company, Montvale, NJ, para determinar la cantidad apropiada de un medicamento/agentes en particular y, por lo tanto, se puede administrar dicha dosis o una dosis menor o mayor a un paciente utilizando los métodos de la presente invención. Según la presente invención, el medicamento se administra al paciente (*por ejemplo*, en una región del paciente) con el fin, *por ejemplo*, de tratar una condición (*es decir*, un estado de salud, enfermedad, trastorno, *etc.*) en el paciente. Los medicamentos se pueden utilizar del modo anteriormente descrito o se pueden incorporar en otras realizaciones, tales como emulsiones.

Las enfermedades contempladas para el tratamiento con las composiciones y métodos de la presente invención incluyen, *por ejemplo*, sin limitación, tumores asociados con el hígado, el riñón, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, sarcoma de Ewing, carcinoma trofoblástico gestacional, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes, linfoma mixto folicular, linfoma linfoblástico, rhabdomyosarcoma, carcinoma testicular, tumor de Wilms, carcinoma anal, carcinoma de vejiga, carcinoma de pecho, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, carcinoma de cabeza y cuello, meningioma, neurofibroma, angiofibroma, carcinoma de hígado (células pequeñas), mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, linfoma folicular, carcinoma de ovario, tumores cerebrales (astrocitoma), carcinoma cervical, carcinoma colorectal, carcinoma hepatocelular, carcinoma hepatocelular de células grandes humanas, sarcoma de Kaposi, carcinoma de pulmón (células no pequeñas), melanoma, carcinoma pancreático, carcinoma de próstata, sarcoma de tejido blando, carcinoma de pecho, carcinoma colorectal (estadio II), tumores de hueso, sarcoma osteogénico, carcinoma de ovario, fibroides uterinos, carcinoma de testículo o combinaciones de los mismos.

La terapia de embolización y/o de administración de medicamentos de la presente invención se puede utilizar de al menos tres modos para ayudar a manejar o tratar neoplasmas: (1) tratamiento definitivo de tumores (normalmente benignos); (2) para embolización preoperatoria; y (3) para embolización paliativa. Descrito de forma resumida, los tumores benignos se pueden tratar a veces con éxito mediante terapia de embolización únicamente. Ejemplos de dichos tumores incluyen tumores simples de origen vascular (*por ejemplo*, hemangiomas), tumores endocrinos tales como adenomas paratiroideos y tumores de hueso benignos.

Para otros tumores, (*por ejemplo*, adenocarcinoma renal), la embolización preoperatoria y/o el suministro de medicamentos se puede emplear horas o días antes de la resección quirúrgica para reducir la pérdida de sangre operativa, reducir la duración de la operación y reducir el riesgo de diseminación de células malignas viables mediante manipulación quirúrgica del tumor. Muchos tumores se pueden embolizar con éxito y/o se puede administrar medicamentos de forma previa a la operación, *por ejemplo*, en el caso de los tumores nasofaríngeos, tumores del glomus yugular, meningiomas, quemodectomas y neuromas del nervio vago.

Debería resultar evidente la posibilidad de tratar una amplia variedad de tumores, *por ejemplo* mediante embolización y/o suministro de medicamentos, utilizando los métodos y composiciones de la presente invención. Descrito de forma resumida, los tumores se dividen de forma típica en dos clases: benignos y malignos. En un tumor benigno, las células mantienen sus características diferenciadas y no se dividen de un modo completamente incontrolado. Además, el tumor es localizado y no metastático. En un tumor maligno, las células se vuelven indiferenciadas, no responden al crecimiento del cuerpo ni a las señales hormonales y se multiplican de forma descontrolada; el tumor es invasivo y puede extenderse a sitios distantes (metástasis).

En un aspecto de la invención, se puede tratar metástasis (tumores secundarios) del hígado utilizando las composiciones y métodos de la presente invención mediante terapia de embolización y/o suministro de medicamentos. Descrito de forma resumida, se puede insertar un catéter a través de la arteria femoral o braquial y hacerlo avanzar hasta la arteria hepática guiándolo por técnicas fluoroscópicas a través del sistema arterial. El catéter puede hacerse avanzar hasta el árbol arterial hepático tanto como sea necesario para permitir un bloqueo completo de los vasos sanguíneos que suministran sangre al tumor o los tumores, salvando tantas ramas arteriales de suministro a estructuras normales como sea posible. En determinadas realizaciones, esta será una rama de segmentación de la arteria hepática, pero podría ser necesario bloquear toda la arteria hepática distal al origen de la arteria gastroduodenal, o incluso múltiples arterias distintas,

dependiendo del tamaño del tumor y de su suministro de sangre individual. Una vez lograda la posición deseada del catéter, la arteria se puede embolizar inyectando composiciones terapéuticas antiangiogénicas a través del catéter arterial hasta que cesa el flujo en la arteria que desea bloquearse, preferiblemente incluso tras un control de 5 minutos. La oclusión de la arteria se puede confirmar inyectando contraste radioopaco a través del catéter y demostrando mediante técnicas fluoroscópicas o mediante una placa de rayos X que el vaso previamente llenado con el contraste ya no lo está. Puede repetirse el mismo procedimiento con cada arteria de suministro que se desee ocluir.

En otro aspecto de la presente invención, la terapia de embolización terapéutica activa se puede utilizar durante la cirugía para retirar un tumor o masa vascular u órgano canceroso. De forma adicional, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de terapia de embolización terapéutica activa para evitar o mejorar la metástasis.

Como se ha indicado anteriormente, tanto los tumores benignos como los malignos pueden ser objetivo de las composiciones y métodos de la presente invención. Ejemplos representativos de tumores hepáticos benignos incluyen adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso e hiperplasia nodular focal. También pueden tratarse otros tumores benignos que son menos frecuentes y a menudo no presentan un cuadro clínico determinado. Dichos tumores incluyen adenomas del conducto biliar, cistadenomas del conducto biliar, fibromas, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas e hiperplasia regenerativa nodular.

Los tumores hepáticos malignos se subdividen generalmente en dos categorías: primaria y secundaria. Los tumores primarios se originan directamente a partir del tejido en el que se encuentran. Por lo tanto, un tumor de hígado primario se deriva originalmente de las células que constituyen el tejido del hígado (como los hepatocitos y las células biliares). Ejemplos representativos de malignidades hepáticas primarias que se pueden tratar mediante embolización arterial incluyen carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, angiosarcoma, cistadenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y hepatoblastoma.

Un tumor secundario, o metástasis, es un tumor con origen en otra parte del cuerpo pero que se ha extendido posteriormente a un órgano distante. Las rutas de metástasis habituales son el crecimiento directo hacia el interior de estructuras adyacentes, extensión a través de los sistemas vascular o linfático, y la diseminación a lo largo de planos tisulares y espacios corporales (fluido peritoneal, fluido cerebroespinal, etc.). Los tumores hepáticos secundarios son una de las causas más comunes de muerte de los pacientes con cáncer y son con diferencia la forma más común de tumor de hígado. Aunque prácticamente cualquier malignidad se puede metastatizar en el hígado, los tumores con mayor probabilidad de extenderse al hígado incluyen: cáncer de estómago, colon y páncreas; melanoma, tumores del pulmón, orofaringe y vesícula; linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; tumores del pecho, ovario y próstata. Cada uno de los tumores primarios arriba nombrados tiene numerosos tipos de tumor diferentes que se pueden tratar mediante embolización arterial (por ejemplo, sin limitación, se tiene constancia de más de 32 tipos de cáncer de ovario).

#### Métodos de administración

Las enfermedades o desórdenes anteriores se pueden tratar o prevenir administrando al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de las microesferas o una composición farmacéutica según la invención. Las microesferas se pueden administrar en su estado completamente hinchado o también en un estado parcialmente hinchado.

La administración se lleva a cabo de forma típica mediante inyección. En determinadas realizaciones, las microesferas se administran mediante un catéter. En otras realizaciones, las microesferas se inyectan utilizando una aguja conectada a una jeringuilla. En algunas realizaciones, la administración se lleva a cabo a un vaso sanguíneo. En otras realizaciones, la administración se lleva a cabo al sitio de acción, por ejemplo, a una masa tumoral, o a una célula, órgano o tejido que requiere dicho tratamiento. Las microesferas según la invención se pueden administrar ya cargadas con un medicamento. En otras realizaciones, las microesferas se administran en combinación con una solución de medicamento, en donde la solución de medicamento se administra antes, de forma simultánea o después de la administración de las microesferas.

Cuando se administran, las microesferas o la composición farmacéutica son adecuadas para su inyección. En realizaciones específicas, las microesferas o composiciones que comprenden las microesferas son estériles.

#### Kits

La invención además se refiere a envases y kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones anteriormente mencionadas de la invención. Los kits pueden comprender microesferas, un agente de contraste y una solución que comprende uno o más medicamentos, en donde uno, dos, tres o más de los componentes pueden estar en uno, dos, tres o más viales. A dichos recipientes se puede asociar una indicación en la forma prescrita por una entidad pública que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, reflejando la aprobación por la entidad del fabricante, uso o venta del producto para la administración al paciente (*por ejemplo*, humano u otro mamífero). También se puede incluir como componentes de un kit los reactivos de cualquiera de los ensayos o métodos descritos en la presente invención.

En un formato de kit, las microesferas de la presente invención están presentes en una solución líquida, fisiológicamente compatible en un vial. En otro formato de kit, las microesferas de la presente invención se pueden proporcionar en forma seca en un vial y la solución de medicamento y el agente de contraste se pueden proporcionar en un segundo y/o de forma opcional en un tercer vial. En algunas realizaciones, las microesferas que comprende el agente de contraste están presentes en un vial y el medicamento está presente en solución en otro vial. En esta forma, los contenidos de los dos viales se pueden mezclar antes o de forma simultánea con la administración. En otras realizaciones, las microesferas que comprenden el agente de contraste y el medicamento se proporcionan en forma seca en un vial. El polvo puede entonces suspenderse en un líquido adecuado antes de la administración o se proporciona un segundo vial que contiene la solución inyectable y se mezclan los contenidos de ambos viales antes de la administración o de forma simultánea.

Finalmente, en otro formato de kit, las microesferas de la presente invención están presentes en un vial y un segundo vial contiene una solución farmacéuticamente aceptable que comprende el agente de contraste. A las microesferas del primer vial se les puede añadir previamente un medicamento, o una solución de medicamento puede estar, de forma opcional, presente en un tercer vial. Las microesferas pueden mezclarse a continuación con la solución de medicamento y/o con el agente de contraste, por ejemplo, antes de la administración o de forma simultánea.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación.

#### **Ejemplo 1 - Preparación de microesferas**

Se añade medio gramo de peróxido de benzoílo como iniciador de polimerización a 60 g de acetato de vinilo y 40 g de acrilato de metilo. Esta solución se dispersa en 300 ml de agua que contiene 3 g de alcohol polivinílico parcialmente saponificado como estabilizador de la dispersión y 10 g de NaCl. La polimerización de suspensión se lleva a cabo a 65 °C durante 6 horas. Después de retirar el disolvente, el polímero se seca durante 24 horas en un liofilizador. Se suspenden veinte gramos del polvo seco en un fluido de saponificación que contiene 200 g de metanol y 10 g de agua. A continuación, se añaden gota a gota 40 ml de una solución de NaOH 10 N manteniendo la reacción a 10 °C y se lleva a cabo a continuación la reacción a 30 °C durante 24 horas. Una vez completada la reacción de saponificación, se lava el producto de reacción con metanol, tras lo cual se obtienen 15,8 g de producto saponificado seco esférico con un diámetro de partícula de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 240 µm después de secarlo. El producto se tamiza y se calibra con incrementos de, por ejemplo, aproximadamente 50 µm hasta obtener varios intervalos de tamaño, por ejemplo, aproximadamente 50 µm -100 µm, aproximadamente 100 µm - 150 µm, aproximadamente 15 µm - 210 µm. A continuación los productos tamizados se pueden liofilizar.

#### **Ejemplo 2 - Preparación de microesferas con agente de contraste no iónico**

Se añaden cien miligramos de microesferas secas obtenidas según se ha descrito en el Ejemplo 1 a 10 ml de una solución de iodixanol (*por ejemplo*, Visipaque™, Nycomed, 320 mg yodo/ml) quedando aproximadamente 1 ml de sobrenadante.

Las microesferas (húmedas) se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante irradiación, quedando listas para su uso. De forma alternativa, las microesferas se pueden liofilizar y almacenar.

#### **Ejemplo 3 - Preparación de microesferas cargadas con medicamento con agente de contraste no iónico**

A los 100 mg de microesferas obtenidas en el Ejemplo 1 se añaden 5 ml de una solución de doxorrubicina (*por ejemplo*, Adriamycin™, 2 mg /ml) y la solución se absorbe completamente. A continuación se añaden 5 ml de una solución de iodixanol (*por ejemplo*, Visipaque™, Amersham, 320 mg/ml yodo), quedando aproximadamente 1 ml de sobrenadante claro.

Las microesferas se pueden de forma opcional esterilizar y utilizar para inyectar en un paciente.

#### **Ejemplo 4 - Preparación de microesferas cargadas con medicamento con agente de contraste**

Para comparar la capacidad de hinchado, la compresibilidad y la capacidad de carga de las microesferas que contienen PVA cargadas con medicamento con medios de contraste no iónicos frente a medios de contraste iónicos se puede llevar a cabo el siguiente experimento. Aunque en este experimento se utiliza un agente de contraste iónico, se puede llevar a cabo también un experimento paralelo utilizando un agente de contraste no iónico (*ver, p. ej.*, el Ejemplo 5).

Cien microgramos de las microesferas obtenidas en el Ejemplo 1 se añaden a 5 ml de una solución de doxorrubicina (*por ejemplo*, Adriamycin™, 2 mg /ml) y la solución se absorbe completamente. A continuación se añaden 5 ml de ioxagato (*p. ej.*, Hexabrix®), Mallinckrodt, 320 mg/ml de yodo). El sobrenadante muestra el color rojo de la solución de doxorrubicina, mostrando que la doxorrubicina se ha desprendido de las microesferas tras la adición de agente de contraste iónico.

Una comparación de los resultados de microesferas cargadas con medicamentos en presencia de agente de contraste iónico frente a agente de contraste no iónico mostrará que las microesferas que contienen PVA que comprenden un agente de contraste no iónico tienen una mayor capacidad de carga en comparación con las que comprenden agentes de contraste iónicos. Por ejemplo, en algunos casos, la mezcla de microesferas más suero

humano (*por ejemplo*, 5 ml) y agente de contraste iónico (50/50) da lugar a una velocidad de hinchamiento de aproximadamente 3,9, mientras que la misma mezcla con un agente de contraste no iónico da lugar a una velocidad de hinchamiento de aproximadamente 4,8 (123%).

5 **Ejemplo 5** - *Liberación de medicamentos comparativa*

Se puede llevar a cabo un experimento de liberación típico del siguiente modo:

10 Se añadió una solución de hidroclicloruro de doxorubicina (50 mg en 5 ml de solución salina de Haorui Pharma Chem, Inc.) a 100 mg de microesferas secas preparadas como se describe en el Ejemplo 1. Se utilizaron microesferas de un intervalo de tamaño de 50 µm a 100 µm. Al cabo de 25 minutos, se añadieron 5 ml de agente de contraste. Se utilizaron dos agentes de contraste diferentes en dos experimentos aparte: Hexabrix 320® (agente de contraste iónico) y Visipaque 320® (agente de contraste no iónico). La suspensión de microesferas se transfirió a continuación a una membrana de diálisis de 10 ml (Spectrapor®, PM: 100.000) sin retirar el sobrenadante y se selló la membrana de diálisis.

15 Se colocó la membrana de diálisis en un cilindro graduado que contenía con una solución de 450 ml de solución salina (NaCl al 0,9% en peso) y 50 ml de metanol. Se añadió al cilindro la barra de agitación y se fijó una velocidad de agitación lenta. Se tomaron muestras de 150 µl a diferentes intervalos de tiempo y se examinaron para determinar la concentración de doxorubicina. La concentración de doxorubicina en las muestras se midió mediante HPLC (Waters, Interchrom column Uptisphere, detección de UV a 480 nm).

20 Los experimentos mostraron que al cabo de 72 horas se había liberado desde las microesferas cargadas con el agente de contraste no iónico aproximadamente 0,8% en peso de la doxorubicina originalmente presente, mientras que se liberó 3,0% de doxorubicina desde las microesferas que contenían el agente de contraste iónico.

25

**DECLARACIONES DE INVENCION**

1. Una microesfera prácticamente esférica adecuada para la embolización activa y/o para el suministro de medicamentos que comprende:
  - 5 un agente de contraste no iónico,
  - al menos un medicamento, y
  - 10 un material polimérico biocompatible que comprende alcohol polivinílico, un polímero o copolímero de ácido acrílico, un polímero o copolímero de acrilamida, un polímero o copolímero de acrilamida o un polímero o copolímero de éster de ácido acrílico,
  - 15 en donde la microesfera se puede hinchar en una solución farmacéuticamente aceptable y tiene un diámetro de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 2000 µm antes de hincharse.
2. La microesfera de la declaración 1, en donde el agente de contraste no iónico se selecciona del grupo que consiste en agentes de contraste para rayos X, TC, agentes de contraste paramagnéticos o superparamagnéticos.
- 20 3. La microesfera de la declaración 1, en donde el agente de contraste no iónico contiene yodo.
4. La microesfera de la declaración 1, en donde el material polimérico es superabsorbente.
- 25 5. La microesfera de la declaración 1, en donde el material polimérico además comprende poliacrilatos, poliacetales, poliamidas, policarbonatos, poliésteres, poliimidias, poliolefinas, poliuretanos, poliestirenos, polisacáridos y mezclas de los mismos.
6. La microesfera de la declaración 1, en donde el material polimérico comprende un copolímero de alcohol polivinílico.
- 30 7. La microesfera de la declaración 1, en donde el material polimérico comprende un copolímero de alcohol polivinílico-poliacrilato.
- 35 8. La microesfera de la declaración 7, en donde el poliacrilato se selecciona del grupo que consiste en acrilato de sodio, acrilato de potasio, acrilato de amonio y mezclas de los mismos.
9. La microesfera de la declaración 1, en donde el material polimérico consiste en un copolímero de alcohol polivinílico-poliacrilato.
- 40 10. La microesfera de la declaración 9, en donde el poliacrilato se selecciona del grupo que consiste en acrilato de sodio, acrilato de potasio, acrilato de amonio y mezclas de los mismos.
- 45 11. La microesfera de la declaración 1, en donde el material polimérico biocompatible consiste en un copolímero de alcohol polivinílico y acrilato de sodio.
12. La microesfera de la declaración 1, en donde el alcohol polivinílico no es reticulado.
13. La microesfera de la declaración 1, en donde el alcohol polivinílico es reticulado.
- 50 14. La microesfera de la declaración 12, en donde el material polimérico comprende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20% de reticulantes.
15. La microesfera de la declaración 7, en donde la relación de restos acrilato a restos alcohol vinílico es de aproximadamente de 2 a 8 a aproximadamente de 8 a 2.
- 55 16. La microesfera de la declaración 1, en donde el medicamento se selecciona del grupo que consiste en un medicamento antineoplásico, un medicamento antiangiogénesis, un medicamento antifúngico, un medicamento antiviral, un medicamento antiinflamatorio, un medicamento antibacteriano, un medicamento antihistamínico y mezclas de los mismos.
- 60 17. La microesfera de la declaración 1, en donde el medicamento es un medicamento antineoplásico.
- 65 18. La microesfera de la declaración 17, en donde el medicamento antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en actinomicina D, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, amfotericina B, amsacrina, anastrozol, ansamitocina, arabinosil-adenina,



- 5 trióxido de arsénico, asparaginasa, aspariginasa Erwinia, BCG Live, benzamida, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, 3-bromopiruvato, busulfán, calusterona, capecitabina, carboplatino, carzelesina, carmustina, celecoxib, clorambucil, cisplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, arabinósido de
- 10 citosina, dacarbacina, dactinomicina, Darbepoetina alfa, daunorubicina, daunomicina, denileuquina diftotox, dexrazoxano, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, dromostanolona, epirubicina, Epoetina alfa, estramustina, estramustina, etopósido, VP- 16, exemestano, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5-FU), flutamida, fulvestrant, demcítibina, gemcitabina, gemtuzumab, acetato de goserelina, hidroxíurea, ibritumomab, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferón (por ejemplo, interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b), imiotecan, letrozol, leucovorina, leuprolida, lomustinea meciortamina, megestrol, melfalán, mercaptopurina, mercaptopolilisina, mesna, mesilato, metotrexato, metoxsalén, mitramicina, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nolvadex, oprelvekina, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato sodio, pegademasa, pegaspargasa, pegfilgrastim, pentostatina, pipobromán, plicamicina, porfimer sodio, procarbicina, quinacrina, raltitrexed, rasburicasa, ribósido, rituximab, sargramostim, spiroplatino, streptozocina, tamoxifeno, tegafur-uracilo, temozolomida, tenipósido, testolactona, tioguanina, tiotepa, activador tisular del plasminógeno, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, zoledronato, sales de los mismos o mezclas de los mismos.
- 15
- 20 19. La microesfera de la declaración 17, en donde el medicamento antineoplásico es un compuesto de platino, un esteroide o una mezcla de los mismos.
- 20 20. La microesfera de la declaración 19, en donde el compuesto de platino es espiroplatino, cisplatino o carboplatino.
- 25 21. La microesfera de la declaración 18, en donde el melfalán es PAM, L-PAM o mostaza de fenilalanina.
- 25 22. La microesfera de la declaración 1, en donde el medicamento es cisplatino, mitomicina, paclitaxel, tamoxifeno, doxorubicina, tamoxifeno o mezclas de los mismos.
- 30 23. La microesfera de la declaración 1, en donde el agente de contraste es metrizamida, iodoxanol, iohexol, ioversol, iopromida, iobitridol, iomeprol, iopentol, ioxilán, iotrolán, gadodiamida, gadoteridol, o mezclas de los mismos.
- 30 24. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 35 25. La microesfera de la declaración 24, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 40 26. La microesfera de la declaración 25, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 40 27. La microesfera de la declaración 26, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 45 28. La microesfera de la declaración 27, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 70  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 120  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 45 29. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 50 30. La microesfera de la declaración 29, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 55 31. La microesfera de la declaración 30, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 120  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 55 32. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 60 33. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 60 34. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 53  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 106  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 65 35. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.

36. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 106  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 5 37. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
38. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 212  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 10 39. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 15 40. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 212  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
41. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 20 42. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
43. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 25 44. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
45. La microesfera de la declaración 1, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 30 46. La microesfera de la declaración 1, donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2000  $\mu\text{m}$  después de hincharse.
- 35 47. La microesfera de la declaración 46, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1500  $\mu\text{m}$  después de hincharse.
48. La microesfera de la declaración 47, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$  después de hincharse.
- 40 49. La microesfera de la declaración 48, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  después de hincharse.
50. La microesfera de la declaración 49, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  después de hincharse.
- 45 51. La microesfera de la declaración 50, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  después de hincharse.
- 50 52. La microesfera de la declaración 46, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 750  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 880  $\mu\text{m}$  después de hincharse.
53. La microesfera de la declaración 46, en donde el diámetro de la microesfera es de aproximadamente 1050  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1230  $\mu\text{m}$  después de hincharse.
- 55 54. La microesfera de la declaración 1, en donde la microesfera se hincha antes de inyectarla a un paciente.
55. La microesfera de la declaración 53, en donde la microesfera además se hincha después de inyectarla a un paciente.
- 60 56. La microesfera de la declaración 1, en donde la microesfera se hincha después de inyectarla a un paciente.
57. La microesfera de la declaración 1, en donde la microesfera se hincha hasta aproximadamente 15 veces su tamaño original.

58. La microesfera de la declaración 1, en donde la microesfera comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 95% en peso de alcohol polivinílico.
- 5 59. La microesfera de la declaración 58, en donde la microesfera comprende alcohol polivinílico en una cantidad seleccionada del grupo que consiste de aproximadamente 1% en peso, aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 45% en peso, aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso, aproximadamente 75% en peso, aproximadamente 80% en peso, aproximadamente 85% en peso, aproximadamente 90% en peso, y aproximadamente 95% en peso.
- 10 60. La microesfera de la declaración 1, en donde la microesfera comprende dos o más medicamentos.
- 15 61. La microesfera de la declaración 60, en donde la microesfera comprende tres o más medicamentos.
62. Una composición inyectable que comprende la microesfera de la declaración 1 y un vehículo biocompatible.
- 20 63. La composición de la declaración 62, en donde la composición está en forma de suspensión.
64. La composición de la declaración 62, en donde la composición está en forma de hidrogel.
- 25 65. La composición de la declaración 62, en donde la composición comprende las microesferas en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso y el vehículo biocompatible en una cantidad de aproximadamente 90% a aproximadamente 10% en peso.
- 30 66. La composición de la declaración 62, en donde la composición comprende las microesferas en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso y el vehículo biocompatible en una cantidad de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso.
- 35 67. La composición de la declaración 62, en donde la composición es una suspensión de dichas microesferas en dicho vehículo biocompatible.
68. La composición de la declaración 62, en donde el vehículo biocompatible es una emulsión.
- 40 69. La composición de la declaración 62, en donde el vehículo biocompatible es una solución seleccionada del grupo que consiste en soluciones con base acuosa, hidroorgánicas, orgánicas y no acuosas y mezclas de las mismas.
70. La composición de la declaración 62, en donde el vehículo biocompatible comprende una sal compuesta de cationes seleccionados del grupo que consiste en sodio, potasio, calcio, magnesio, hierro, cinc, amonio, y mezclas de los mismos, en una cantidad de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 5 M.
- 45 71. La composición de la declaración 62, en donde el agente de contraste no iónico comprende yodo.
72. La composición de la declaración 62, en donde el agente de contraste es metrizamida, iodixanol, iohexol, ioversol, iopromida, iobitridol, iomeprol, iopentol, ioxilán, iotrolán, gadodiamida, gadoteridol, o mezclas de los mismos.
- 50 73. La composición de la declaración 62, donde la composición se puede inyectar a través de una aguja de aproximadamente calibre 18 o inferior.
- 55 74. Una microesfera prácticamente esférica adecuada para la embolización activa o para el suministro de medicamentos que comprende:
- un agente de contraste no iónico,
- al menos un medicamento, y
- 60 un material polimérico biocompatible que comprende un copolímero de alcohol polivinílico y acrilato de sodio,
- en donde la microesfera se puede hinchar en una solución farmacéuticamente aceptable y tiene un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2000  $\mu\text{m}$  antes de hincharse.
- 65 75. Una composición que comprende: una microesfera prácticamente esférica adecuada para la embolización activa que comprende al menos un medicamento y un material polimérico biocompatible que comprende alcohol polivinílico, y

- un agente de contraste no iónico,
- 5 en donde la microesfera se puede hinchar en una solución farmacéuticamente aceptable y tiene un diámetro de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 2000 µm antes de hincharse.
76. Una composición que comprende:
- 10 una microesfera prácticamente esférica adecuada para la embolización activa que comprende al menos un medicamento y un material polimérico biocompatible que comprende un copolímero de alcohol polivinílico y acrilato de sodio, y
- un agente de contraste no iónico,
- 15 en donde la microesfera se puede hinchar en una solución farmacéuticamente aceptable y tiene un diámetro de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 2000 µm antes de hincharse.
77. Un método para embolización activa en un mamífero, que comprende administrar la microesfera de una cualquiera de las declaraciones 1-61 y 74 a un mamífero que necesita un tratamiento basado en la misma.
- 20 78. Un método para el suministro de medicamentos a un mamífero, que comprende administrar la microesfera de una cualquiera de las declaraciones 1-61 y 75-76 a un mamífero que necesita un tratamiento basado en la misma.
- 25 79. Un método para embolización activa en un mamífero, que comprende administrar la composición de una cualquiera de las declaraciones 62-73 y 75-76 a un mamífero que necesita un tratamiento basado en la misma.
- 30 80. Un método para el suministro de medicamentos a un mamífero, que comprende administrar la composición de una cualquiera de las declaraciones 62-73 y 75-76 a un mamífero que necesita un tratamiento basado en la misma.
- 35 81. La microesfera de una cualquiera de las declaraciones 1-61 y 75-76, en donde la microesfera está saturada de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% con medios de contraste no iónicos y saturada de aproximadamente 90% a aproximadamente 10% con al menos un medicamento, en donde el porcentaje indica el porcentaje de saturación máxima de la microesfera.
- 40 82. La composición de una cualquiera de las declaraciones 62-73 y 75-76, en donde la microesfera está saturada de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% con medios de contraste no iónicos y saturada de aproximadamente 90% a aproximadamente 10% con al menos un medicamento, en donde el porcentaje indica el porcentaje de saturación máxima de la microesfera.
- 45 83. La microesfera de la declaración 1, en donde el medicamento es un medicamento calmante del dolor.
84. La microesfera de la declaración 83, en donde el medicamento se selecciona del grupo que consiste en ibuprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, feniltoloxamina, clorfeniramina, hurbiprofeno, vioxx, celibrex, bexxstan, narbumetona, aspirina, codeína, fosfato de codeína, acetaminofeno, hurbiprofeno, paracetamol, xilocaína, sales y combinaciones de los mismos.
- 50 85. La microesfera de la declaración 74, en donde el medicamento es un medicamento calmante del dolor.
86. La microesfera de la declaración 85, en donde el medicamento se selecciona del grupo que consiste en ibuprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, feniltoloxamina, clorfeniramina, hurbiprofeno, vioxx, celibrex, bexxstan, narbumetona, aspirina, codeína, fosfato de codeína, acetaminofeno, hurbiprofeno, paracetamol, xilocaína.
- 55

**REIVINDICACIONES**

1. Una microesfera prácticamente esférica adecuada para la embolización activa o para el suministro de medicamentos que comprende:
- 5 un agente de contraste no iónico,  
doxorubicina, y
- 10 un material polimérico biocompatible que comprende un copolímero de alcohol polivinílico y acrilato de sodio,  
en donde la microesfera se puede hinchar en una solución farmacéuticamente aceptable y tiene un diámetro de 10 µm a 2000 µm antes de hincharse.
- 15 2. La microesfera de la reivindicación 1, en donde el agente de contraste no iónico contiene yodo.
3. La microesfera de la reivindicación 1, en donde el agente de contraste no iónico es metrizamida, iopamidol, iodixanol, iohexol, ioversol, iopromida, iobitridol, iomeprol, iopentol, iopamiron, ioxilán, iotrolán, iotrol, o combinaciones de los mismos.
- 20 4. La microesfera de la reivindicación 1, en donde el agente de contraste no iónico se absorbe, adsorbe o queda contenido en la microesfera.
5. La microesfera de la reivindicación 1, en donde la microesfera comprende de 1% a 95% en peso de alcohol polivinílico.
- 25 6. La microesfera de la reivindicación 1, en donde el material polimérico puede absorber agua en una cantidad de hasta 300, 400, 500, 600, 700 o 750 gm/gm de su peso seco.
- 30 7. La microesfera de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para usar en el tratamiento de un tumor, cáncer o enfermedad dependiente de angiogénesis no tumorigénica, mediante embolización y/o suministro de medicamentos.
- 35 8. La microesfera de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para usar en el tratamiento de una enfermedad hepatocelular mediante embolización y/o suministro de medicamentos, seleccionada opcionalmente de al menos una de entre un cáncer de hígado, un carcinoma hepatocelular o hepatitis.