(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 655 656**

(51) Int. Cl.:

A61K 49/06 (2006.01)
A61K 49/12 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2013** **PCT/US2013/042363**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013** **WO13177364**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2013** **E 13794343 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017** **EP 2854869**

(54) Título: **Biomateriales adecuados para usar como implantes detectables mediante imagen de resonancia magnética, eluyentes de fármacos para oclusión vascular**

(30) Prioridad:

24.05.2012 US 201261651389 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2018

(73) Titular/es:

BIOSPHERE MEDICAL INC. (100.0%)
1600 West Merit Parkway
South Jordan, Utah 84095, US

(72) Inventor/es:

REB, PHILIPPE;
CHAIX, CELINE y
THOMAS, MERIADEG

(74) Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 655 656 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

Biomateriales adecuados para usar como implantes detectables mediante imagen de resonancia magnética, eluyentes de fármacos para oclusión vascular

En un primer aspecto, la invención proporciona un biomaterial según la reivindicación 1. En un segundo aspecto, la invención proporciona un método para proporcionar un biomaterial según la reivindicación 8.

WO-2005/034912 A2 describe microesferas poliméricas que contienen un compuesto ferromagnético.

Campo técnico

La presente descripción se refiere a biomateriales adecuados para usar como un implantes detectables mediante imágenes de resonancia magnética ("IRM") eluyente de fármacos para oclusión vascular, así como los métodos para producir dichos biomateriales. De forma adicional, la descripción se refiere a métodos para tratar a un individuo que padece un tumor sólido.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un histograma que muestra la distribución por tamaños de microesferas del Ejemplo 1.

Las Figuras 2A y 2B son imágenes al microscopio de microesferas del Ejemplo 1.

La Figura 3 es un gráfico que representa los datos de comportamiento de carga del fármaco recopilados en el Ejemplo 3.

La Figura 4 es un gráfico que representa los datos de comportamiento de liberación del fármaco recopilados en el Ejemplo 3.

La Figura 5 es una representación general de un experimento con membrana de diálisis para probar la liberación del fármaco desde un biomaterial. La Figura 5A representa gráficamente el aparato usado durante la diálisis, y la Figura 5B representa gráficamente algunas de las etapas para configurar el experimento de diálisis.

La Figura 6 es un gráfico que representa los datos de comportamiento de liberación del fármaco recopilados en el Ejemplo 4.

La Figura 7 es un histograma que muestra la distribución por tamaños de microesferas del Ejemplo 5.

Las Figuras 8A, 8B, 8C y 8D son imágenes al microscopio de microesferas del Ejemplo 5.

La Figura 9 es un histograma que muestra la distribución por tamaños de microesferas del Ejemplo 6.

Las Figuras 10A y 10B son imágenes al microscopio de microesferas del Ejemplo 6.

La Figura 11 es un histograma que muestra la distribución por tamaños de microesferas del Ejemplo 7.

Las Figuras 12A y 12B son imágenes al microscopio de microesferas del Ejemplo 7.

La Figura 13 es un gráfico que representa los datos de comportamiento de carga del fármaco recopilados en el Ejemplo 8.

La Figura 14 es un gráfico que representa los datos de comportamiento de liberación del fármaco recopilados en el Ejemplo 9.

La Figura 15 es un gráfico que representa los datos de comportamiento de carga del fármaco recopilados en el Ejemplo 10.

La Figura 16 es un gráfico que representa los datos de comportamiento de liberación del fármaco recopilados en el Ejemplo 11.

Descripción detallada de determinadas realizaciones

La presente descripción se refiere a implantes detectables mediante imágenes de resonancia magnética ("IRM") eluyentes de fármacos para oclusión vascular, así como los métodos para producir dichos biomateriales. De forma adicional, la descripción se refiere a métodos para tratar a un individuo que padece un tumor sólido.

Se entenderá rápidamente que las realizaciones, según se han descrito de forma general en la presente memoria, son ilustrativas. No está previsto que la siguiente descripción más detallada de las diferentes realizaciones limite el alcance de

la presente descripción, sino que es meramente representativa de las diferentes realizaciones. Asimismo, el experto en la técnica puede alterar el orden de las etapas o acciones de los métodos descritos en la presente memoria sin alejarse del ámbito de la presente descripción. En otras palabras, salvo que se requiera un orden específico en las etapas o acciones para un funcionamiento correcto de la realización, el orden o el uso de las etapas o acciones específicas se pueden modificar.

En un primer aspecto, la presente descripción está relacionada con biomateriales adecuados para usar como un implante detectable mediante imágenes de resonancia magnética ("IRM") eluyente de fármacos para oclusión vascular. En una realización, el biomaterial comprende: un polímero; una partícula de óxido de hierro; y un fármaco. En una realización, el fármaco es un fármaco quimioterapéutico.

En una realización, el biomaterial comprende: un polímero que comprende al menos uno de un acrilato o vinilsulfonato; una partícula de óxido de hierro; y un fármaco. En una realización, el fármaco es un fármaco quimioterapéutico.

En otra realización, el biomaterial está en la forma de una microesfera. En una realización relacionada, la microesfera es prácticamente esférica. En otra realización relacionada, la microesfera tiene un eje mayor de aproximadamente 15 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros. En otra realización, la microesfera tiene un eje mayor de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros.

En otra realización, el biomaterial comprende un copolímero. En una realización relacionada, el copolímero comprende un acrilato, tal como acrilato de sodio, y una acrilamida. En una realización, el copolímero comprende al menos uno de: acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA; y una acrilamida. En una realización relacionada, el copolímero comprende: al menos uno de: acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA; y N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida. Se entiende que los copolímeros descritos en la presente memoria pueden comprender cualquiera de los componentes monoméricos citados, individualmente, junto con cualquier acrilamida. Por lo tanto, uno cualquiera de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA puede comprender un copolímero con cualquier acrilamida, incluida N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida.

En otra realización, el polímero comprende un agente de reticulación. En una realización relacionada, el agente de reticulación es N,N-metilen-bis-acrilamida. Se entiende que los polímeros descritos en la presente memoria pueden comprender cualquiera de los componentes monoméricos citados, individualmente, junto con cualquier agente de reticulación. Por lo tanto, uno cualquiera de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA puede comprender un polímero con cualquier agente de reticulación, incluida N,N-metilen-bis-acrilamida.

El biomaterial, que comprende un polímero; una partícula de óxido de hierro; y un fármaco, puede comprender un polímero que comprende cualquiera de los componentes monoméricos citados, individualmente, junto con cualquier acrilamida y cualquier agente de reticulación. Por lo tanto, uno cualquiera de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA puede comprender un polímero con cualquier acrilamida, incluida N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y cualquier agente de reticulación, incluida N,N-metilen-bis-acrilamida. Esto incluye, por ejemplo, un polímero que comprende acrilato de sodio, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida; un polímero que comprende vinilsulfonato, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida; un polímero que comprende AMPS, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida; y un polímero que comprende CEA, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida.

En una realización, el biomaterial comprende: de 0 % en peso a 90 % en peso de acrilato de sodio; de 0 % en peso a 90 % en peso de vinilsulfonato; de 0 % en peso a 90 % en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS); de 0 % en peso a 90 % en peso de acrilato de 2-carboxietilo (CEA); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 0 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida.

En una realización relacionada, el biomaterial comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de acrilato de sodio; de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida. En una realización, el biomaterial comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de sulfonato de vinilo; de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida. En una realización adicional, el biomaterial comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida. En una realización adicional, el biomaterial comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de acrilato de 2-carboxietilo (CEA); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida.

En una realización, el fármaco es un fármaco quimioterapéutico. En una realización, el fármaco es irinotecán. En una realización, el fármaco es doxorrubicina. En determinadas realizaciones, el fármaco es al menos uno de doxorrubicina o

irinotecán. En una realización, un fármaco quimioterapéutico se asocia de forma liberable con una microesfera. En una realización, doxorrubicina se asocia de forma liberable con una microesfera. En una realización, irinotecán se asocia de forma liberable con una microesfera. En una realización relacionada, se añade un fármaco a una suspensión de microesferas en una cantidad de entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg por mililitro de la suspensión.

En una realización, el fármaco puede ser un fármaco cargado, o un fármaco que se carga dentro de un intervalo de valores de pH fisiológico, incluidos los valores de pH en y cerca de los tumores. En una realización, el fármaco es un fármaco catiónico. El biomaterial puede comprender un polímero que también está cargado, mediante, por ejemplo, que contiene grupos iónicos. En una realización, el biomaterial contiene grupos aniónicos. En una realización, la asociación de un fármaco con el biomaterial comprende una interacción iónica.

En una realización, el óxido de hierro es Fe_3O_4. En una realización, el óxido de hierro es una mezcla de óxido de hierro(II) y óxido de hierro(III). En una realización, la partícula de óxido de hierro es una nanopartícula. En una realización relacionada, la nanopartícula de óxido de hierro es superparamagnética. En una realización, el óxido de hierro está en una forma coloidal.

En un segundo aspecto, la presente descripción está relacionada con métodos para producir un biomaterial adecuado para usar como un implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular.

En una realización, el método comprende proporcionar un polímero que comprende al menos uno de un acrilato, vinilsulfonato, AMPS o CEA, en donde el polímero se asocia con una partícula de óxido de hierro; y asociar el polímero con un fármaco quimioterapéutico. En una realización, el acrilato es acrilato de sodio.

En una realización, proporcionar el polímero comprende polimerizar una composición monomérica en la presencia de una partícula de óxido de hierro, en donde la composición monomérica comprende al menos uno de un acrilato tal como acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA. En otra realización, proporcionar el polímero comprende polimerizar una composición monomérica en la presencia de una partícula de óxido de hierro, en donde la composición monomérica comprende: al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA; y un monómero adicional.

Se entiende que proporcionar el polímero puede comprender polimerizar un polímero que comprende cualquiera de los componentes monoméricos citados, individualmente, junto con cualquier acrilamida o cualquier agente de reticulación, o tanto una acrilamida como un agente de reticulación, en la presencia de una partícula de óxido de hierro. Por lo tanto, proporcionar el polímero puede comprender polimerizar uno cualquiera de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA, de forma opcional, con cualquier acrilamida, incluida N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y de forma opcional, con cualquier agente de reticulación, incluida N,N-metilen-bis-acrilamida.

En otra realización, proporcionar el polímero comprende polimerizar una composición monomérica en la presencia de una partícula de óxido de hierro, en donde la composición monomérica comprende: al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA; y N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida. En otra realización, proporcionar el polímero comprende polimerizar una composición monomérica en la presencia de una partícula de óxido de hierro, en donde la composición monomérica comprende: al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA; N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y un agente de reticulación. En otra realización, proporcionar el polímero comprende polimerizar una composición monomérica en la presencia de una partícula de óxido de hierro, en donde la composición monomérica comprende: al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA; N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y N,N-metilen-bis-acrilamida.

En una realización, proporcionar el polímero comprende proporcionar una mezcla que comprende: de 0 % en peso a 90 % en peso de acrilato de sodio; de 0 % en peso a 90 % en peso de vinilsulfonato; de 0 % en peso a 90 % en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS); de 0 % en peso a 90 % en peso de acrilato de 2-carboxietilo (CEA); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 0 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida; y polimerizar la mezcla.

En una realización relacionada, proporcionar el polímero comprende proporcionar una mezcla que comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de acrilato de sodio; de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida; y polimerizar la mezcla. En una realización, proporcionar el polímero comprende proporcionar una mezcla que comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de sulfonato de vinilo; de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida; y polimerizar la mezcla. En una realización adicional, proporcionar el polímero comprende proporcionar una mezcla que comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida; y polimerizar la mezcla. En una realización adicional, proporcionar el polímero comprende proporcionar una mezcla que comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso

de acrilato de 2-carboxietilo (CEA); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida; y polimerizar la mezcla.

En una realización, la composición monomérica y la partícula de óxido de hierro se mezclan para formar una mezcla antes de polimerizar la composición monomérica en la presencia de la partícula de óxido de hierro. En una realización relacionada, el método además comprende calentar la mezcla antes de polimerizar la composición monomérica en la presencia de la partícula de óxido de hierro. En una realización relacionada, calentar la mezcla comprende calentar la mezcla hasta una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C. En una realización relacionada, calentar la mezcla comprende calentar la mezcla a aproximadamente 50 °C.

En otra realización, polimerizar la composición monomérica en la presencia de la partícula de óxido de hierro además comprende la formación de una microesfera polimérica asociada con una partícula de óxido de hierro. En una realización relacionada, polimerizar la composición monomérica en la presencia de la partícula de óxido de hierro se produce en aceite, de manera que se forma una microesfera polimérica asociada con una partícula de óxido de hierro. En una realización relacionada, el aceite está a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 100 °C. En una realización relacionada, el aceite está a una temperatura de aproximadamente 60 °C. En una realización relacionada, las microesferas poliméricas se tamizan para obtener microesferas poliméricas con un eje mayor de aproximadamente 15 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros. En una realización relacionada, las microesferas poliméricas se tamizan para obtener microesferas poliméricas con un eje mayor de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros.

En una realización, el óxido de hierro es Fe_3O_4. En una realización, la partícula de óxido de hierro es una nanopartícula. En una realización relacionada, la nanopartícula de óxido de hierro es superparamagnética.

En una realización, el fármaco quimioterapéutico es doxorrubicina. En una realización, el fármaco quimioterapéutico es irinotecán. En una realización, el fármaco quimioterapéutico es al menos uno de doxorrubicina o irinotecán.

En una realización, el polímero está en la forma de una microesfera.

En una realización, el método comprende, además: suspender la microesfera en un líquido y añadir un fármaco a la suspensión en una cantidad comprendida de entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg por mililitro de la suspensión.

En un tercer aspecto, la presente descripción está relacionada con métodos para tratar un individuo que padezca un tumor sólido que comprende: administrar al individuo un implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular, que comprende: un polímero que comprende al menos uno de un acrilato, tal como acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA; una partícula de óxido de hierro; y un fármaco quimioterapéutico, en donde la administración al individuo del implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular conduce a la oclusión de un vaso sanguíneo asociado con el tumor sólido y la administración del agente quimioterapéutico al tumor sólido.

En una realización, el método además comprende identificar la ubicación del implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular mediante IRM tras su administración al individuo del implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular.

En una realización, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular está en la forma de una o más microesferas. En una realización relacionada, la administración al individuo del implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular comprende introducir la una o más microesferas al interior de la luz del vaso sanguíneo asociado con el tumor sólido a través de un catéter. En otra realización relacionada, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular se suspende en un líquido y se añade un fármaco a la suspensión del implante detectable por IRM eluyente de fármaco en una cantidad de entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg por mililitro de la suspensión.

En una realización, el polímero comprende un copolímero. En una realización relacionada, el copolímero comprende: al menos uno de un acrilato, tal como acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA; y N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida. En otra realización, el copolímero comprende: al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA; N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y N,N-metilen-bis-acrilamida.

Se entiende que el copolímero puede comprender cualquiera de los componentes monoméricos citados, individualmente, junto con cualquier acrilamida o cualquier agente de reticulación, o tanto una acrilamida y un agente de reticulación. Por lo tanto, el copolímero puede comprender uno cualquiera de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA, de forma opcional con cualquier acrilamida, incluida N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y opcionalmente con cualquier agente de reticulación, incluida N,N-metilen-bis-acrilamida.

En una realización, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular comprende: de 0 % en peso a 90 % en peso de acrilato de sodio; de 0 % en peso a 90 % en peso de vinilsulfonato; de 0 % en peso a 90 % en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS); de 0 % en peso a 90 % en peso de acrilato de 2-carboxietilo (CEA); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 0 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida.

En una realización relacionada, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de acrilato de sodio; de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida. En una realización, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de sulfonato de vinilo; de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida. En una realización adicional, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida. En una realización adicional, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de acrilato de 2-carboxietilo (CEA); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida.

En una realización, el óxido de hierro es Fe_3O_4. En una realización, la partícula de óxido de hierro es una nanopartícula. En una realización relacionada, la nanopartícula de óxido de hierro es superparamagnética. En una realización, el óxido de hierro está en una forma coloidal.

Definiciones

Salvo que específicamente se defina de otra forma, los términos técnicos, como se utiliza en la presente memoria, tienen su significado normal como se entiende en la técnica. Los siguientes términos se definen específicamente con ejemplos, por claridad.

Un “biomaterial” significa cualquier composición que sea adecuada para introducirse en el cuerpo de un individuo.

Una “microesfera” significa una composición para tener una forma generalmente elipsoidal y un eje mayor en el intervalo de tamaños desde aproximadamente 15 µm a aproximadamente 1000 µm. En algunas realizaciones, la microesfera tendrá una forma esferoidal, en otras realizaciones, la microesfera tendrá una forma esférica. En otras realizaciones, la microesfera será prácticamente esférica.

En el contexto de una microesfera, “eje mayor” significa el eje más largo que se puede trazar a través de la forma del elipsoide de la microesfera.

En el contexto de una microesfera, “eje menor” significa el eje más corto que se puede trazar a través de la forma del elipsoide de la microesfera perpendicular al eje mayor.

En el contexto de una microesfera, “prácticamente esférico” significa que la longitud del eje menor de la microesfera es al menos 80 % de la longitud del eje mayor de la microesfera. En algunas realizaciones, la longitud del eje menor de la microesfera es al menos 85 % de la longitud del eje mayor de la microesfera. En algunas realizaciones, la longitud del eje menor de la microesfera es al menos 90 % de la longitud del eje mayor de la microesfera. En algunas realizaciones, la longitud del eje menor de la microesfera es al menos 95 % de la longitud del eje mayor de la microesfera. En algunas realizaciones, la longitud del eje menor de la microesfera es al menos 99 % de la longitud del eje mayor de la microesfera.

En algunas realizaciones, la microesfera aparecerá lisa con un aumento de hasta 1000X (veces), (es decir, la superficie de la microesfera no incluye ninguna irregularidad que provoque que el eje menor tenga menos de 95 % de la longitud del eje mayor). En otra realización, las microesferas no tienen irregularidades sobre la superficie. En otra realización, las microesferas no tienen indentaciones sobre la superficie.

En el contexto de un polímero, un polímero “comprende” un monómero si el polímero tiene al menos uno del monómero unido covalentemente al polímero (es decir, un monómero polimerizado).

Una “composición monomérica” significa cualquier composición que comprende al menos un monómero que se puede polimerizar para formar un polímero. La composición monomérica puede de forma opcional comprender otros componentes además del al menos un monómero. Por ejemplo, la composición monomérica puede comprender agentes adicionales para auxiliar en el proceso de polimerización, o puede comprender composiciones no monoméricas que deberían incorporarse o asociarse al polímero final después de la polimerización.

“Polimeriza” o “polimerización” significa cualquier acción tomada para hacer que uno o más monómeros queden covalentemente unidos a un polímero. Por ejemplo, una composición o mezcla monomérica se puede polimerizar mediante la adición de un agente de activación a la composición o mezcla monomérica para inducir la formación de un polímero. En algunas realizaciones, el agente de activación comprende N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (“TEMED”).

Un compuesto se “incorpora a” una composición cuando el compuesto está unido covalentemente o no covalentemente a la composición, de forma que, en al menos algunas condiciones, el compuesto no se liberará de la composición. Por ejemplo, un compuesto, tal como óxido de hierro, se puede incorporar a una composición, tal como un polímero, de tal forma que cuando el polímero se introduce en un individuo, al menos una parte del óxido de hierro permanecerá unido al polímero.

Un compuesto está “asociado de forma liberable” a una composición cuando el compuesto está unido covalentemente o no covalentemente a la composición de tal forma que, en al menos algunas condiciones, el compuesto no permanecerá unido a la composición. Por ejemplo, un compuesto, tal como un fármaco, puede estar unido de forma liberable a una composición, tal como una microesfera, de forma que, cuando la microesfera se introduce en un individuo, al menos una parte del fármaco no quedará unida a la microesfera.

Biomateriales

En un primer aspecto, la presente descripción está relacionada con biomateriales adecuados para usar como implante detectable mediante imágenes de resonancia magnética (“IRM”) eluyente de fármacos para oclusión vascular.

En algunas realizaciones, el biomaterial comprende un polímero. En algunas realizaciones, el polímero comprende un acrilato, tal como acetato de sodio. En algunas realizaciones, el polímero comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA. Cuando se cita que un polímero comprende un acrilato, vinilsulfonato o algún otro monómero, se entiende que significa que el polímero comprende una forma polimerizada de dicho monómero.

En otra realización, el polímero es un copolímero. En algunas realizaciones, el copolímero comprende un acrilato, tal como acrilato de sodio, y otro monómero. En algunas realizaciones, el copolímero comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA, y otro monómero. En algunas realizaciones, el monómero adicional comprende una acrilamida, tal como N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida.

En otra realización, el polímero además comprende un agente de reticulación. En algunas realizaciones, el agente de reticulación comprende N,N-metilen-bis-acrilamida. En otras realizaciones, el agente de reticulación puede comprender 1-(acriloiloxi)-3-(metacriloiloxi)-2-propanol, 1,4-diacriloilpiperazina, diacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol, diacrilato de piperazina, N,N’-bisacrililcistamida, o N,N’-dialil tartardiamida.

Se entiende que el polímero puede comprender cualquiera de los componentes monoméricos mencionados, individualmente, con cualquier acrilamida o cualquier agente de reticulación, o tanto con una acrilamida como un agente de reticulación. Por lo tanto, uno cualquiera de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA puede comprender un polímero con opcionalmente cualquier acrilamida, incluida N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y opcionalmente cualquier agente de reticulación, incluida N,N-metilen-bis-acrilamida.

En algunas realizaciones, el polímero comprende un acrilato, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida. En otras realizaciones, el polímero puede comprender acrilato de sodio, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida. En otras realizaciones, el polímero comprende vinilsulfonato, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida. En otras realizaciones, el polímero comprende AMPS, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida. En otras realizaciones, el polímero comprende CEA, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida. En otras realizaciones, el polímero comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida.

En algunas realizaciones, el biomaterial comprende una partícula de óxido de hierro. En algunas realizaciones, el biomaterial comprende Fe_3O_4. En algunas realizaciones, el biomaterial comprende una nanopartícula de óxido de hierro. En algunas realizaciones, el biomaterial comprende una partícula de óxido de hierro superparamagnética. En algunas realizaciones, la partícula de óxido de hierro superparamagnética es una nanopartícula de óxido de hierro. En una realización, el óxido de hierro está en una forma coloidal. En algunas realizaciones, la partícula de óxido de hierro está asociada con el polímero. En algunas realizaciones, la partícula de óxido de hierro está incorporada al polímero.

En algunas realizaciones, el biomaterial comprende: de 0 % en peso a 90 % en peso de acrilato de sodio; de 0 % en peso a 90 % en peso de vinilsulfonato; de 0 % en peso a 90 % en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS); de 0 % en peso a 90 % en peso de acrilato de 2-carboxietilo (CEA); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 0 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida.

En una realización relacionada, el biomaterial comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de acrilato de sodio; de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida. En una realización, el biomaterial comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de sulfonato de vinilo; de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida. En una realización adicional, el biomaterial comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida. En una realización adicional, el biomaterial comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de acrilato de 2-carboxietilo (CEA); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida.

En algunas realizaciones, el biomaterial está formado de tal manera que tiene una forma adecuada para ocluir un vaso sanguíneo. En algunas realizaciones, el biomaterial está en la forma de una micropartícula. En algunas realizaciones, el biomaterial está en la forma de una microesfera. En otras realizaciones, la microesfera es prácticamente esférica. En algunas realizaciones, las microesferas pueden tener un eje mayor promedio de aproximadamente 15 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros. En algunas realizaciones, las microesferas pueden tener un eje mayor promedio de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 800 micrómetros. En algunas realizaciones, las microesferas pueden tener un eje mayor promedio de aproximadamente 200 micrómetros a aproximadamente 600 micrómetros. En algunas realizaciones, las microesferas pueden tener un eje mayor promedio de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros. En algunas realizaciones, las microesferas pueden tener un eje mayor promedio de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 150 micrómetros. En determinadas realizaciones, las microesferas pueden tener un eje mayor promedio de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros. En algunas realizaciones, las microesferas pueden tener un eje mayor promedio de aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros.

En algunas realizaciones, el biomaterial comprende un fármaco. En algunas realizaciones, el fármaco está asociado de forma liberable con el biomaterial. En algunas realizaciones, el fármaco está asociado de forma liberable con una microesfera. En algunas realizaciones, el fármaco es doxorrubicina. En algunas realizaciones, el fármaco es irinotecán. El fármaco puede ser al menos uno de doxorrubicina o irinotecán. En algunas realizaciones, el biomaterial se suspende en un líquido y un fármaco se añade a la suspensión de microesferas en una cantidad comprendida de entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg por mililitro de la suspensión.

Métodos para producir biomateriales

En un segundo aspecto, la presente descripción está relacionada con métodos para producir un biomaterial adecuado para usar como un implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular.

En algunas realizaciones, el método comprende proporcionar un polímero asociado con una partícula de óxido de hierro, y asociar el polímero con un fármaco. En una realización, el fármaco es un fármaco quimioterapéutico.

El polímero asociado con un polimérico de óxido de hierro se puede proporcionar de varias formas. Por ejemplo, el polímero puede proceder de una tercera parte, o se puede generar antes asociando el polímero con el fármaco.

En algunas realizaciones, proporcionar el polímero comprende polimerizar una composición monomérica en la presencia de una partícula de óxido de hierro. La composición monomérica se puede polimerizar de acuerdo con el uso de un agente de activación adecuado. Por ejemplo, se puede usar una amida como agente de activación. En una realización, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (“TEMED”) se puede usar como agente de activación. En una realización, trietil amina se puede usar como agente de activación.

En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende acrilato, tal como acrilato de sodio. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende vinilsulfonato. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende AMPS. En determinadas realizaciones, la composición monomérica comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA.

En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende acrilato y un monómero adicional. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende vinilsulfonato y un monómero adicional. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende AMPS y un monómero adicional. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA, y un monómero adicional.

Se entiende que el polímero puede comprender cualquiera de los componentes monoméricos mencionados, individualmente, con cualquier acrilamida o cualquier agente de reticulación, o tanto con una acrilamida como un

agente de reticulación. Por lo tanto, uno cualquiera de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA puede comprender un polímero con opcionalmente cualquier acrilamida, incluida N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y opcionalmente cualquier agente de reticulación, incluida N,N-metilen-bis-acrilamida.

En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende acrilato y una acrilamida, tal como N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende acrilato de sodio y una acrilamida. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende vinilsulfonato y una acrilamida, tal como N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende AMPS y una acrilamida. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA, y N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida.

En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende acrilato, tal como acrilato de sodio, y un agente de reticulación. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende vinilsulfonato y un agente de reticulación. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende AMPS y un agente de reticulación. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA, y un agente de reticulación.

En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende acrilato y N,N-metilen-bis-acrilamida. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende acrilato de sodio y N,N-metilen-bis-acrilamida. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende vinilsulfonato y N,N-metilen-bis-acrilamida. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende AMPS y N,N-metilen-bis-acrilamida. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA, y N,N-metilen-bis-acrilamida.

En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende acrilato, un monómero adicional y un agente de reticulación. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende acrilato de sodio, un monómero adicional y un agente de reticulación. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende vinilsulfonato, un monómero adicional y un agente de reticulación. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende AMPS, un monómero adicional y un agente de reticulación. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA, un monómero adicional y un agente de reticulación.

En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende acrilato, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida y N,N-metilen-bis-acrilamida. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende acrilato de sodio, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida y N,N-metilen-bis-acrilamida. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende vinilsulfonato, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida y N,N-metilen-bis-acrilamida. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende AMPS, N-[tris (hidroximetil)metil] acrilamida y N,N-metilen-bis-acrilamida. En algunas realizaciones, la composición monomérica comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida y N,N-metilen-bis-acrilamida.

En algunas realizaciones, la composición monomérica se polimeriza en la presencia de una nanopartícula de óxido de hierro. En una realización, la composición monomérica se polimeriza en la presencia de óxido de hierro coloidal. En algunas realizaciones, la composición monomérica se polimeriza en la presencia de Fe_3O_4. En algunas realizaciones, la composición monomérica se polimeriza en la presencia de una partícula de óxido de hierro superparamagnética. En algunas realizaciones, la composición monomérica se polimeriza en la presencia de la partícula de óxido de hierro de tal forma que la partícula de óxido de hierro se incorpora al polímero resultante.

En algunas realizaciones, la composición monomérica y la partícula de óxido de hierro se mezclan para formar una mezcla antes de polimerizar la composición monomérica. En algunas realizaciones, la mezcla se calienta, antes de polimerizar la composición monomérica. La mezcla se puede calentar a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C. En una realización, la mezcla se calienta de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 80 °C. En una realización, la mezcla se calienta a aproximadamente 50 °C.

En algunas realizaciones, obtener el polímero comprende proporcionar una mezcla que comprende: de 0 % en peso a 90 % en peso de acrilato de sodio; de 0 % en peso a 90 % en peso de vinilsulfonato; de 0 % en peso a 90 % en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS); de 0 % en peso a 90 % en peso de acrilato de 2-carboxietilo (CEA); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 0 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida; y polimerizar la mezcla.

En una realización relacionada, obtener el polímero comprende proporcionar una mezcla que comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de acrilato de sodio; de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida; y polimerizar la mezcla. En una realización, obtener el polímero comprende proporcionar una mezcla que comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de sulfonato de vinilo; de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 %

en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida; y polimerizar la mezcla. En una realización adicional, obtener el polímero comprende proporcionar una mezcla que comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida; y polimerizar la mezcla. En una realización adicional, obtener el polímero comprende proporcionar una mezcla que comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de acrilato de 2-carboxietilo (CEA); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida; y polimerizar la mezcla.

En algunas realizaciones, se pueden añadir agentes adicionales a la composición o mezcla monomérica antes de la polimerización. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se añaden una o más sales. En otra realización, se añaden uno o más tampones. En algunas realizaciones, se añade al menos uno de cloruro de sodio, acetato de sodio o glicerol. En algunas realizaciones, el pH se ajusta antes de la polimerización. En algunas realizaciones, el pH se ajusta en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 antes de la polimerización. En algunas realizaciones, el pH se ajusta a entre 5,9 y 6,1.

En algunas realizaciones, polimerizar la composición monomérica o polimerizar la mezcla, comprende formar una microesfera polimérica asociada con una partícula de óxido de hierro. En algunas realizaciones, polimerizar la composición monomérica o polimerizar la mezcla, comprende añadir la composición monomérica o la mezcla a aceite, de manera que se forma una microesfera polimérica asociada con una partícula de óxido de hierro. En algunas realizaciones, el aceite es aceite de parafina. Otros aceites que se pueden usar incluyen, por ejemplo, aceite de silicona.

En algunas realizaciones, el aceite se calienta antes de añadir la composición monomérica o la mezcla al aceite. El aceite se puede calentar a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C. En una realización, la mezcla se calienta de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 80 °C. En una realización relacionada, el aceite está a una temperatura de aproximadamente 60 °C.

En algunas realizaciones, tras añadir la composición monomérica o la mezcla al aceite, la suspensión resultante se agita. En algunas realizaciones, la velocidad a la que la suspensión se agita cambiará la distribución de las longitudes del eje mayor de las microesferas que se forman. En algunas realizaciones, el aceite contiene un tensioactivo. En algunas realizaciones, el aceite contiene sesquioleato de sorbitán. En algunas realizaciones, el sesquioleato de sorbitán está presente en el aceite en una cantidad de aproximadamente 0,075 % v/v a aproximadamente 0,1 % v/v. En algunas realizaciones, el sesquioleato de sorbitán está presente en el aceite en una cantidad de aproximadamente 0,01 % v/v a aproximadamente 5 % v/v.

En algunas realizaciones, la composición o mezcla monomérica se deja polimerizar de entre aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, la composición o mezcla monomérica se deja polimerizar de entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. En una realización, la composición o mezcla monomérica se deja polimerizar durante aproximadamente 45 minutos.

En algunas realizaciones, las microesferas se lavan después de la polimerización. En algunas realizaciones, las microesferas se lavan en agua. En algunas realizaciones, las microesferas se lavan en una solución salina. En algunas realizaciones, la solución salina comprende cloruro de sodio. En algunas realizaciones, el agua o la solución utilizada para lavar las microesferas está a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 90 °C.

En algunas realizaciones, las microesferas pueden tener un eje mayor promedio de aproximadamente 15 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros. En algunas realizaciones, las microesferas pueden tener un eje mayor promedio de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 800 micrómetros. En algunas realizaciones, las microesferas pueden tener un eje mayor promedio de aproximadamente 200 micrómetros a aproximadamente 600 micrómetros. En algunas realizaciones, las microesferas pueden tener un eje mayor promedio de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros.

En algunas realizaciones, se usa un tamiz para obtener una microesfera polimérica con el eje mayor deseado. En algunas realizaciones, el método comprende tamizar la microesfera polimérica para obtener un microesfera polimérica con un eje mayor como se ha citado anteriormente.

En algunas realizaciones, asociar el polímero con el fármaco comprende asociar el fármaco de forma liberable con el biomaterial. En algunas realizaciones, el fármaco es doxorrubicina. En algunas realizaciones, el fármaco es irinotecán. En algunas realizaciones, el fármaco es un fármaco antiangiogénico. En algunas realizaciones, el fármaco es un fármaco quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el fármaco quimioterapéutico es al menos uno de: doxorrubicina, irinotecán y sunitinib. El fármaco puede ser al menos uno de doxorrubicina o irinotecán. En algunas realizaciones, el fármaco quimioterapéutico se asocia con una microesfera polimérica. En algunas realizaciones, la microesfera de polímero se suspende en un líquido y un fármaco se añade a la suspensión en

una cantidad comprendida de entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg por mililitro de la suspensión.

En algunas realizaciones, la puesta en contacto del biomaterial con el fármaco comprende añadir el biomaterial a una solución del fármaco. En algunas realizaciones, tras añadir el biomaterial a la solución del fármaco, la solución del fármaco se agita. En algunas realizaciones, la solución del fármaco contiene el fármaco en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg. En algunas realizaciones, el biomaterial se incuba con la solución del fármaco durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas. En algunas realizaciones, el biomaterial se incuba con la solución del fármaco durante un periodo de al menos 15, 30, 45, 60, 90, 120 o 180 minutos.

Métodos de tratamiento

En un tercer aspecto, la presente descripción se dirige a métodos para tratar un individuo que padece un tumor sólido. En una realización, el tumor sólido es un tumor hepático.

En una realización, el método comprende administrar al individuo un implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular.

En una realización, administrar al individuo el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular conduce a la oclusión de un vaso sanguíneo asociado con el tumor sólido. En otra realización, administrar al individuo el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular conduce a la administración de un fármaco quimioterapéutico al tumor sólido. En una realización, administrar al individuo el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular conduce a la oclusión de un vaso sanguíneo asociado con el tumor sólido y la administración de un agente quimioterapéutico al tumor sólido.

En una realización, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular comprende un polímero. En una realización, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular comprende una partícula de óxido de hierro. En una realización, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular comprende un fármaco quimioterapéutico.

En una realización, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular comprende, un polímero, una partícula de óxido de hierro y un fármaco quimioterapéutico.

En una realización, el polímero comprende acrilato, tal como acrilato de sodio. En otras realizaciones, el polímero comprende vinilsulfonato. En otras realizaciones, el polímero comprende AMPS. En algunas realizaciones, el polímero comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA.

En otra realización, el polímero es un copolímero. En algunas realizaciones, el copolímero comprende acrilato, tal como acrilato de sodio, y otro monómero. En algunas realizaciones, el copolímero comprende vinilsulfonato y otro monómero. En algunas realizaciones, el copolímero comprende AMPS y otro monómero. En algunas realizaciones, el copolímero comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA, y otro monómero. En alguna realización, el monómero adicional comprende una acrilamida, tal como N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida.

En otra realización, el polímero además comprende un agente de reticulación. En algunas realizaciones, el reticulante comprende N,N-metilen-bis-acrilamida. En otras realizaciones, el agente de reticulación puede comprender 1-(acriloiloxi)-3-(metacriloiloxi)-2-propanol, 1,4-diacriloilpiperazina, diacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol, diacrilato de piperazina, N,N'-bisacrililcistamida, o N,N'-dialil tartardiamida.

En algunas realizaciones, el polímero comprende acrilato, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida. En algunas realizaciones, el polímero puede comprender acrilato de sodio, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida. En otras realizaciones, el polímero comprende vinilsulfonato, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida. En otras realizaciones, el polímero comprende AMPS, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida. En otras realizaciones, el polímero comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA, N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y N,N-metilen-bis-acrilamida.

Se entiende que el polímero puede comprender cualquiera de los componentes monoméricos mencionados, individualmente, con cualquier acrilamida o cualquier agente de reticulación, o tanto con una acrilamida como un agente de reticulación. Por lo tanto, uno cualquiera de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA puede comprender un polímero con opcionalmente cualquier acrilamida, incluida N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, y opcionalmente cualquier agente de reticulación, incluida N,N-metilen-bis-acrilamida.

En algunas realizaciones, el biomaterial comprende una partícula de óxido de hierro. En algunas realizaciones, el biomaterial comprende Fe_3O_4. En algunas realizaciones, el biomaterial comprende una nanopartícula de óxido de hierro. En algunas realizaciones, el biomaterial comprende una partícula de óxido de hierro superparamagnética. En algunas

realizaciones, la partícula de óxido de hierro superparamagnética es una nanopartícula de óxido de hierro. En una realización, el biomaterial comprende óxido de hierro de una forma coloidal. En algunas realizaciones, la partícula de óxido de hierro está asociada con el polímero. En algunas realizaciones, la partícula de óxido de hierro está incorporada al polímero.

En algunas realizaciones, el biomaterial comprende: de 0 % en peso a 90 % en peso de acrilato de sodio; de 0 % en peso a 90 % en peso de vinilsulfonato; de 0 % en peso a 90 % en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS); de 0 % en peso a 90 % en peso de acrilato de 2-carboxietilo (CEA); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 0 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida.

En una realización relacionada, el biomaterial comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de acrilato de sodio; de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida. En una realización, el biomaterial comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de sulfonato de vinilo; de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida. En una realización adicional, el biomaterial comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida. En una realización adicional, el biomaterial comprende: de 5 % en peso a 50 % en peso de acrilato de 2-carboxietilo (CEA); de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro; de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida; y de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida.

En otra realización, el método además comprende someter el individuo a IRM. En una realización, el individuo se somete a IRM para determinar dónde se encuentra el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular.

En algunas realizaciones, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular está formado de tal manera que tiene una forma adecuada para ocluir un vaso sanguíneo. En algunas realizaciones, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular está en la forma de una o más micropartículas. En algunas realizaciones, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular está en la forma de una o más microesferas. En otras realizaciones, la una o más microesferas son prácticamente esféricas. En algunas realizaciones, la una o más microesferas tiene un eje mayor de aproximadamente 15 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros. En algunas realizaciones, la una o más microesferas tiene un eje mayor de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 800 micrómetros. En algunas realizaciones, la una o más microesferas tiene un eje mayor de aproximadamente 200 micrómetros a aproximadamente 600 micrómetros. En algunas realizaciones, la una o más microesferas tiene un eje mayor de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros.

En una realización, la administración al individuo del implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular comprende introducir la una o más microesferas al interior de la luz del vaso sanguíneo asociado con el tumor sólido a través de un catéter. En una realización, cuando se trata un individuo con un tumor hepático, se introduce un catéter a través de la arteria femoral o braquial y se hace avanzar hasta la arteria hepática guiándolo por técnicas fluoroscópicas a través del sistema arterial. De forma alternativa o adicional, se puede insertar un catéter y hacerlo avanzar guiándolo a través del sistema arterial mediante IRM. El catéter se hace 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. Puede ser una rama segmental de la arteria hepática, pero podría ser la totalidad de la arteria hepática distal al origen de la arteria gastroduodenal, o incluso múltiples arterias diferentes. La arteria que se debe bloquear depende de la extensión del tumor y de su riego sanguíneo individual. Una vez que se ha alcanzado la posición deseada para el catéter, la arteria se emboliza mediante inyección de la composición terapéutica que se describe en la presente memoria hasta que el flujo en la arteria a bloquear cesa, por ejemplo, tras observación durante 5 minutos. La oclusión de la arteria se puede confirmar sometiendo al individuo a una IRM para determinar en qué parte del individuo se encuentra el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular, y/o inyectando un contraste radioopaco a través del catéter y demostrando mediante fluoroscopia o película de rayos X que el recipiente que previamente se había llenado con contraste ya no lo está. Puede repetirse el mismo procedimiento con cada arteria de suministro que se desee ocluir.

En algunas realizaciones, el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular comprende un fármaco quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el fármaco quimioterapéutico está asociado de forma liberable con el implante detectable por IRM eluyente de fármaco para oclusión vascular. En algunas realizaciones, el fármaco quimioterapéutico está asociado de forma liberable con una microesfera. En algunas realizaciones, el fármaco quimioterapéutico es doxorrubicina. En algunas realizaciones, el fármaco quimioterapéutico es irinotecán. En algunas realizaciones, el biomaterial se suspende en un líquido y un fármaco

se añade a la suspensión en una cantidad comprendida de entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg por mililitro de la suspensión.

Para ilustrar de forma adicional estas realizaciones, se proporcionan los siguientes ejemplos. No se pretende que estos ejemplos limiten el ámbito de la invención reivindicada, que debería determinarse solamente sobre la base de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1 - Preparación de microesferas detectables por IRM usando monómeros de acrilato de sodio

En un vaso de precipitados que contiene 300 ml de agua desmineralizada, se disolvieron 58 g de cloruro de sodio y 27 g de acetato de sodio. A continuación, se añadieron 400 ml de glicerol, y el pH de la solución se ajustó a entre 5,9 y 6,1 con ácido acético. A continuación, se añadieron 90 g de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, 19,4 g de acrilato sódico y 10 g de N,N-metilen-bis-acrilamida. El volumen se ajustó a 1 litro mediante adición de agua, y la solución de monómero se calentó a continuación a 50 °C.

Por separado, se filtró una suspensión de 25 ml de óxido de hierro (ferucarbotran - equivalente a 0,5 mol Fe/l). Una vez que todos los monómeros se hubieron disuelto, la solución de monómero se filtró, y la solución filtrada de óxido de hierro se añadió junto con 20 ml de una solución de persulfato de amonio 70 mg/ml. Esta solución resultante se vertió rápidamente en 4 litros de aceite de parafina a 60 °C que contenía 3 ml de Arlacel 83 (sesquioleato de sorbitán) y 4 ml de TEMED (N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina) con agitación.

La suspensión se dejó reposar durante 45 minutos a 60 °C y las microesferas se recuperaron a continuación mediante decantación, y se lavaron con agua a 60 °C y solución salina para eliminar el exceso de aceite.

A continuación, las microesferas se tamizaron en diferentes intervalos de tamaño. Las microesferas tamizadas se almacenaron a continuación en solución salina. La Figura 1 es un histograma que muestra la distribución por tamaños de las microesferas del Ejemplo 1. El eje X denota el tamaño de la microesfera y el eje Y el porcentaje de microesferas en un intervalo de tamaño dado.

Las microesferas del Ejemplo 1 se sometieron a granulometría. Como se muestra, las microesferas tamizadas formadas en el Ejemplo 1 están comprendidas en una distribución de tamaño concreta de aproximadamente 200 µm. Los resultados de los experimentos de granulometría se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de las microesferas detectables por IRM del Ejemplo 1

	Número	Mínimo	Máximo	Promedio
Longitud [µm]	1259	80,18	604,83	192,41
Anchura [µm]		75,02	590,91	188,14

Las microesferas del Ejemplo 1 se estudiaron de forma adicional al microscopio usando un microscopio conectado a un ordenador para el análisis de las imágenes. Los resultados de microscopio del Ejemplo 1 se muestran en las Figuras 2A y 2B. Como se muestra en las imágenes, las microesferas formadas en el Ejemplo 1 son prácticamente esféricas.

Ejemplo 2 - Preparación de microesferas detectables por IRM adicionales usando monómeros de acrilato de sodio

En un vaso de precipitados que contiene 300 ml de agua desmineralizada, se disolvieron 58 g de cloruro de sodio y 27 g de acetato de sodio. A continuación, se añadieron 400 ml de glicerol, y el pH de la solución se ajustó a entre 5,9 y 6,1 con ácido acético. A continuación, se añadieron 90 g de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, 70 g de acrilato sódico y 10 g de N,N-metilen-bis-acrilamida. El volumen se ajustó a 1 litro mediante adición de agua, y la solución de monómero se calentó a continuación a 50 °C.

Por separado, se filtró una suspensión de 25 ml de óxido de hierro (ferucarbotran - equivalente a 0,5 mol Fe/l). Una vez que todos los monómeros se hubieron disuelto, la solución de monómero se filtró, y la solución filtrada de óxido de hierro se añadió junto con 20 ml de una solución de persulfato de amonio 70 mg/ml. Esta solución resultante se vertió rápidamente en 4 litros de aceite de parafina a 60 °C que contenía 3 ml de Arlacel 83 (sesquioleato de sorbitán) y 4 ml de TEMED (N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina) con agitación.

La suspensión se dejó reposar durante 45 minutos a 60 °C y las microesferas se recuperaron a continuación mediante decantación, y se lavaron con agua a 60 °C y solución salina para eliminar el exceso de aceite.

A continuación, las microesferas se tamizaron en diferentes intervalos de tamaño. A continuación, las microesferas tamizadas se almacenaron en una solución de partes iguales de etanol y agua.

Ejemplo 3 - Carga de fármaco de las microesferas detectables por IRM del Ejemplo 2, variando la masa del fármaco

Viales que contenían 2 ml de las microesferas sintetizadas en el Ejemplo 2 se lavaron dos veces con una solución salina (NaCl al 0,9 %). El exceso de sobrenadante se eliminó, y se añadieron a cada vial 8 ml de una solución de doxorrubicina (Yick Vic n.° de lote IF-DO-071116). Cada vial recibió una solución con una concentración diferente de doxorrubicina de forma que un vial recibió 25 mg, uno 50 mg, uno 75 mg y uno 100 mg de doxorrubicina. Tras adición de la doxorrubicina, los viales se agitaron cada minuto durante los primeros 10 minutos. Se tomaron muestras de 150 µl de sobrenadante de cada vial a 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 180 minutos.

La concentración de doxorrubicina en el sobrenadante se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (columna Uptisphere C18, 150 mm x 4,6 mm). La fase de elución consistió en acetonitrilo al 30 % (v/v) y ácido trifluoroacético al 0,1 % (v/v) en agua. La detección UV fue a $\lambda_{máx.}$ 480 nm.

Se calculó la eficacia de carga mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ carga a tiempo t} = \frac{\text{(masa inicial de fármaco) - (masa de fármaco en el sobrenadante a tiempo t)}}{\text{masa inicial de fármaco}} \times 100$$

donde la masa a tiempo t = concentración a tiempo t x volumen de solución a tiempo t.

Los resultados del experimento se muestran en la Figura 3. El eje X denota la cantidad de tiempo durante el que los materiales se incubaron con la solución de doxorrubicina, y el eje Y denota el porcentaje de doxorrubicina en la solución que ha quedado asociado con los biomateriales. Como se representa gráficamente en la figura, se cargaron cantidades variables del fármaco doxorrubicina en las microesferas durante 3 horas o menos. Algunas cantidades se cargaron en periodos de tiempo muy cortos. Por ejemplo, aproximadamente 80 % de carga o más se consiguieron en 15 minutos o menos.

Ejemplo 4 - Dinámica de carga y liberación de fármaco de las microesferas detectables por IRM del Ejemplo 2, variando la masa del fármaco

Para determinar las dinámicas tanto de carga como de liberación de las microesferas detectables por IRM, las microesferas del Ejemplo 2 se cargaron con 25 o 50 mg de doxorrubicina de calidad farmacéutica.

En viales que contenían 2 ml de las microesferas del Ejemplo 2, el sobrenadante se retiró, y se añadieron a cada vial 8 ml de una solución de doxorrubicina (Adriblastin, Pfizer, n.° de lote 8PL007-H). Tras adición de la doxorrubicina, los viales se agitaron cada minuto durante los primeros 10 minutos. Se tomaron muestras de 100 µl de sobrenadante de cada vial a 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos.

La concentración de doxorrubicina en el sobrenadante se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (columna YMC C18, 250 mm x 4,6 mm). La fase de elución consistió en 54 % (v/v) de agua, 29 % (v/v) de acetonitrilo, 17 % (v/v) de metanol, 2 ml/l de ácido fosfórico y 1 g/l dodecil sulfato sódico (el pH se ajustó a 3,6). La detección UV fue a $\lambda_{máx.}$ 480 nm.

Se calculó la eficacia de carga usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ carga a tiempo t} = \frac{\text{(masa inicial de fármaco) - (masa de fármaco en el sobrenadante a tiempo t)}}{\text{masa inicial de fármaco}} \times 100$$

donde la masa a tiempo t = concentración a tiempo t x volumen de solución a tiempo t.

La Figura 4 muestra el comportamiento de carga para este experimento, que confirma los datos del Ejemplo 3. El eje X denota la cantidad de tiempo durante el que los materiales se incubaron con la solución de doxorrubicina, y el eje Y denota el porcentaje de doxorrubicina en la solución que ha quedado asociado con los biomateriales.

Se usó un modelo de membrana de diálisis para analizar la liberación de doxorrubicina desde las microesferas con el tiempo. Aunque este modelo no simula la presión y el caudal de la vasculatura, para medir la embolización, es un buen modelo para medir la liberación de fármaco, porque el embolismo, *in vivo*, evita el flujo sanguíneo y la liberación de fármaco se debe a fenómenos de difusión.

Los resultados previamente obtenidos en los experimentos de diálisis que analizaron la liberación de péptidos desde microesferas biodegradables son más predictivos del inicio y duración de la liberación *in vivo* que los datos obtenidos a partir de experimentos que utilizan el método de extracción, aunque la velocidad de liberación *in vitro* global siguió siendo menor que la liberación *in vivo* estimada. (véase J W Kotanski, P. P. DeLuca, AAPS PharSciTech, 2000, artículo 4, que se ha incorporado como referencia en la presente memoria en su totalidad). Las microesferas del presente ejemplo eran microesferas no degradables, y se encontró que el modelo de diálisis era el más adecuado para simular el comportamiento de liberación de las microesferas implantadas tras el procedimiento

de embolización. Las Figuras 5A y 5B muestran esquemas de un experimento típico con un modelo de membrana de diálisis.

El estudio se realizó a temperatura ambiente. Dos ml de microesferas detectables por IRM cargadas de fármaco del Ejemplo 2 se introdujeron en una membrana de diálisis de 3 ml (membrana de diálisis Spectra Por -MWCO 100.000 Da), que se introdujo a continuación en una probeta de 250 ml llena de 250 ml de solución salina. Aproximadamente 150 µl de la solución salina se muestrearon periódicamente del depósito de 250 ml y el contenido de fármaco se analizó mediante HPLC como se ha descrito en el Ejemplo 3. Los resultados del experimento se representan gráficamente en la Figura 6. El eje X denota la cantidad de tiempo durante el que se dializó el biomaterial, y el eje Y denota el porcentaje de doxorrubicina inicialmente asociada con el biomaterial que se había liberado desde el biomaterial.

Ejemplo 5 - Preparación de microesferas detectables por IRM usando monómeros de vinilsulfonato

En un vaso de precipitados que contiene 300 ml de agua desmineralizada, se disolvieron 58 g de cloruro de sodio y 27 g de acetato de sodio. A continuación, se añadieron 400 ml de glicerol, y el pH de la solución se ajustó a entre 5,9 y 6,1 con ácido acético. A continuación, se añadieron 90 g de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, 26,8 g vinilsulfonato sódico y 10 g de N,N-metilen-bis-acrilamida. El volumen se ajustó a 1 litro mediante adición de agua, y la solución de monómero se calentó a continuación a 50 °C.

Por separado, se filtró una suspensión de 25 ml de óxido de hierro (ferucarbotran - equivalente a 0,5 mol Fe/l). Una vez que todos los monómeros se hubieron disuelto, la solución de monómero se filtró, y la solución filtrada de óxido de hierro se añadió junto con 20 ml de una solución de persulfato de amonio 70 mg/ml. Esta solución resultante se vertió rápidamente en 4 litros de aceite de parafina a 60 °C que contenía 3 ml de Arlacel 83 (sesquioleato de sorbitán) y 4 ml de TEMED (N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina) con agitación.

La suspensión se dejó reposar durante 45 minutos a 60 °C y las microesferas se recuperaron a continuación mediante decantación, y se lavaron con agua a 60 °C y solución salina para eliminar el exceso de aceite.

A continuación, las microesferas se tamizaron en diferentes intervalos de tamaño. Las microesferas tamizadas se almacenaron a continuación en solución salina. La Figura 7 es un histograma que muestra la distribución por tamaños de las microesferas del Ejemplo 5. El eje X denota el tamaño de la microesfera y el eje Y el porcentaje de microesferas en un intervalo de tamaño dado.

Las microesferas del Ejemplo 5 se sometieron a granulometría. Como se muestra, las microesferas tamizadas formadas en el Ejemplo 5 están comprendidas en una distribución de tamaño concreta de entre aproximadamente 100 µm a aproximadamente 300 µm. Los resultados de los experimentos de granulometría se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de las microesferas detectables por IRM del Ejemplo 5

	Número	Mínimo	Máximo	Promedio
Longitud [µm]	1254	114,91	320,73	207,61
Anchura [µm]		106,11	319,72	203,66

Las microesferas del Ejemplo 5 se estudiaron de forma adicional al microscopio usando un microscopio conectado a un ordenador para el análisis de las imágenes. Los resultados de microscopio del Ejemplo 5 se muestran en las Figuras 8A, 8B, 8C y 8D. Como se muestra en las imágenes, las microesferas formadas en el Ejemplo 5 son prácticamente esféricas.

Ejemplo 6 - Preparación de microesferas detectables por IRM usando monómeros AMPS

En un vaso de precipitados que contiene 300 ml de agua desmineralizada, se disolvieron 58 g de cloruro de sodio y 27 g de acetato de sodio. A continuación se añadieron 400 ml de glicerol. A continuación, se añadieron 90 g de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, 42,7 g de AMPS y 10 g de N,N-metilen-bis-acrilamida. El volumen se ajustó a 1 litro mediante adición de agua, y la solución de monómero se calentó a continuación a 50 °C.

Por separado, se filtró una suspensión de 25 ml de óxido de hierro (ferucarbotran - equivalente a 0,5 mol Fe/l). Una vez que todos los monómeros se hubieron disuelto, el pH de la solución se ajustó a entre 5,9 y 6,1 con hidróxido de sodio. La solución de monómero se filtró, y la solución filtrada de óxido de hierro se añadió junto con 20 ml de una solución de persulfato de amonio 70 mg/ml. Esta solución resultante se vertió rápidamente en 4 litros de aceite de parafina a 60 °C que contenía 3 ml de Arlacel 83 (sesquioleato de sorbitán) y 4 ml de TEMED (N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina) con agitación.

La suspensión se dejó reposar durante 45 minutos a 60 °C y las microesferas se recuperaron a continuación mediante decantación, y se lavaron con agua a 60 °C y solución salina para eliminar el exceso de aceite.

A continuación, las microesferas se tamizaron en diferentes intervalos de tamaño. Las microesferas tamizadas se almacenaron a continuación en solución salina. La Figura 9 es un histograma que muestra la distribución por tamaños de las microesferas del Ejemplo 6. El eje X denota el tamaño de la microesfera y el eje Y el porcentaje de microesferas en un intervalo de tamaño dado.

Las microesferas del Ejemplo 6 se sometieron a granulometría. Como se muestra, las microesferas tamizadas formadas en el Ejemplo 6 están comprendidas en una distribución de tamaño concreta de entre aproximadamente 100 µm a aproximadamente 300 µm. Los resultados de los experimentos de granulometría se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Características de las microesferas detectables por IRM del Ejemplo 6

	Número	Mínimo	Máximo	Promedio
Longitud [µm]	320	116,41	276,40	186,62
Anchura [µm]		107,88	272,51	181,36

Las microesferas del Ejemplo 6 se estudiaron de forma adicional al microscopio usando un microscopio conectado a un ordenador para el análisis de las imágenes. Los resultados de microscopio del Ejemplo 6 se muestran en las Figuras 10A y 10B. Como se muestra en las imágenes, las microesferas formadas en el Ejemplo 6 son prácticamente esféricas.

Ejemplo 7 - Preparación de microesferas detectables por IRM usando monómeros CEA

En un vaso de precipitados que contiene 300 ml de agua desmineralizada, se disolvieron 58 g de cloruro de sodio y 27 g de acetato de sodio. A continuación se añadieron 400 ml de glicerol. A continuación, se añadieron 90 g de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, 29,7 g de CEA y 10 g de N,N-metilen-bis-acrilamida. El volumen se ajustó a 1 litro mediante adición de agua, y la solución de monómero se calentó a continuación a 50 °C.

Por separado, se filtró una suspensión de 25 ml de óxido de hierro (ferucarbotran - equivalente a 0,5 mol Fe/l). Una vez que todos los monómeros se hubieron disuelto, el pH de la solución se ajustó a entre 5,9 y 6,1 con hidróxido de sodio y ácido acético. La solución de monómero se filtró, y la solución filtrada de óxido de hierro se añadió junto con 20 ml de una solución de persulfato de amonio 70 mg/ml. Esta solución resultante se vertió rápidamente en 4 litros de aceite de parafina a 60 °C que contenía 3 ml de Arlacel 83 (sesquioleato de sorbitán) y 4 ml de TEMED (N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina) con agitación.

La suspensión se dejó reposar durante 45 minutos a 60 °C y las microesferas se recuperaron a continuación mediante decantación, y se lavaron con agua a 60 °C y solución salina para eliminar el exceso de aceite.

A continuación, las microesferas se tamizaron en diferentes intervalos de tamaño. Las microesferas tamizadas se almacenaron a continuación en solución salina. La Figura 11 es un histograma que muestra la distribución por tamaños de las microesferas del Ejemplo 7. El eje X denota el tamaño de la microesfera y el eje Y el porcentaje de microesferas en un intervalo de tamaño dado.

Las microesferas del Ejemplo 7 se sometieron a granulometría. Como se muestra, las microesferas tamizadas formadas en el Ejemplo 7 están comprendidas en una distribución de tamaño concreta de entre aproximadamente 100 µm a aproximadamente 300 µm. Los resultados de los experimentos de granulometría se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Características de las microesferas detectables por IRM del Ejemplo 7

	Número	Mínimo	Máximo	Promedio
Longitud [µm]	1262	101,19	410,01	183,90
Anchura [µm]		94,05	320,53	178,70

Las microesferas del Ejemplo 7 se estudiaron de forma adicional al microscopio usando un microscopio conectado a un ordenador para el análisis de las imágenes. Los resultados de microscopio del Ejemplo 9 se muestran en las Figuras 12A y 12B. Como se muestra en las imágenes, las microesferas formadas en el Ejemplo 7 son prácticamente esféricas.

Ejemplo 8 - Carga de fármaco (doxorrubicina) de las microesferas detectables por IRM de los Ejemplos 1, 5, 6 y 7

En viales que contenían 2 ml de las microesferas sintetizadas de los Ejemplos 1, 5, 6 y 7, el sobrenadante se retiró, y se añadieron a cada vial 8 ml de una solución de doxorrubicina (Adriblastin, Pfizer, 50 mg). Tras adición

de la doxorrubicina, los viales se agitaron cada minuto durante los primeros 10 minutos. Se tomaron muestras de 100 µl de sobrenadante de cada vial a 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos.

La concentración de doxorrubicina en el sobrenadante se analizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 4. Los resultados del experimento se muestran en la Figura 13. El eje X denota la cantidad de tiempo durante el que los materiales se incubaron con la solución de doxorrubicina, y el eje Y denota el porcentaje de doxorrubicina en la solución que ha quedado asociado con los biomateriales.

Ejemplo 9 - Liberación de fármaco (doxorrubicina) de las microesferas detectables por IRM de los Ejemplos 1, 5, 6 y 7

El estudio se realizó a temperatura ambiente. Dos ml de microesferas detectables por IRM cargadas de fármaco del Ejemplo 8 (tras 2 h de carga) se introdujeron en 500 ml de solución salina y MES (ácido morfolinoetanosulfónico) 10 mM en un vaso de precipitados. Aproximadamente 100 µl del sobrenadante se muestrearon periódicamente, y el contenido de fármaco se analizó por HPLC como se ha descrito en el Ejemplo 8.

La liberación se calculó usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ liberación a tiempo } t = \frac{\text{masa de fármaco en el sobrenadante a tiempo } t}{\text{masa inicial de fármaco}} \times 100$$

donde la masa a tiempo t = concentración a tiempo t x volumen de solución a tiempo t.

Los resultados del experimento se representan gráficamente en la Figura 14. El eje X denota la cantidad de tiempo durante el que se dializaron los biomateriales, y el eje Y denota el porcentaje de doxorrubicina inicialmente asociada con el biomaterial que se había liberado desde los biomateriales.

Ejemplo 10 - Carga de fármaco (irinotecán) de las microesferas detectables por IRM de los Ejemplos 1, 5, 6 y 7

En viales que contenían 2 ml de las microesferas sintetizadas de los Ejemplos 1, 5, 6 y 7, el exceso de sobrenadante se retiró y se añadieron a cada vial 5 ml de una solución de irinotecán (Campto, Pfizer, 100 mg). Tras adición del irinotecán, los viales se agitaron cada minuto durante los primeros 10 minutos. Se tomaron muestras de 100 µl de sobrenadante de cada vial a 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos.

La concentración de irinotecán en el sobrenadante se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (columna Uptisphere CN Interchim, 250 mm x 4,0 mm). La fase de elución consistió en 70 % (v/v) de agua con TFA (ácido trifluoroacético al 0,1 %), 30 % (v/v) de acetonitrilo. La detección UV fue a $\lambda_{máx.}$ 275 nm.

Se calculó la eficacia de carga usando la misma ecuación que en el Ejemplo 8.

Los resultados del experimento se muestran en la Figura 15. El eje X denota la cantidad de tiempo durante el que los materiales se incubaron con la solución de irinotecán, y el eje Y denota el porcentaje de irinotecán en la solución que ha quedado asociado con los biomateriales.

Ejemplo 11 - Dinámica de liberación del fármaco (irinotecán) para las microesferas detectables por IRM de los Ejemplos 1, 5, 6 y 7

Se usó un modelo de membrana de diálisis para analizar la liberación de irinotecán desde las microesferas con el tiempo, como en el Ejemplo 4.

El estudio se realizó a temperatura ambiente. Dos ml de microesferas detectables por IRM cargadas de fármaco de los Ejemplos 1, 5, 6 y 7 se introdujeron en una membrana de diálisis de 12 ml (Slide-A-Lyzer, Thermo Fisher-MWCO 20.000 Da), que se introdujo a continuación en una probeta de 600 ml llena con 500 ml de solución salina con baja agitación. Aproximadamente 100 µl de la solución salina se muestrearon periódicamente del depósito de 500 ml y el contenido de fármaco se analizó mediante HPLC como se ha descrito en el Ejemplo 10.

Se calculó la eficacia liberación usando la misma ecuación que en el Ejemplo 9.

Los resultados del experimento se representan gráficamente en la Figura 16. El eje X denota la cantidad de tiempo durante el que se dializaron los biomateriales, y el eje Y denota el porcentaje de irinotecán inicialmente asociada con el biomaterial que se había liberado desde los biomateriales.

Será evidente para el experto en la materia que se pueden realizar muchos cambios en los detalles de las realizaciones anteriormente descritas sin alejarse de los principios subyacentes de la invención. El ámbito de la presente invención, por lo tanto, debería estar determinado únicamente por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un biomaterial adecuado para usar como un implante detectable mediante imágenes de resonancia magnética (IRM) eluyente de fármacos para oclusión vascular, que comprende: un polímero que comprende N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, N,N-metilen-bis-acrilamida, y al menos uno de los siguientes: acrilato sódico, vinilsulfonato, ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS), o acrilato de 2-carboxietilo (CEA); una partícula de óxido de hierro; y un fármaco.

2. El biomaterial de la reivindicación 1, en donde el biomaterial está en la forma de microesferas, y en donde las microesferas tienen un eje mayor promedio de 15 µm a 1000 µm.

3. El biomaterial de la reivindicación 1 o 2, en donde el fármaco es al menos uno de doxorrubicina o irinotecán.

4. El biomaterial de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el polímero comprende:

   de 10 % en peso a 50 % en peso de N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida;
   de 1 % en peso a 30 % en peso de N,N-metilen-bis-acrilamida;
   de 5 % en peso a 50 % en peso de al menos uno de los siguientes: acrilato sódico, vinilsulfonato, AMPS o CEA; y
   de 0,01 % en peso a 10 % en peso de óxido de hierro.

5. El biomaterial de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, en donde el fármaco es un fármaco quimioterapéutico, en donde el fármaco está asociado de forma liberable con el biomaterial.

6. El biomaterial de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el biomaterial se suspende en un líquido y se añade un fármaco a una suspensión del biomaterial en una cantidad de entre 0,5 mg a 50 mg por mililitro de la suspensión.

7. El biomaterial de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la partícula de óxido de hierro comprende al menos uno de Fe_3O_4 o hierro coloidal.

8. Un método para producir un biomaterial adecuado para usar como un implante detectable mediante imágenes de resonancia magnética (IRM) eluyente de fármacos para oclusión vascular, que comprende: proporcionar un polímero que comprende N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida, N,N-metilen-bis-acrilamida, y al menos uno de los siguientes: acrilato sódico, vinilsulfonato, ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS), o acrilato de 2-carboxietilo (CEA), en donde el polímero se asocia con una partícula de óxido de hierro; y asociar el polímero con un fármaco.

9. El método de la reivindicación 8, en donde proporcionar el polímero comprende polimerizar una composición monomérica en la presencia de una partícula de óxido de hierro, en donde la composición monomérica comprende al menos uno de acrilato de sodio, vinilsulfonato, AMPS o CEA.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, en donde proporcionar el polímero comprende polimerizar una composición monomérica en la presencia de una partícula de óxido de hierro, en donde la composición monomérica además comprende N-[tris-(hidroximetil)metil] acrilamida y N,N-metilen-bis-acrilamida.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde la composición monomérica y la partícula de óxido de hierro se mezclan para formar una mezcla antes de polimerizar la composición monomérica en la presencia de la partícula de óxido de hierro.

12. El método de la reivindicación 11, que además comprende: calentar la mezcla antes de polimerizar la composición monomérica en la presencia de la partícula de óxido de hierro.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en donde polimerizar la composición monomérica en la presencia de la partícula de óxido de hierro además comprende la formación de una microesfera polimérica asociada con la partícula de óxido de hierro.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8-13, en donde polimerizar la composición monomérica en la presencia de la partícula de óxido de hierro se produce en aceite, de manera que se forma una microesfera polimérica asociada con la partícula de óxido de hierro.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8-14, en donde el polímero está en la forma de microesferas, y la asociación del polímero con el fármaco comprende: suspender las microesferas en un líquido; y añadir el fármaco seleccionado de doxorrubicina o irinotecán a la suspensión de microesferas en una cantidad de entre 0,5 mg a 50 mg por mililitro de la suspensión.

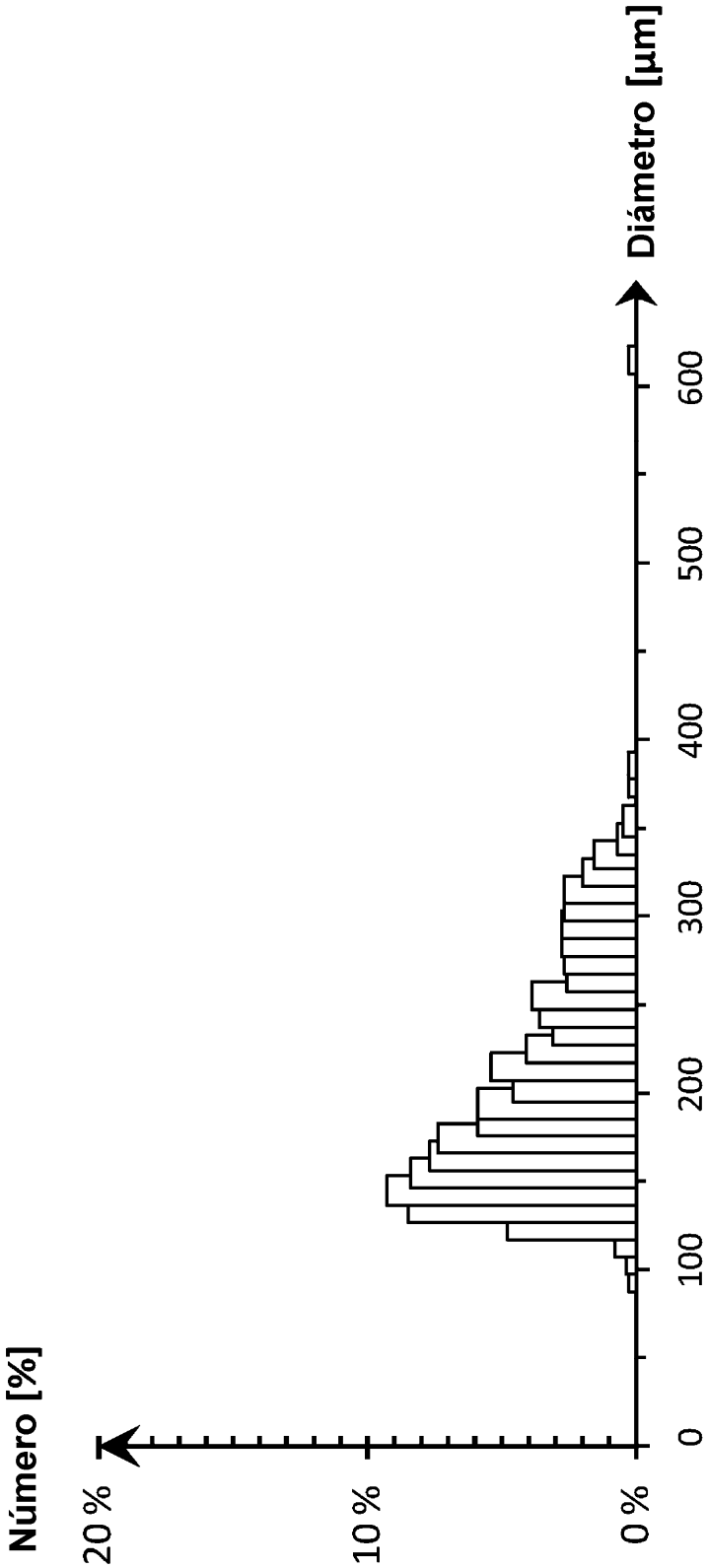

FIG. 1

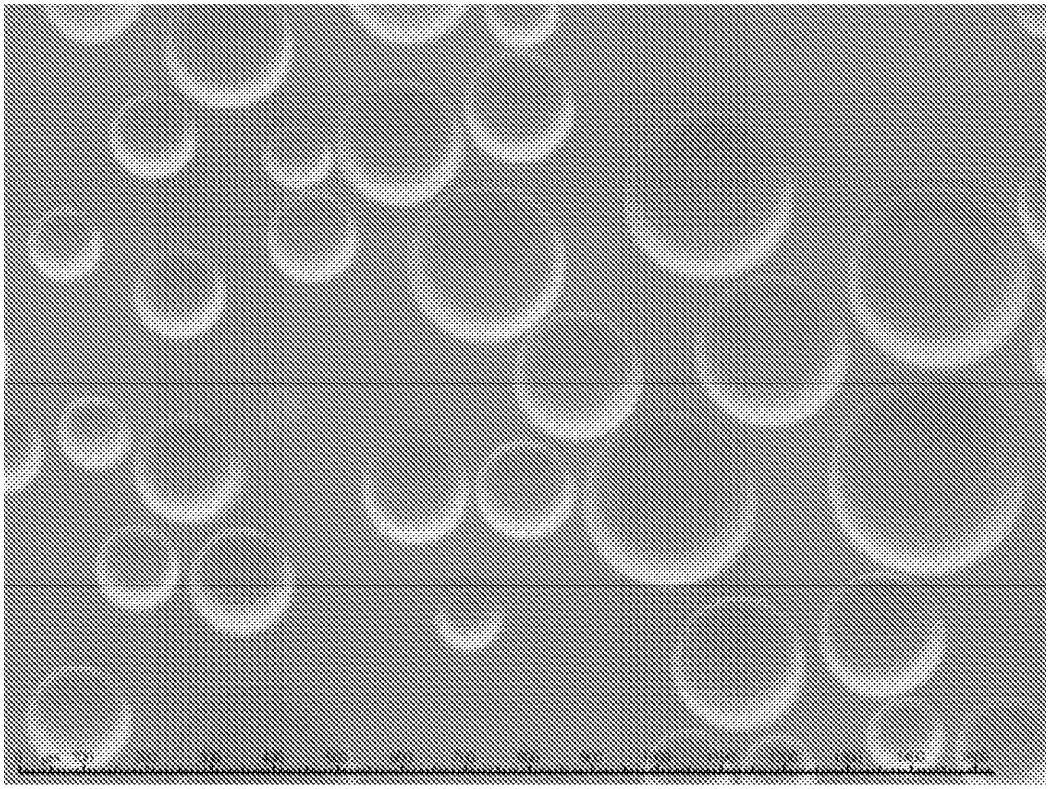

FIG. 2A

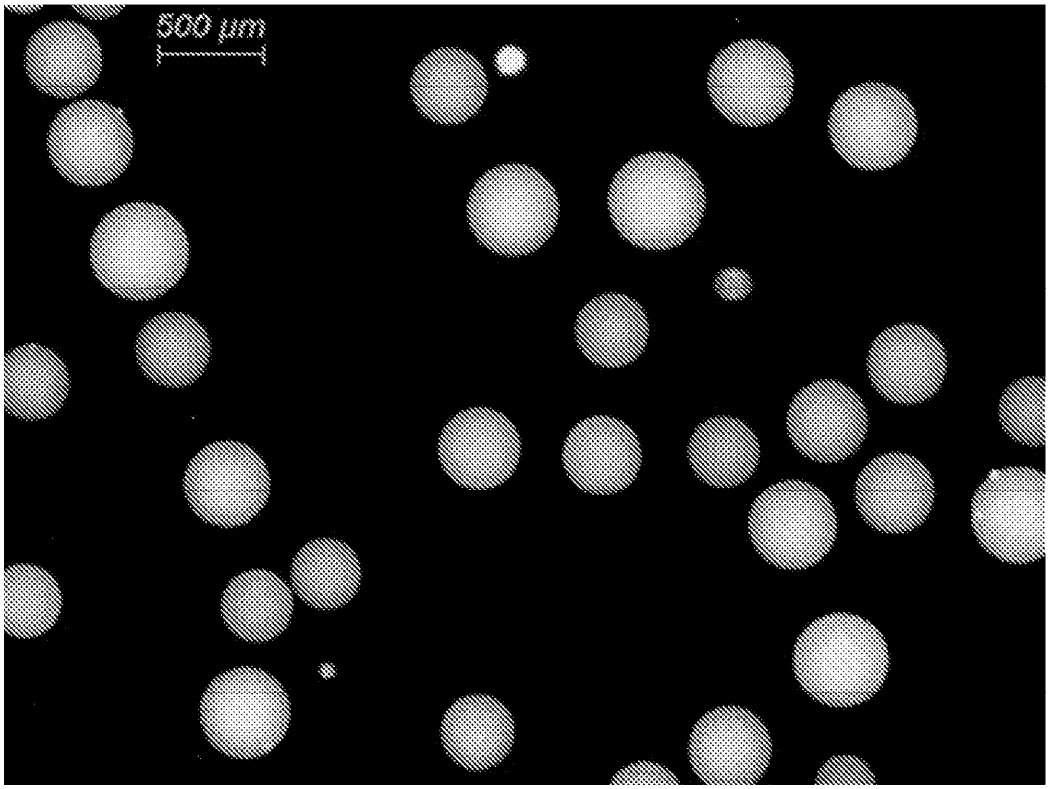

FIG. 2B

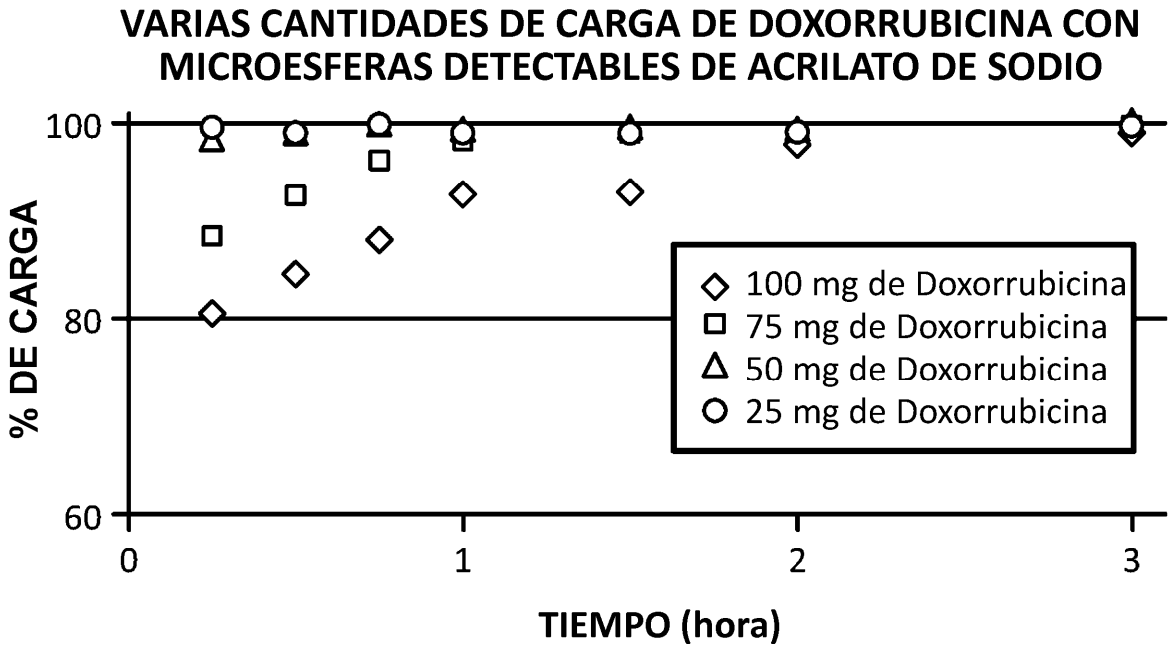
VARIAS CANTIDADES DE CARGA DE DOXORRUBICINA CON MICROESFERAS DETECTABLES DE ACRILATO DE SODIO
% DE CARGA
100
80
60
0
1
2
3
TIEMPO (hora)
100 mg de Doxorrubicina
75 mg de Doxorrubicina
50 mg de Doxorrubicina
25 mg de Doxorrubicina

FIG. 3

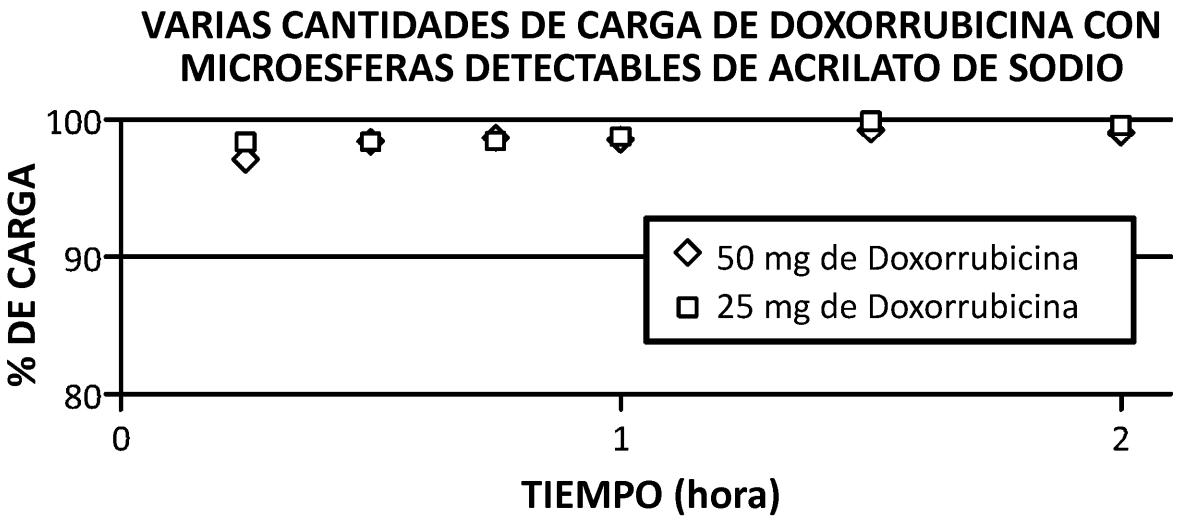
VARIAS CANTIDADES DE CARGA DE DOXORRUBICINA CON MICROESFERAS DETECTABLES DE ACRILATO DE SODIO
% DE CARGA
100
90
80
0
1
2
TIEMPO (hora)
50 mg de Doxorrubicina
25 mg de Doxorrubicina

FIG. 4

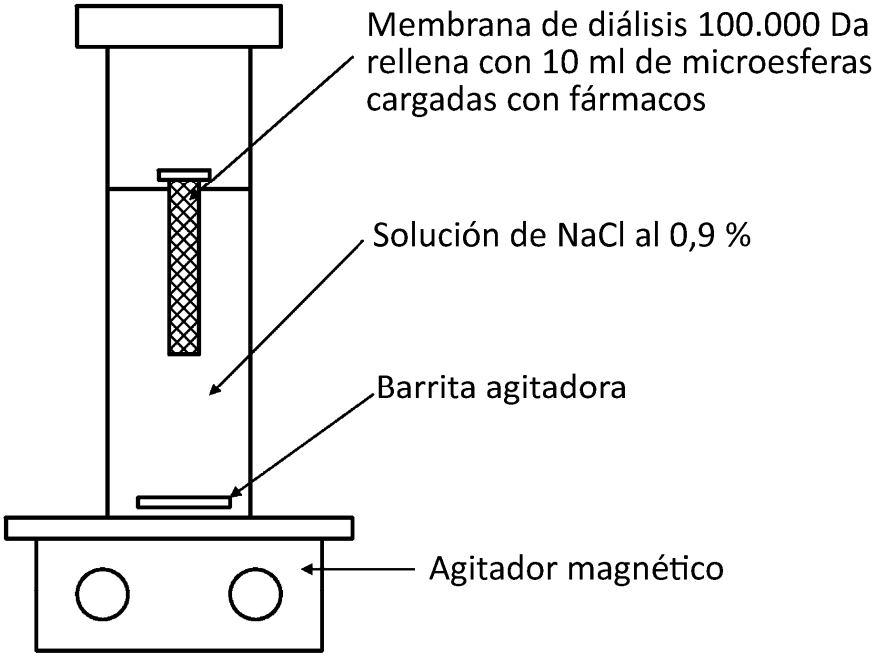
Membrana de diálisis 100.000 Da
rellena con 10 ml de microesferas
cargadas con fármacos
Solución de NaCl al 0,9 %
Barrita agitadora
Agitador magnético

FIG. 5A

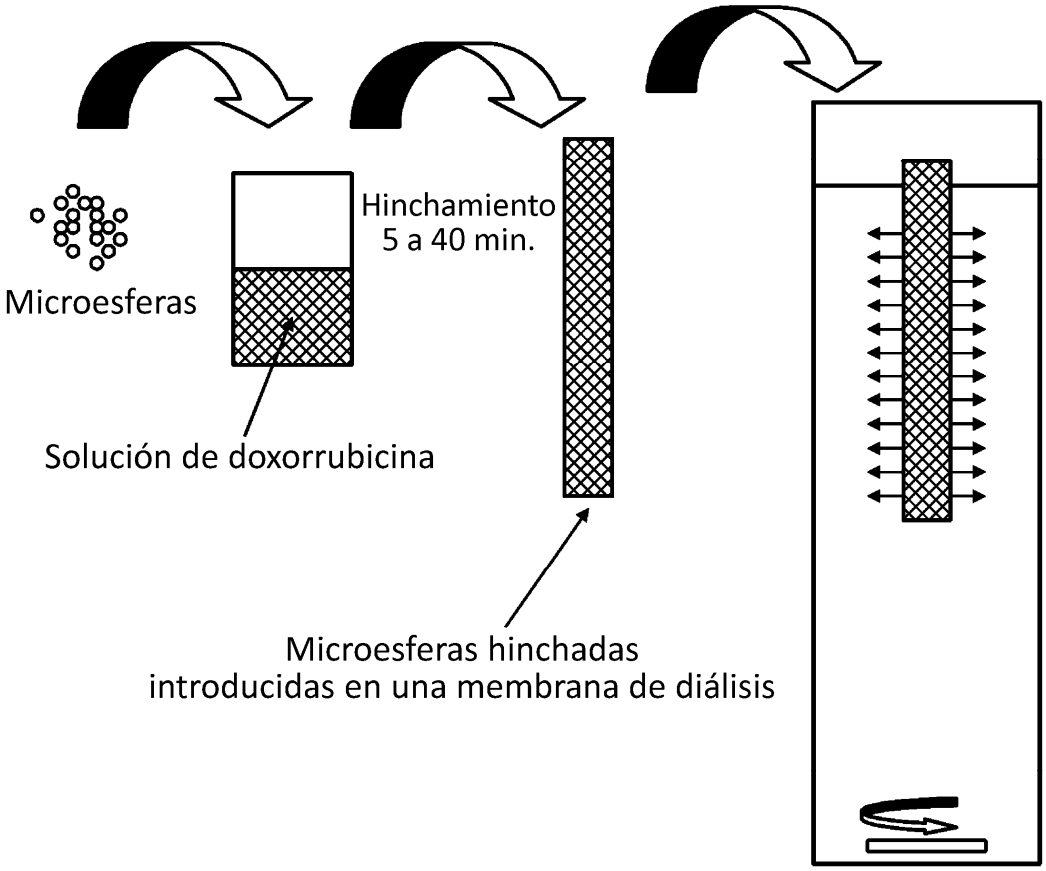
Microesferas
Hinchamiento
5 a 40 min.
Solución de doxorrubicina
Microesferas hinchadas
introducidas en una membrana de diálisis

FIG. 5B

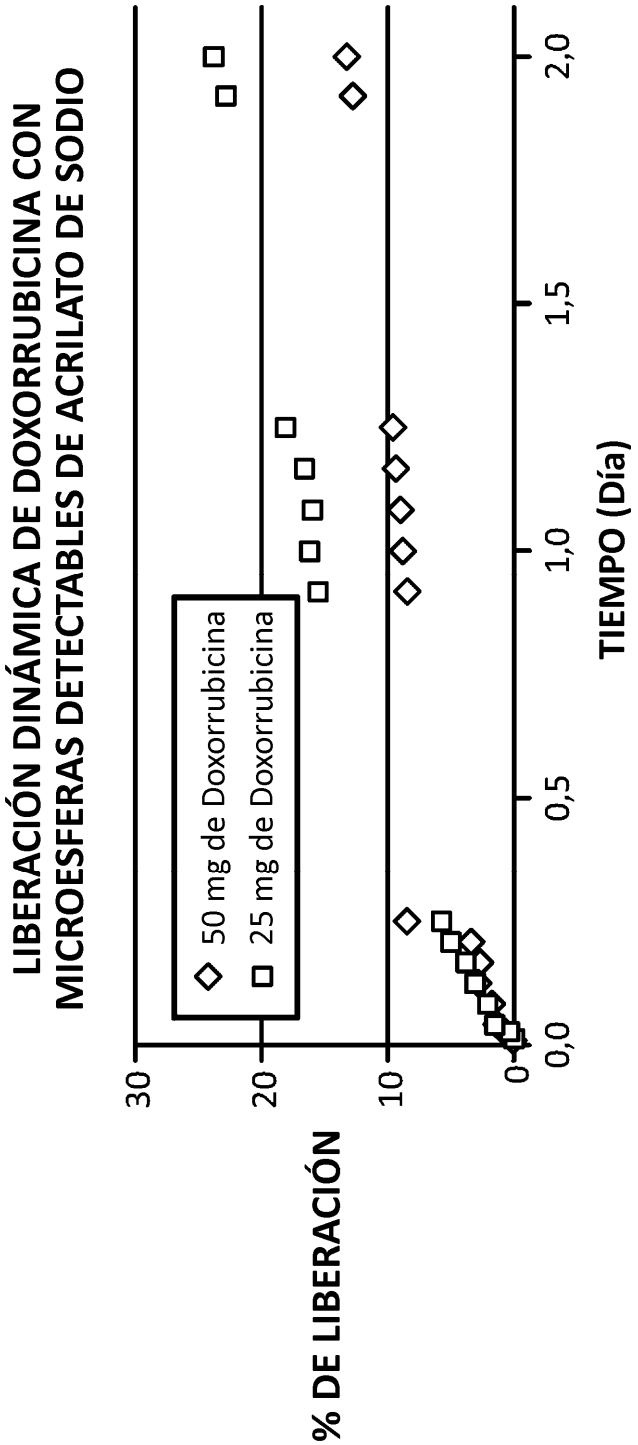
LIBERACIÓN DINÁMICA DE DOXORRUBICINA CON MICROESFERAS DETECTABLES DE ACRILATO DE SODIO
50 mg de Doxorrubicina
25 mg de Doxorrubicina
% DE LIBERACIÓN
30
20
10
0
0,0
0,5
1,0
1,5
2,0
TIEMPO (Día)

FIG. 6

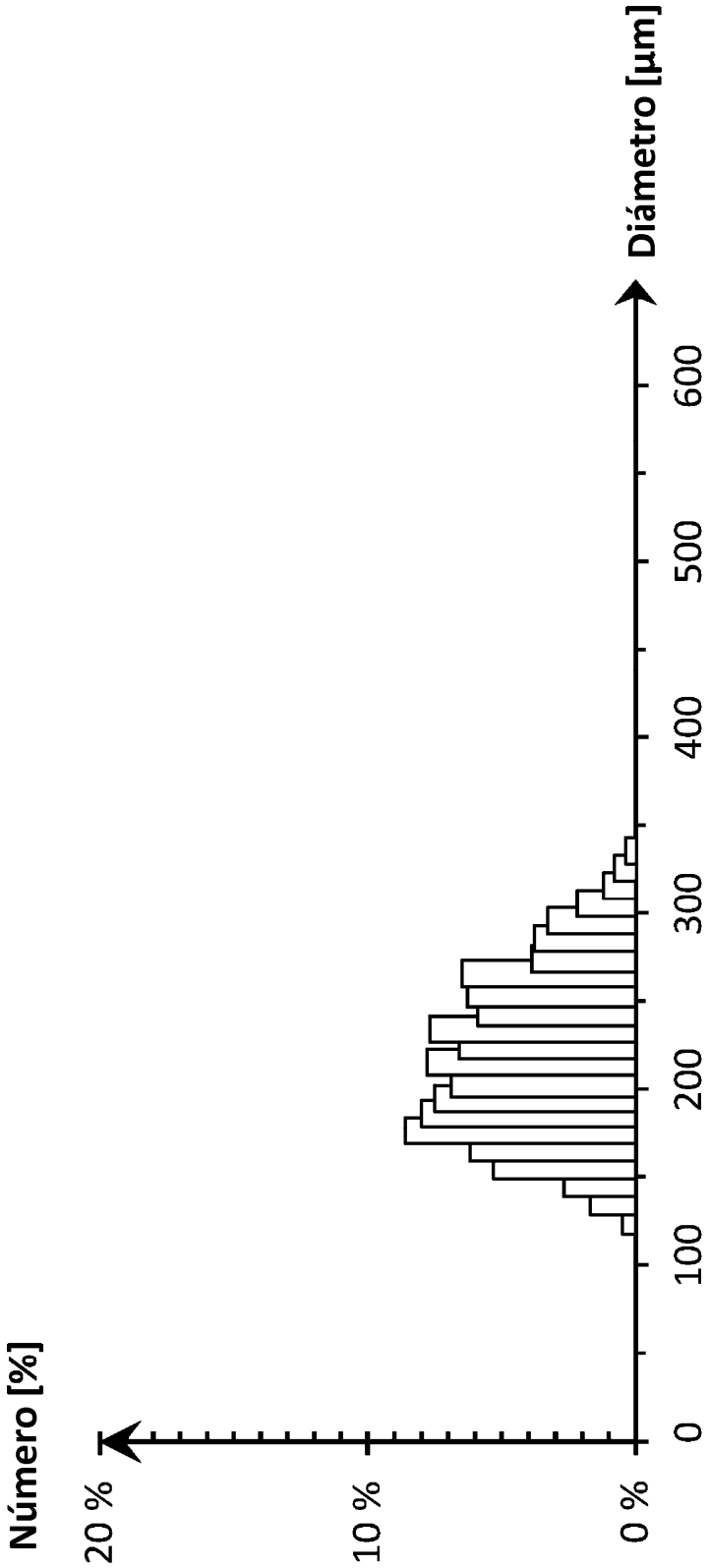

FIG. 7

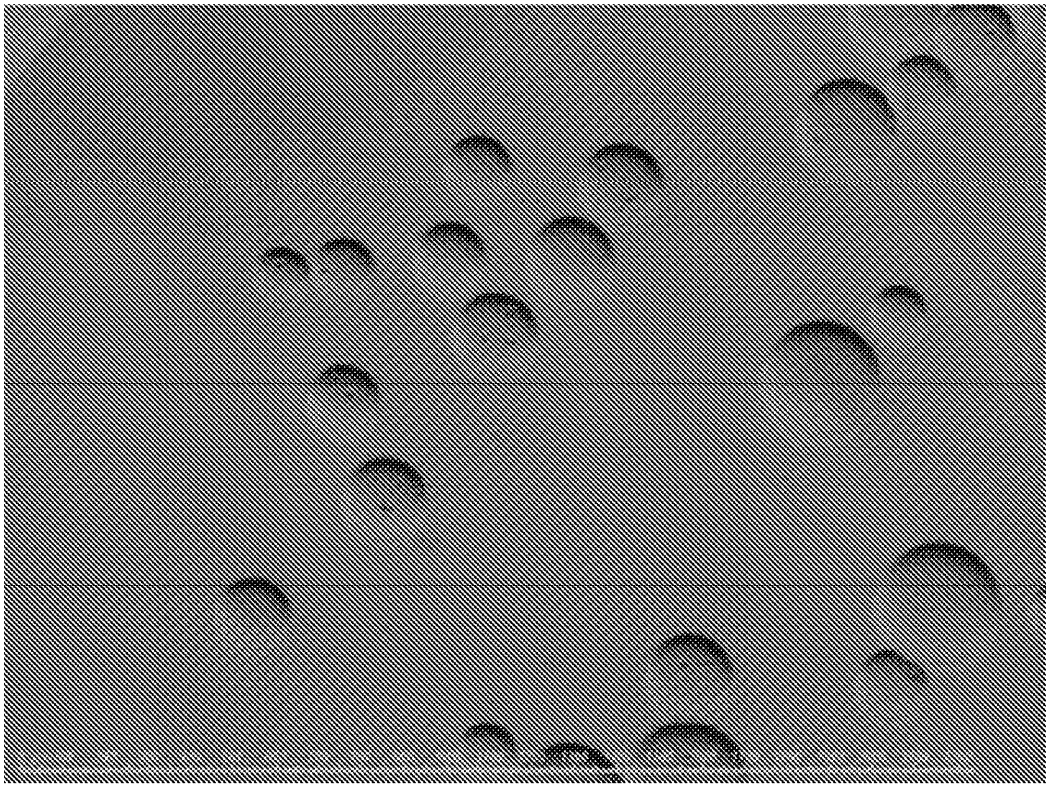

FIG. 8A

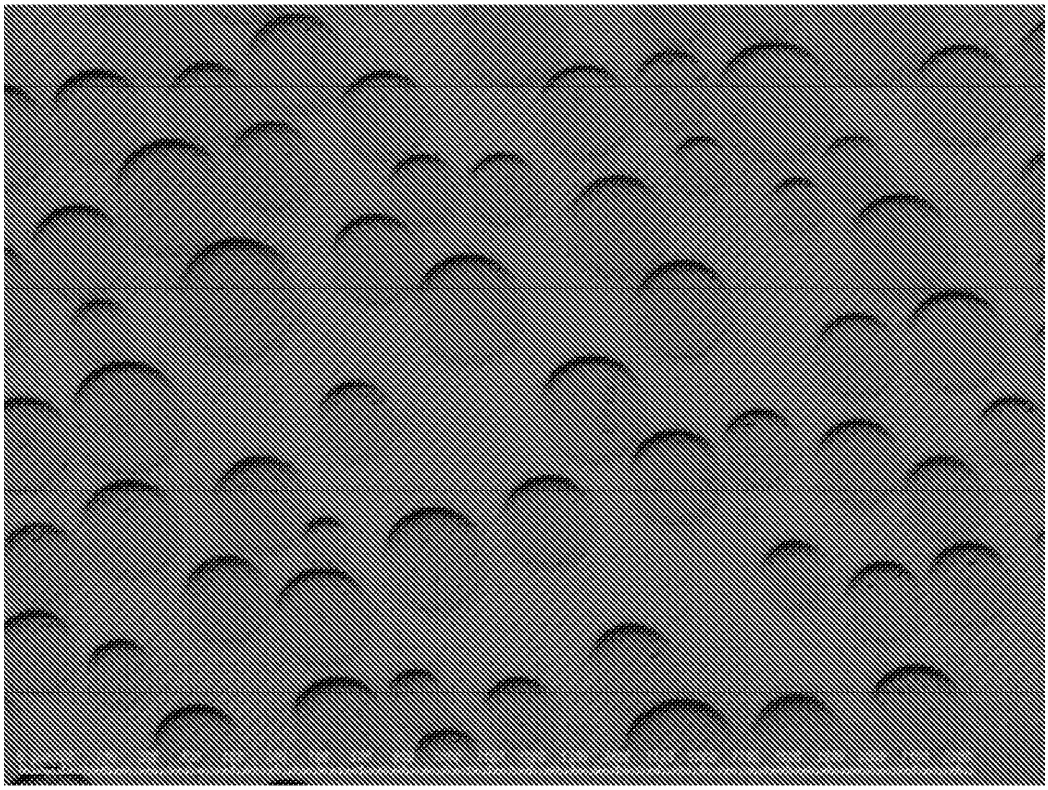

FIG. 8B

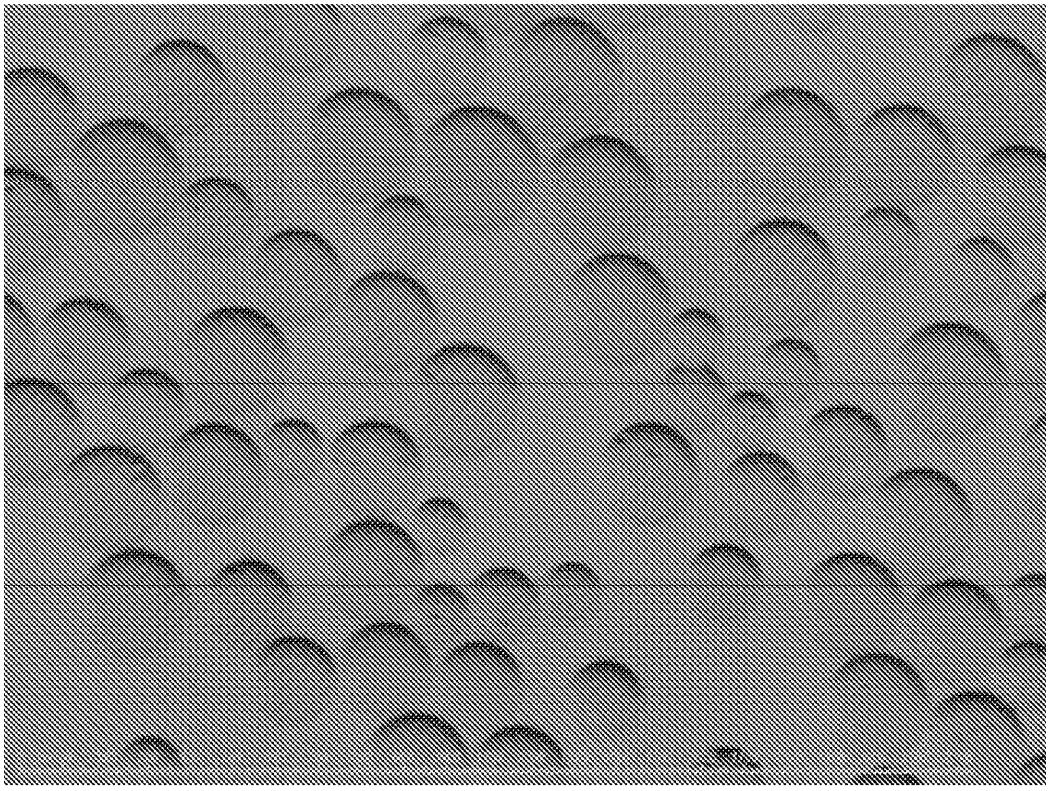

FIG. 8C

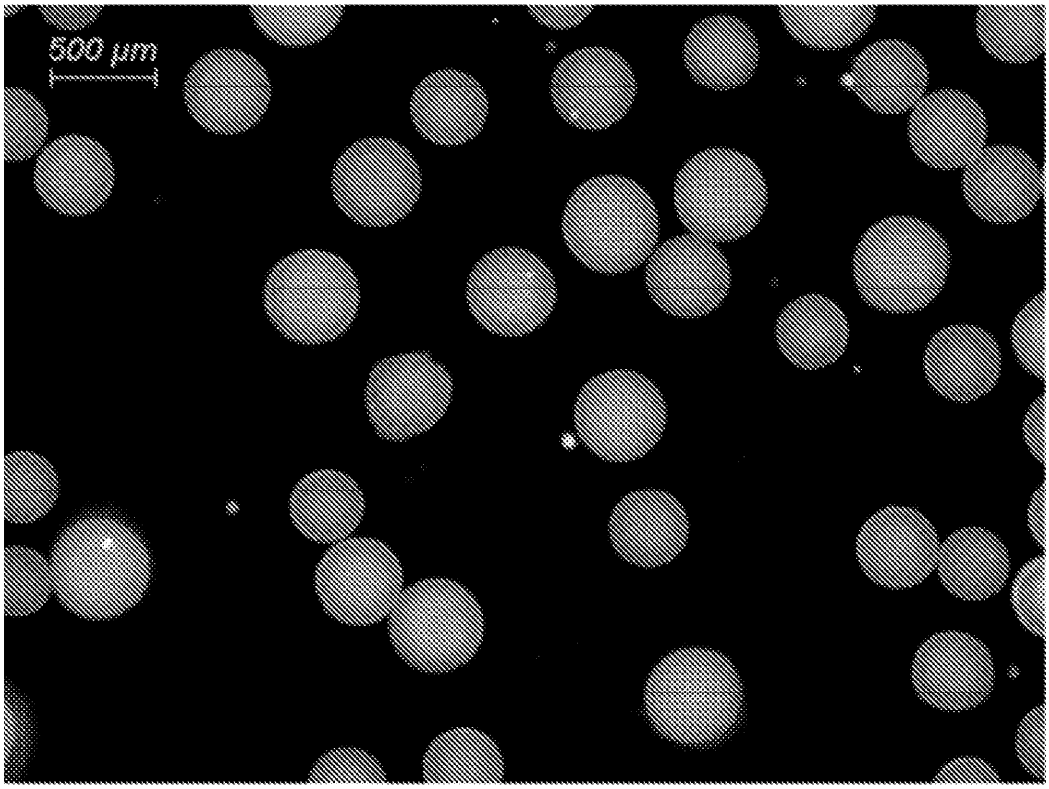

FIG. 8D

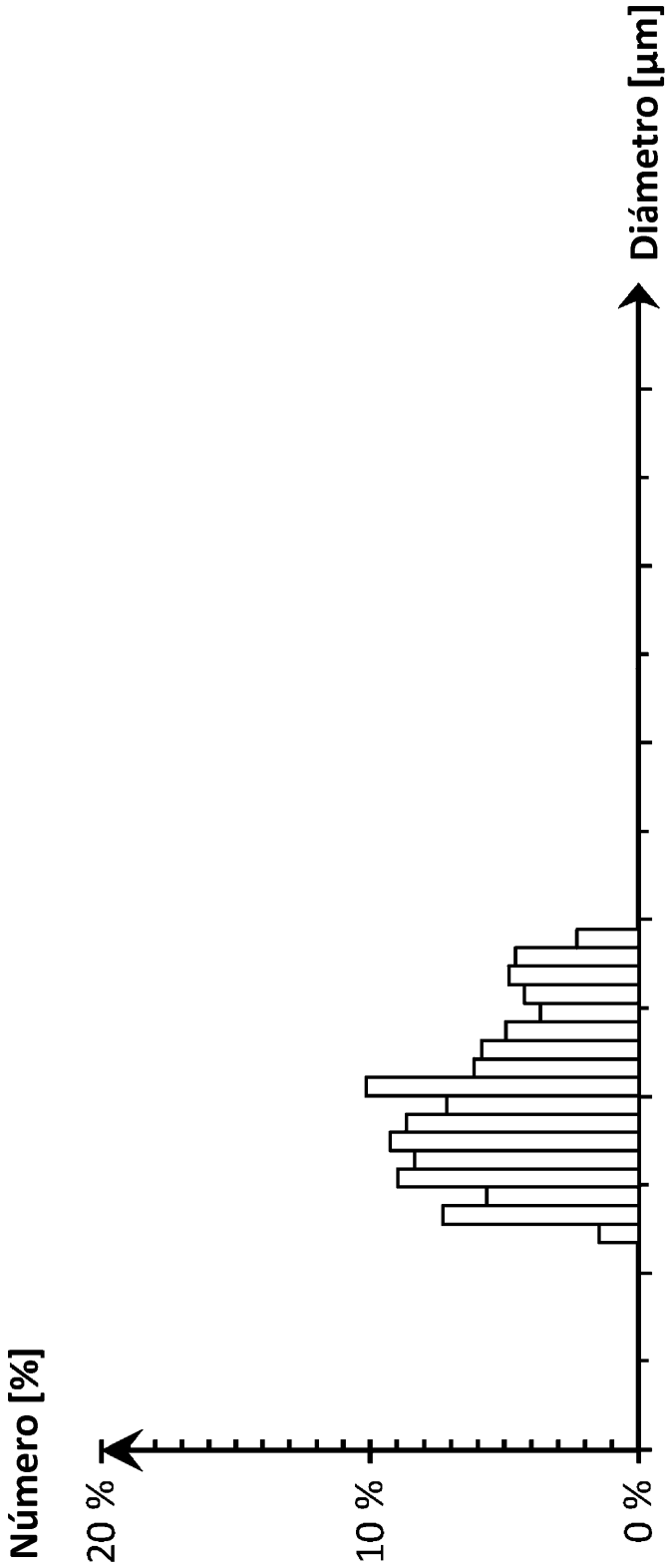

FIG. 9

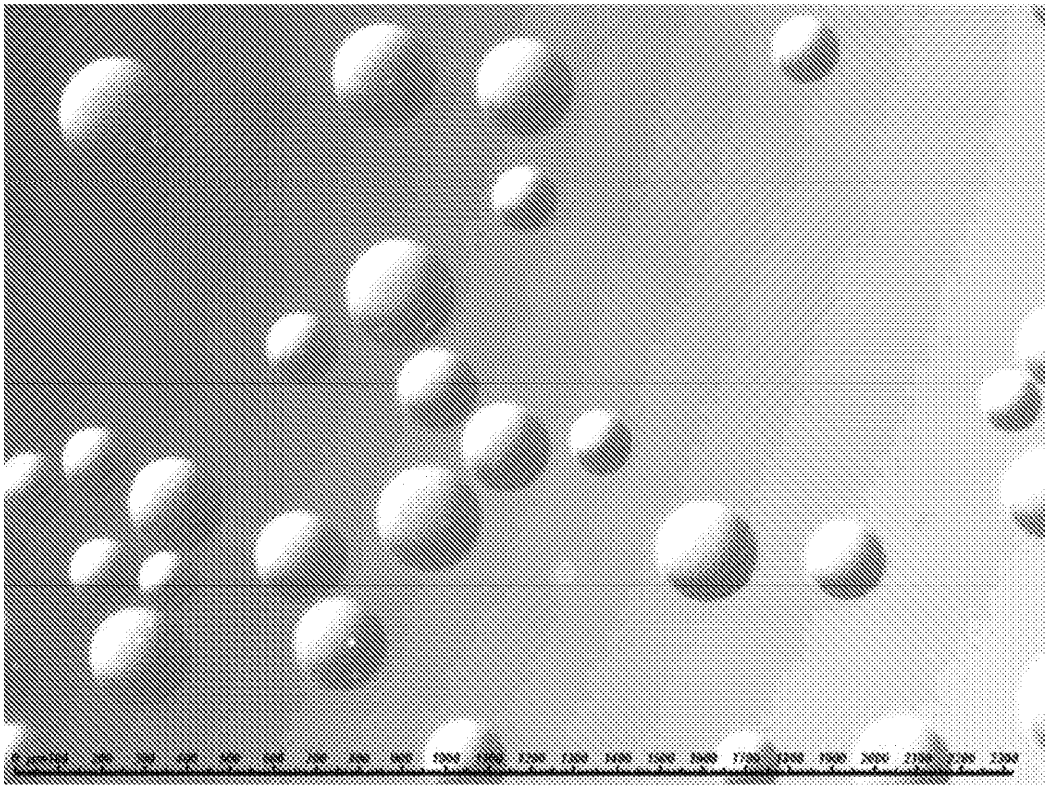

FIG. 10A

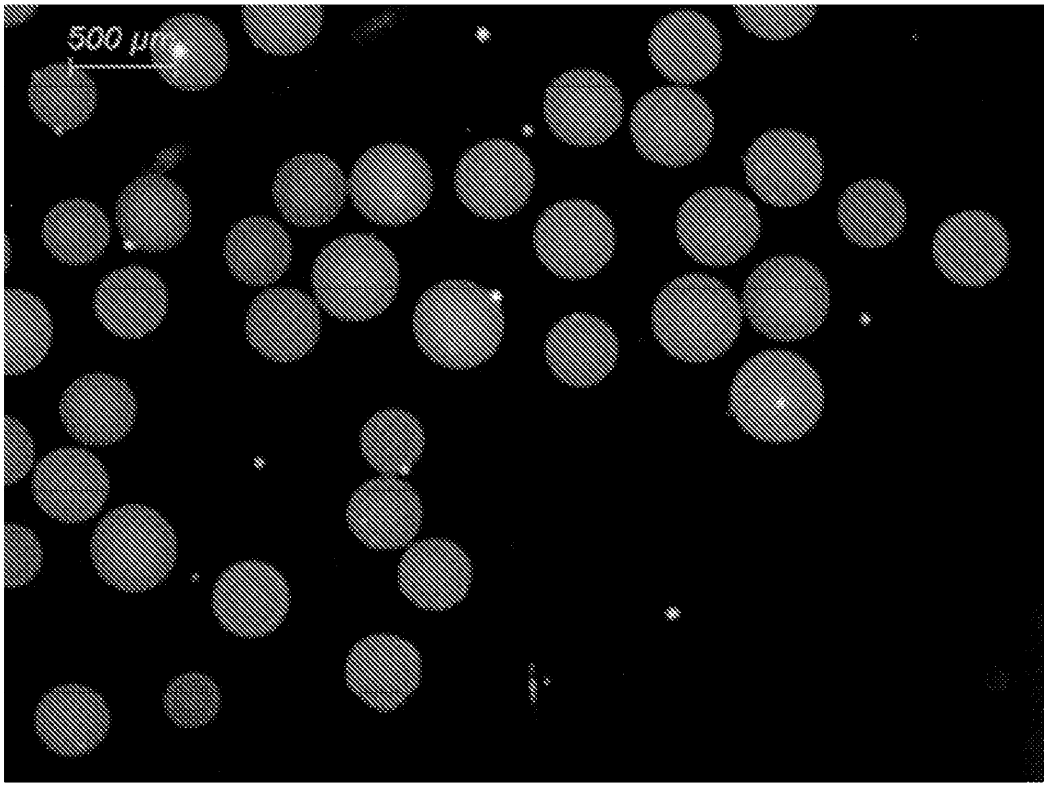

FIG. 10B

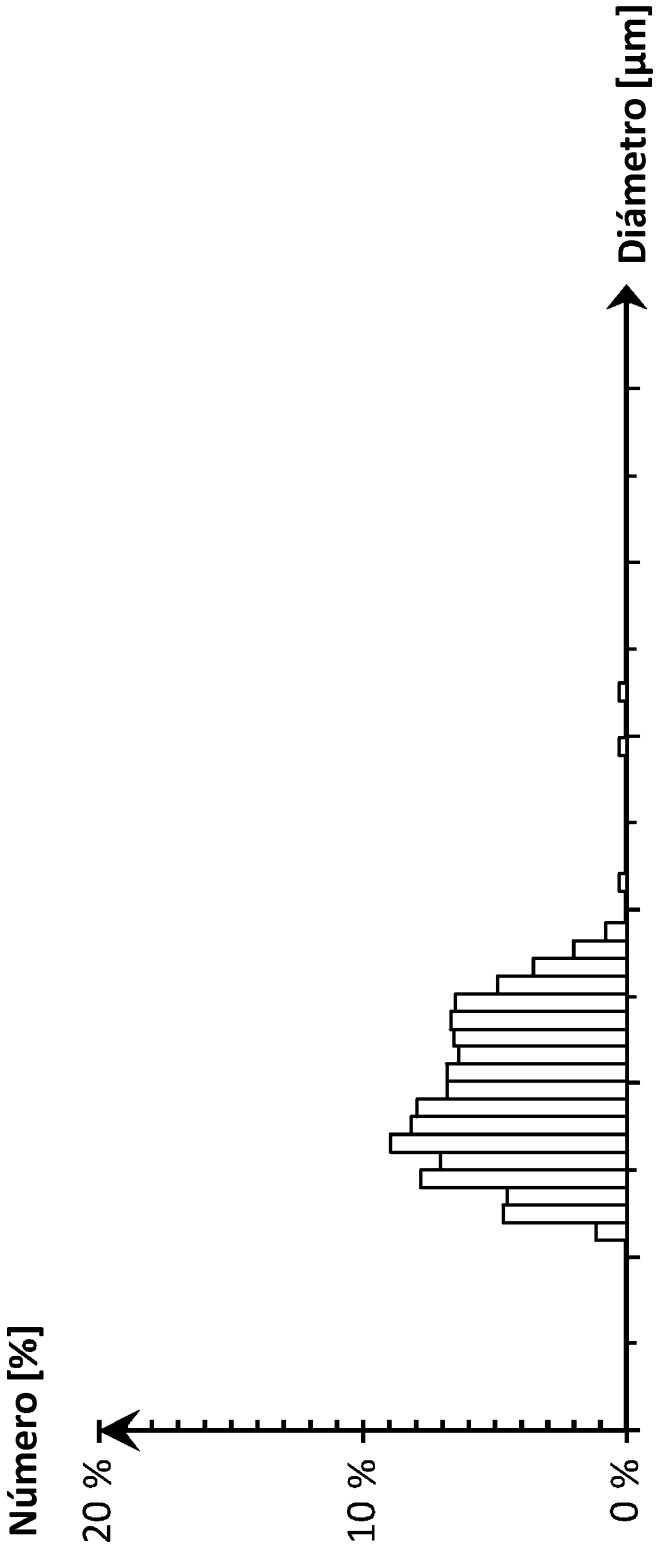

FIG. 11

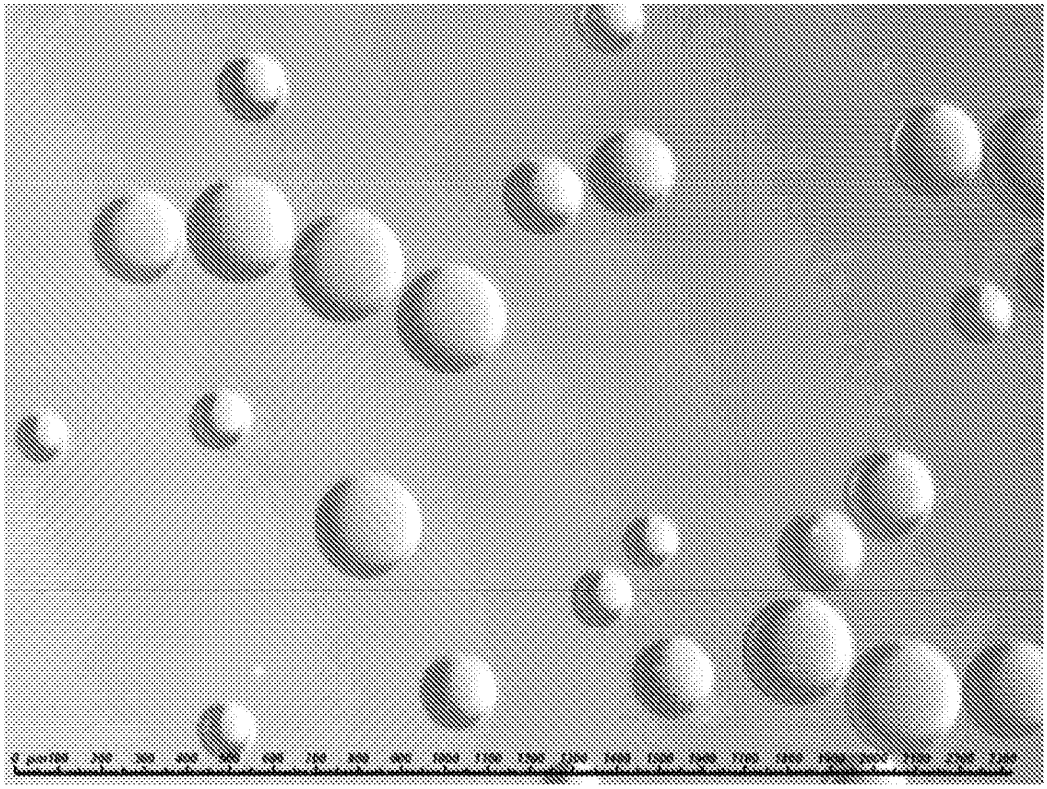

FIG. 12A

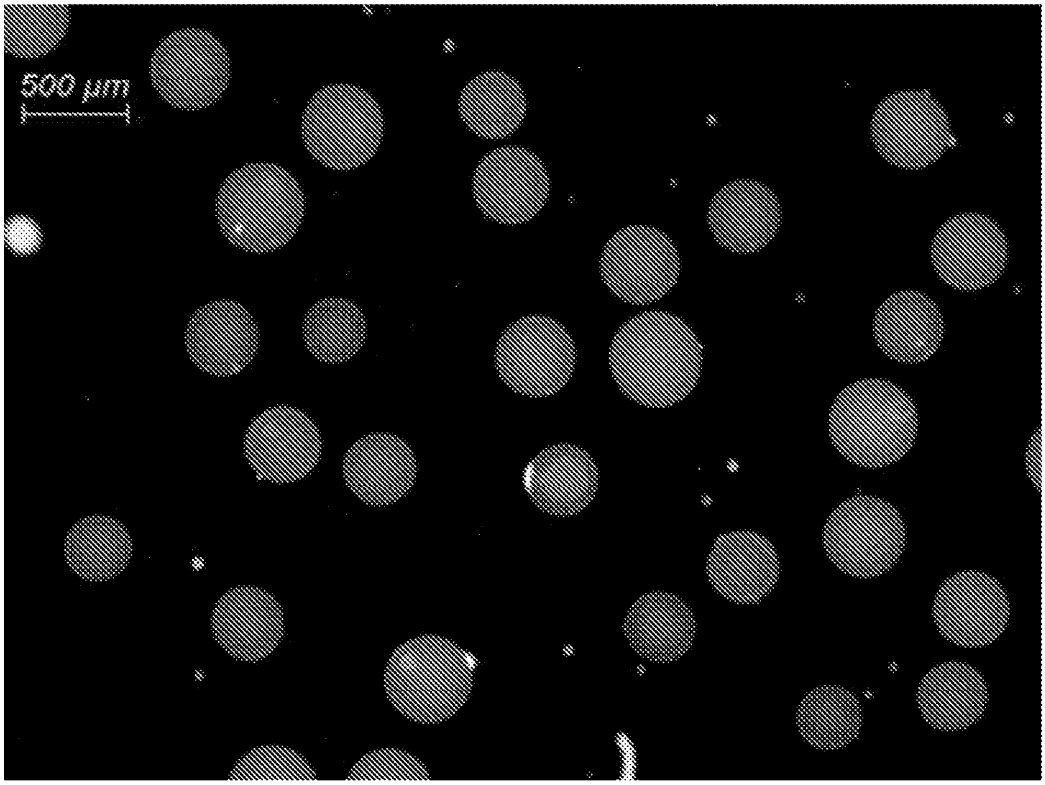

FIG. 12B

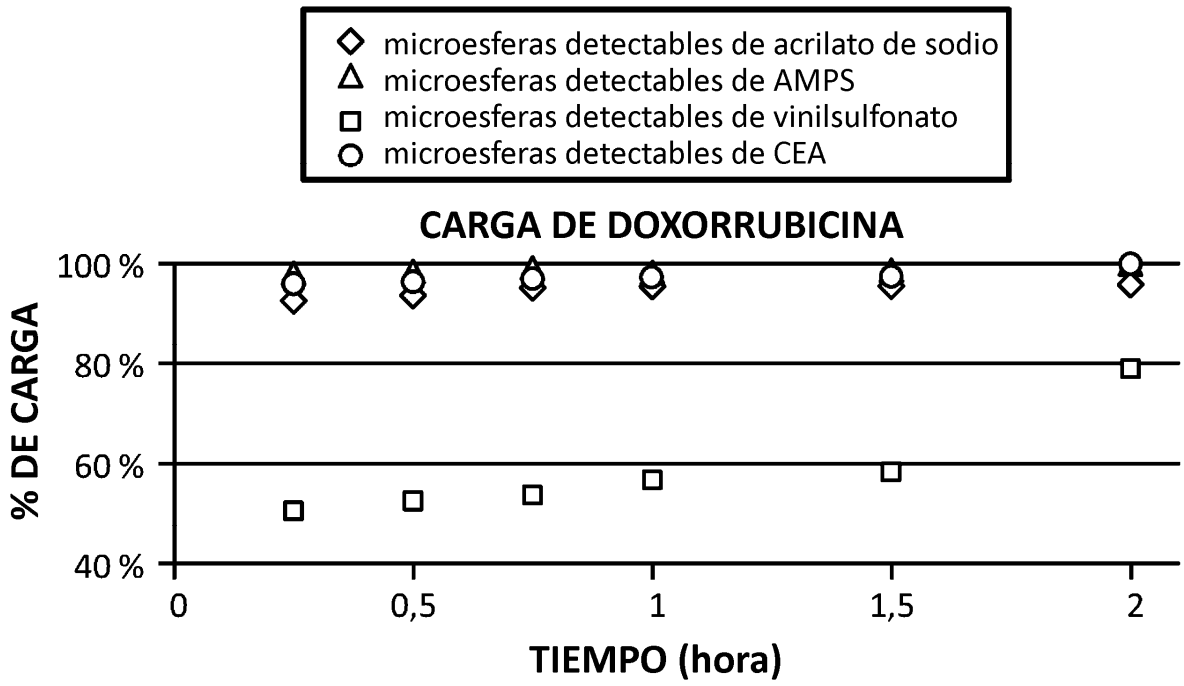
microesferas detectables de acrilato de sodio
microesferas detectables de AMPS
microesferas detectables de vinilsulfonato
microesferas detectables de CEA
CARGA DE DOXORRUBICINA
% DE CARGA
100 %
80 %
60 %
40 %
0
0,5
1
1,5
2
TIEMPO (hora)

FIG. 13

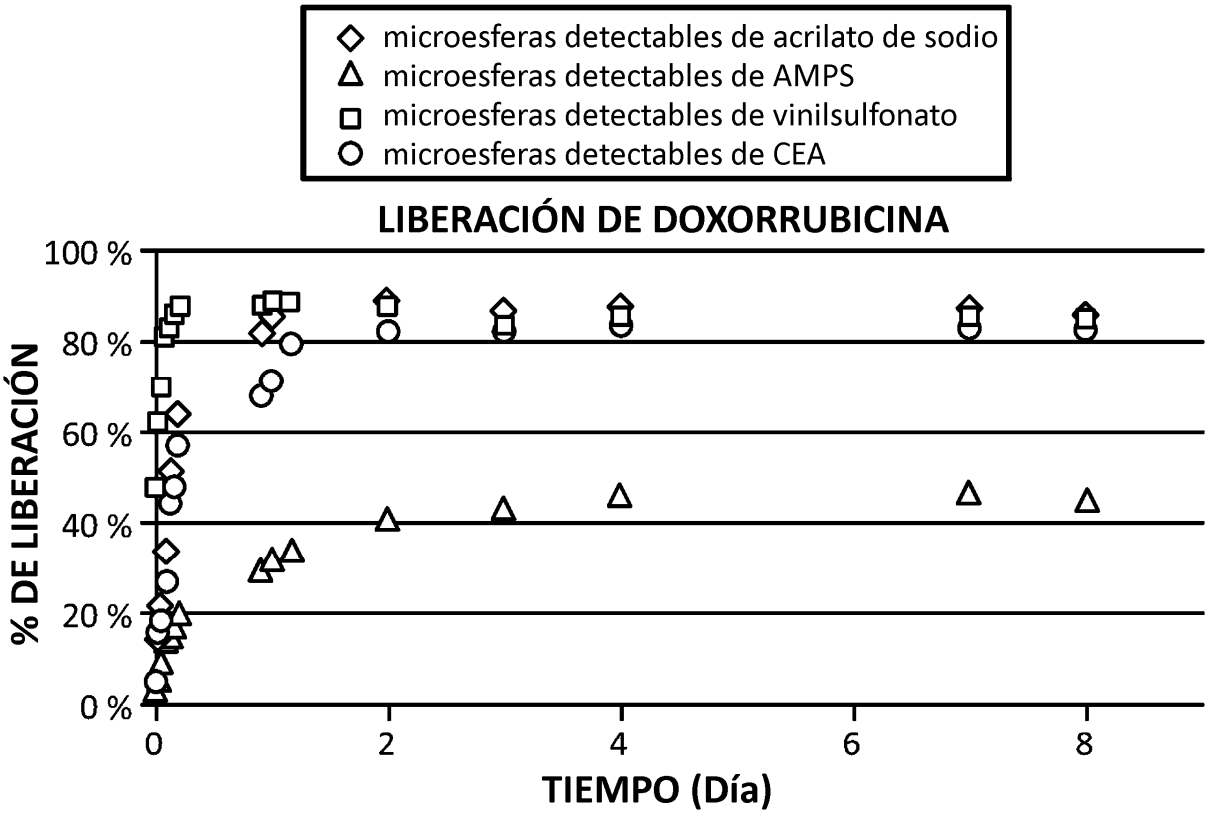
microesferas detectables de acrilato de sodio
microesferas detectables de AMPS
microesferas detectables de vinilsulfonato
microesferas detectables de CEA
LIBERACIÓN DE DOXORRUBICINA
% DE LIBERACIÓN
100 %
80 %
60 %
40 %
20 %
0 %
0
2
4
6
8
TIEMPO (Día)

FIG. 14

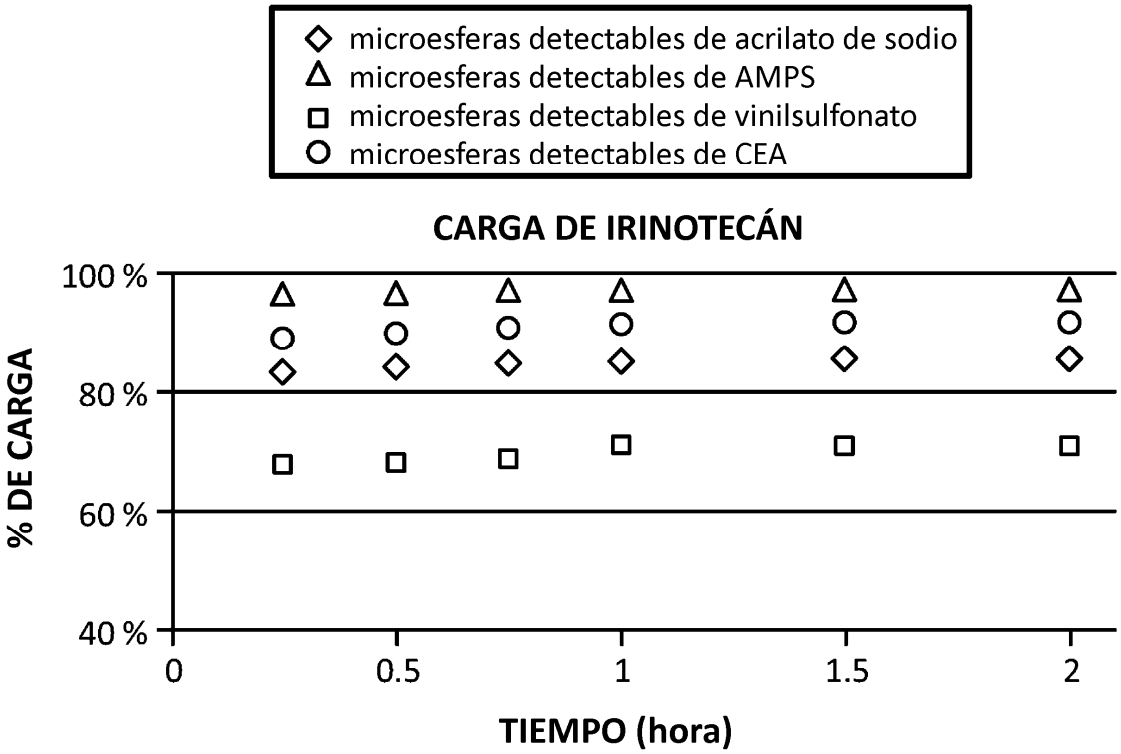
microesferas detectables de acrilato de sodio
microesferas detectables de AMPS
microesferas detectables de vinilsulfonato
microesferas detectables de CEA
CARGA DE IRINOTECÁN
% DE CARGA
100 %
80 %
60 %
40 %
0
0.5
1
1.5
2
TIEMPO (hora)

FIG. 15

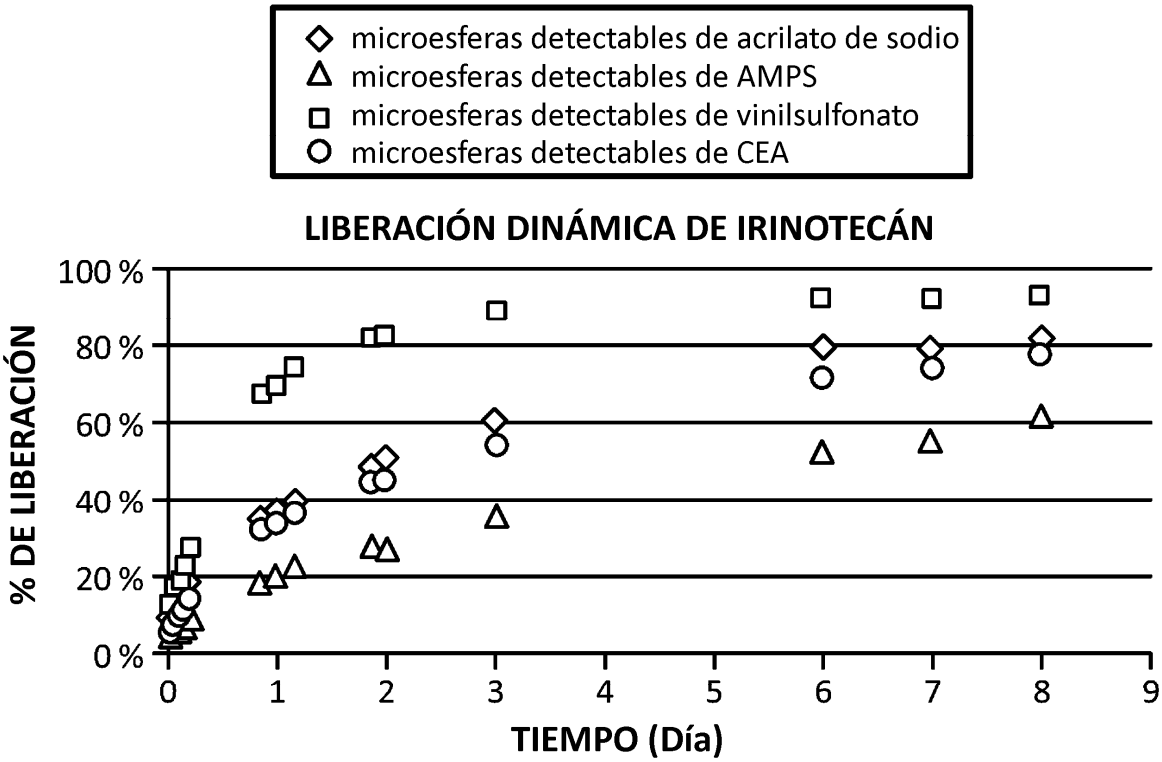
microesferas detectables de acrilato de sodio
microesferas detectables de AMPS
microesferas detectables de vinilsulfonato
microesferas detectables de CEA
LIBERACIÓN DINÁMICA DE IRINOTECÁN
% DE LIBERACIÓN
100 %
80 %
60 %
40 %
20 %
0 %
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
TIEMPO (Día)

FIG. 16