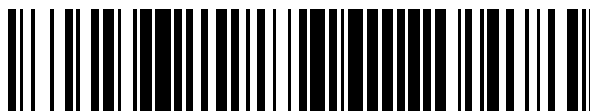


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 907**

51 Int. Cl.:

C08J 3/075 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2008** **PCT/US2008/062993**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2008** **WO08141059**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2008** **E 08755145 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018** **EP 2152779**

54 Título: **Terapia de reducción de volumen pulmonar usando polímeros no naturales entrecruzados**

30 Prioridad:

11.05.2007 US 917419 P

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

29.04.2019

73 Titular/es:

AERIS THERAPEUTICS, LLC (100.0%)

10K Gill Street

Woburn, MA 01801, US

72 Inventor/es:

INGENITO, EDWARD P.;

KROM, JAMES A.;

SCHWARZ, ALEXANDER y

TSAI, LARRY W.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 710 907 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

Terapia de reducción de volumen pulmonar usando polímeros no naturales entrecruzados

5 **Solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad respecto a la solicitud de patente provisional en los Estados Unidos con número de serie 60/917.419, presentada el 11 de mayo, 2017.

10 **Antecedentes**

El enfisema es una forma común de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que afecta a entre 1,5 y 2 millones de americanos, y de 3 a 4 veces ese número de pacientes en el mundo [American Thoracic Society Consensus Committee "Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **1995**, 152, 78-83; y Pauwels, R., *et al.* "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease", *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **2001**, 163, 1256-1271]. Se caracteriza por la destrucción de las vías respiratorias pequeñas y parénquima pulmonar debido a la liberación de enzimas de células inflamatorias en respuesta a toxinas inhaladas. [Stockley, R. "Neutrophils and protease/antiprotease imbalance", *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **1999**, 160, S49-S52]. Aunque este proceso inflamatorio habitualmente se inicia por tabaquismo, una vez el enfisema alcanza un estadio avanzado, tiende a evolucionar de una forma implacable, incluso en ausencia de tabaquismo continuado. [Rutgers, S.R., *et al.* "Ongoing airway inflammation inpatients with COPD who do not currently smoke", *Thorax* **2000**, 55, 12-18].

La clase de enzimas que son responsables para producir daño tisular en enfisema se conocen como proteasas. Estas enzimas son sintetizadas por células inflamatorias en el cuerpo y cuando se liberan, actúan para degradar las fibras de colágeno y elastina que proporcionan integridad mecánica y elasticidad al pulmón [Jeffery, P. "Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma", *Thorax* **1998**, 53, 129-136]. Los cambios estructurales que resultan de la acción de estas enzimas son irreversibles, acumulativos y están asociados con pérdida de función pulmonar que finalmente deja pacientes con reserva respiratoria limitada y capacidad funcional reducida. [Spencer, S. *et al.* "Health status deterioration inpatients with chronic obstructive pulmonary disease", *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **2001**, 163, 122-128; y Moy, M.L., *et al.* "Health-related quality of life improves following pulmonary rehabilitation and lung volume reduction surgery", *Chest* **1999**, 115, 383-389].

En contraste con otras formas comunes de EPOC, tal como asma y bronquitis crónica para las que existen tratamientos médicos eficaces, el tratamiento médico convencional es de valor limitado en pacientes con enfisema. Aunque enfisema, asma, y bronquitis crónica causan cada uno obstrucción crónica del flujo de aire, limitan la capacidad de ejercicio, y producen dificultad para respirar, el sitio y naturaleza de las anomalías en asma y bronquitis crónica son fundamentalmente diferentes de las de enfisema. En asma y bronquitis crónica, la limitación de flujo de aire está causada por estrechamiento de las vías respiratorias debido a constricción del músculo liso e hipersecreción de moco. Los agentes farmacológicos que relajan el músculo liso de las vías respiratorias y sueltan las secreciones acumuladas son eficaces en mejorar la función respiratoria y aliviar síntomas. Los agentes que actúan de esta manera incluyen inhaladores de agonistas beta y anticolinérgicos, preparaciones orales de teofilina, antagonistas de leucotrieno, esteroides y fármacos mucolíticos.

En contraste, la limitación del flujo de aire en enfisema no es debido principalmente a estrechamiento u obstrucción de las vías respiratorias, sino debido a la pérdida de presión de retroceso elástico como consecuencia de la destrucción de tejido. La pérdida de presión de retroceso compromete la capacidad para exhalar por completo, y produce hiperinsuflación y atrapamiento de gas. Aunque broncodilatadores, agentes antiinflamatorios y agentes mucolíticos se recetan con frecuencia para pacientes con enfisema, en general son de utilidad limitada ya que se pretenden principalmente para la obstrucción causada por enfermedad de las vías respiratorias; estas clases de compuestos no hacen nada para abordar la pérdida de retroceso elástico que es principalmente responsable para la limitación del flujo de aire en enfisema. [Barnes, P. "Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *N. Engl. J. Med.* **2000**, 343(4), 269-280].

Mientras que los tratamientos farmacológicos para enfisema avanzado han sido decepcionantes, recientemente ha surgido un tratamiento no médico de enfisema, que ha demostrado eficacia clínica. Este tratamiento es cirugía de reducción del volumen pulmonar (CRVP) [Flaherty, K.R. y F J. Martinez "Lung volume reduction surgery for emphysema", *Clin. Chest Med.* **2000**, 21(4), 819-48].

La CRVP se propuso originalmente a finales de la década de 1950 por el Dr. Otto Brantigan como un remedio quirúrgico para enfisema. El concepto surgió de las observaciones clínicas que sugerían que en enfisema el pulmón era "demasiado grande" para la cavidad torácica rígida, y que la extirpación de tejido pulmonar representaba el mejor método de tratamiento ya que reduciría el tamaño del pulmón, permitiéndolo ajustarse y funcionar mejor en el pecho. Las experiencias iniciales con CRVP confirmaron que muchos pacientes se beneficiaron sintomática y funcionalmente del procedimiento. Desafortunadamente, el fracaso para proporcionar medidas de desenlace objetivas de mejora, acoplado con una mortalidad operativa del 16%, llevaron al abandono inicial de la CRVP.

La CRVP se aceptó para aplicación clínica general en 1994 mediante los esfuerzos del Dr. Joel Cooper, que aplicó criterios de evaluación preoperatorios más rigurosos y esquemas de tratamiento posoperatorio modernos para pacientes de enfisema [Cooper, J.D., *et al.* "Bilateral pneumonectomy for chronic obstructive pulmonary disease", *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1995**, *109*, 106-119]. Cooper describió mejoras drásticas en la función pulmonar y capacidad de ejercicio en una cohorte de 20 pacientes con enfisema avanzado que se habían sometido a CRVP. No hubo muertes el día 90 de seguimiento, y las mejoras fisiológicas y funcionales eran marcadamente mejores de lo que se habían logrado con terapia médica sola.

Mientras que se han descrito beneficios menos drásticos por la mayoría de otros centros, la CRVP ha demostrado, no obstante, ser eficaz para mejorar la función respiratoria y capacidad de ejercicio, aliviar síntomas incapacitantes de disnea, y mejorar la calidad de vida en pacientes con enfisema avanzado. [Gelb, A.F., *et al.* "Mechanism of short-term improvement in lung function after emphysema resection", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1996**, *154*, 94551; Gelb, A.F., *et al.* "Serial lung function and elastic recoil 2 years after lung volume reduction surgery for emphysema", *Chest* **1998**, *113*(6), 1497-506; Criner, G. y G.E. D'Alonzo, Jr., "Lung volume reduction surgery: finding its role in the treatment of patients with severe COPD", *J. Am. Osteopath. Assoc.* **1998**, *98*(7), 371; Brenner, M., *et al.* "Lung volume reduction surgery for emphysema", *Chest* **1996**, *110*(1), 205-18; e Ingenito, E.P., *et al.* "Relationship between preoperative inspiratory lung resistance and the outcome of lung-volume-reduction surgery for emphysema", *N. Engl. J. Med.* **1998**, *338*, 1181-1185]. Los beneficios de la reducción de volumen se han confirmado en numerosos estudios de cohortes, varios ensayos clínicos aleatorizados pequeños recientemente completados y el National Emphysema Treatment Trial (NETT). [Goodnight-White, S., *et al.* "Prospective randomized controlled trial comparing bilateral volume reduction surgery to medical therapy alone in patients with severe emphysema", *Chest* **2000**, *118*(Supl 4), 1028; Geddes, D., *et al.* "L-effects of lung volume reduction surgery in patients with emphysema", *N. Eng. J. Med.* **2000**, *343*, 239-245; Pompeo, E., *et al.* "Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study", *Ann. Thorac. Surg.* **2000**, *2000*(70), 948-954; y Fishman, A., *et al.* "A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema", *N. Eng. J. Med.* **2003**, *348*(21): 2059-73]. De media, el 75-80% de los pacientes han experimentado una respuesta clínica beneficiosa a CRVP (en general definida como una mejora del 12% o mayor en VEF, en seguimiento de 3 meses). Las respuestas pico en general se producen entre 3 y 6 meses posoperatoriamente, y la mejora ha durado varios años. [Cooper, J.D. y S.S. Lefrak "Lung-reduction surgery: 5 years on", *Lancet* **1999**, *353*(Supl 1), 26-27; y Gelb, A.F., *et al.* "Lung function 4 years after lung volume reduction surgery for emphysema", *Chest* **1999**, *116*(6), 1608-15]. Los resultados de NETT han mostrado además que en un subconjunto de pacientes con enfisema, específicamente esos con enfermedad en el lóbulo superior y capacidad de ejercicio reducida, la mortalidad a 29 meses se reduce.

En conjunto, estos datos indican que la CRVP mejora la calidad de vida y capacidad de ejercicio en muchos pacientes, y reduce la mortalidad en una fracción menor de pacientes, con enfisema avanzado. Desafortunadamente, NETT también demostró que el procedimiento es muy caro cuando se considera en términos de desenlaces de año de vida ajustado a calidad, y confirmó que la CRVP está asociada con una mortalidad del 5-6% a 90 días. [Chatila, W., S. Furukawa, y G.J. Criner, "Acute respiratory failure after lung volume reduction surgery", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2000**, *162*, 1292-6; Cordova, F.C. y G.J. Criner, "Surgery for chronic obstructive pulmonary disease: the place for lung volume reduction and transplantation", *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2001**, *7*(2), 93-104; Swanson, S.J., *et al.* "No-cut thoracoscopic lung placcation: a new technique for lung volume reduction surgery", *J. Am. Coll. Surg.* **1997**, *185*(1), 25-32; Sema, D.L., *et al.* "Survival after unilateral versus bilateral lung volume reduction surgery for emphysema", *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1999**, *118*(6), 1101-9; y Fishman, A., *et al.* "A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema", *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*(21), 2059-73]. Además, la morbilidad después de CRVP es común (40-50%) e incluye una alta incidencia de pérdidas de aire posoperatorias, insuficiencia respiratoria, neumonía, arritmias cardíacas, y complicaciones gastrointestinales prolongadas. Son deseables alternativas menos invasivas y menos caras que podrían producir el mismo efecto fisiológico.

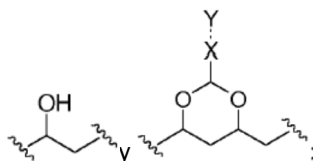
Un sistema basado en hidrogel para alcanzar reducción del volumen pulmonar se ha desarrollado y ensayado, y su eficacia confirmado tanto en ovejas sanas, como ovejas con enfisema experimental [Ingenito, E.P., *et al.* "Bronchoscopic Lung Volume Reduction Using Tissue Engineering Principles", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, *167*, 771-778]. Este sistema usa un hidrogel basado en fibrina, de polimerización rápida que se puede administrar a través de un catéter de luz dual en el pulmón usando un broncoscopio. El sistema basado en fibrina bloquea de forma eficaz la ventilación colateral, inhibe la función surfactante para fomentar el colapso, e inicia un proceso de remodelación que procede durante un periodo de 4-6 semanas. El tratamiento produce reducción del volumen pulmonar eficaz, consistente. Estos estudios han confirmado la seguridad y eficacia de usar hidrogeles basados en fibrina en el pulmón para alcanzar terapia de reducción de volumen.

Mientras que los estudios mencionados anteriormente confirmaron la eficacia de un sistema basado en fibrina para la reducción del volumen pulmonar, el sistema es complejo, comprende más de 5 componentes diferentes, y fibrinógeno y trombina son derivados de sangre. Además, la potencial población de pacientes es tan grande que el uso extendido podría consumir todo el fibrinógeno producido en el mundo. Además, puesto que el producto deriva de sangre, la contaminación con patógenos transmitidos por la sangre es siempre una preocupación. Por último, los sistemas basados en fibrinógeno son caros. Según esto, hay una necesidad para desarrollar un sistema menos caro para reducción de volumen pulmonar basado en polímeros sintéticos.

Compendio

El objeto de la presente invención se define en las reivindicaciones 1-12 adjuntas. Las formas de realización descritas en el presente documento que no están cubiertas por las reivindicaciones solamente sirven para ilustrar el contexto técnico de la presente invención.

La invención se refiere a un hidrogel para uso en reducir el volumen pulmonar en un paciente, en donde dicho hidrogel se prepara a partir de un primer polímero no natural y un primer entrecruzador, dicho primer polímero no natural comprende una pluralidad de primeros grupos nucleofílicos colgantes; dicho primer entrecruzador comprende una pluralidad de primeros grupos electrofílicos colgantes; y dicho primer polímero no natural consiste esencialmente en una pluralidad de subunidades independientemente seleccionadas del grupo que consiste en



en donde independientemente para cada suceso

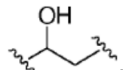
X es $-(C(R)_2)_n-$, $-(CH_2OCH_2)_nCH_2-$, $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo)- $(CH_2)_n-$, o $-(CH_2)_n$ -(arilo)- $(CH_2)_n-$;

R es H o alquilo de C₁₋₁₀;

Yes -NHR', -OH o -SH;

R' es hidrógeno, NH₂, alifático, aromático, heterocíclico, cicloalifático o una fracción heterocíclica saturada;

n es 1-20; y



del 60% molar al 99% molar de las subunidades son

Se divulga un hidrogel que comprende un polímero no natural que comprende una pluralidad de grupos nucleofílicos colgantes y un entrecruzador que comprende al menos dos grupos electrofílicos colgantes. Se divulga un hidrogel que comprende un polímero no natural que comprende una pluralidad de grupos electrofílicos colgantes y un entrecruzador que comprende al menos dos grupos nucleofílicos colgantes.

Se divulga un hidrogel que comprende un polímero no natural que comprende una pluralidad de grupos amina primaria colgantes y un entrecruzador. Se divulga una matriz tridimensional de un hidrogel formado uniendo químicamente cadenas de polímero no natural con aminas primarias colgantes usando un polialdehído. En ciertas formas de realización, la composición de hidrogel se mezcla con un gas para formar una espuma.

Se divulga un hidrogel que comprende un polímero no natural que comprende una pluralidad de grupos amina primaria colgantes (que se han formado a partir de grupos hidroxilo colgantes por reacción con un compuesto que contiene amina) y un entrecruzador. Se divulga una matriz tridimensional de un hidrogel formado uniendo químicamente cadenas de polímero no natural con aminas primarias colgantes usando un polialdehído. En ciertas formas de realización, la composición de hidrogel se mezcla con un gas para formar una espuma.

Se divulga un método para reducir el volumen pulmonar en un paciente que comprende la etapa de administrar una composición de hidrogel como se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la composición de hidrogel comprende una primera cantidad de un polímero no natural que contiene una pluralidad de aminas primarias colgantes y una segunda cantidad de un entrecruzador, formando de esta manera un hidrogel en dicha región. En ciertas formas de realización, el entrecruzador es un dialdehído. En ciertas formas de realización el entrecruzador es glutaraldehído. En cierta forma de realización, dicha composición de hidrogel comprende además un gas. En ciertas formas de realización dicho gas es aire u oxígeno.

Se divulga un método para reducir el volumen pulmonar en un paciente que comprende la etapa de administrar una composición de hidrogel como se describe en el presente documento. En ciertas formas de realización, la composición de hidrogel comprende una primera cantidad de un polímero no natural que contiene una pluralidad de aminas primarias colgantes, en donde dicho polímero no natural que contiene una pluralidad de aminas primarias colgantes deriva de un polímero no natural que contiene una pluralidad de grupos hidroxilo colgantes, y una segunda cantidad de un entrecruzador, formando de esta manera un hidrogel en dicha región. En ciertas formas de realización, el polímero que contiene una pluralidad de grupos hidroxilo colgantes es alcohol polivinílico. En ciertas formas de

realización, el entrecruzador es un dialdehído. En ciertas formas de realización el entrecruzador es el glutaraldehído. En cierta forma de realización, dicha composición de hidrogel comprende además un gas. En ciertas formas de realización dicho gas es aire u oxígeno.

5 Se debe apreciar que las composiciones de la invención también pueden incluir uno o más compuestos adicionales (por ejemplo, compuesto(s) terapéutico(s), compuesto(s) estabilizante(s), antibiótico(s), factor(es) de crecimiento, etc.), tampones, sales, tensioactivos, antitensioactivos, lípidos, excipientes, y/u otros compuestos adecuados. En ciertas formas de realización, las composiciones de la invención se pueden esterilizar.

10 En ciertas formas de realización, las composiciones de la invención se pueden usar para lograr pleurodesis, sellar fístulas broncopleurales, sellar una pérdida de aire en un pulmón, alcanzar hemostasia, sellado de tejido (por ejemplo, vasos sanguíneos, órganos internos), o cualquier combinación de las mismas. En ciertas formas de realización, las composiciones y métodos descritos en el presente documento se pretenden para uso en el tratamiento de pacientes con enfisema.

15 En ciertas formas de realización, las composiciones y métodos causan toxicidad mínima, son inyectables a través de un catéter, y polimerizan suficientemente rápido para prevenir que la solución de vuelta de vuelta en las vías respiratorias después de la inyección. Ventajas adicionales y características novedosas de la presente invención serán aparentes de la siguiente descripción detallada de varias formas de realización no limitantes de la invención.

20 Breve descripción de las figuras

La **figura 1** representa una reacción de alcohol polivinílico (PVA) con un agente de aminación (por ejemplo, electrófilo anclado a una amina primaria) para formar un PVA aminado (aPVA); reacción del PVA aminado con un agente de entrecruzamiento (por ejemplo, un dialdehído); y entrecruzamiento del producto resultante con un aPVA.

La **figura 2** tabula (Tabla 1) artículos de prueba; grupos de tratamiento (Tabla 2); hallazgos de escáner TAC (Tabla 3).

30 La **figura 3** representa gráficamente el contenido en nitrógeno de varios PVA modificados con ABA. Véase el ejemplo tres.

La **figura 4** representa gráficamente el tiempo hasta la solidificación para mezclas de ABA-PVA de 150 kDa y GA como función del porcentaje de aminación del ABA-PVA y la concentración de GA. Véase el ejemplo cuatro.

35 La **figura 5** representa gráficamente el tiempo hasta la solidificación para mezclas de ABA-PVA de 100 kDa y GA como función del porcentaje de aminación del ABA-PVA y la concentración de GA. Véase el ejemplo cuatro.

La **figura 6** representa gráficamente el tiempo hasta la solidificación para mezclas de ABA-PVA de 150 kDa al 4% y GA como función del pH y la concentración de GA. Véase el ejemplo cuatro.

40 La **figura 7** representa gráficamente la reducción de volumen normalizada media por sitio de tratamiento de integración de TAC. Las barras de error representan una desviación estándar. Véase el ejemplo 5.

45 La **figura 8** representa tiempos de polimerización tabulados (Tabla 5) para aPVA/glutaraldehído.

Descripción detallada

50 Un aspecto de la invención se refiere a composiciones para uso en el tratamiento de pacientes con enfisema avanzado. Se divulga un sistema para alcanzar terapia de reducción de volumen pulmonar, en donde una composición inventiva se inyecta en el pulmón.

La composición sirve varias funciones clave que son beneficiosas para fomentar reducción de volumen pulmonar: bloquea la ventilación colateral recubriendo los intersticios de la superficie pulmonar, una etapa que previene la rápida reinsuflación del área de tratamiento; ayuda a asegurar que los reactivos permanecen localizados en el área del tratamiento, ya que tras la polimerización, la composición queda atrapada en las vías respiratorias pequeñas y alveolos del pulmón, lo que previene el flujo más allá del sitio de tratamiento pretendido; y llena el área de tratamiento, desplazando aire y formando un puente entre regiones adyacentes de tejido pulmonar.

60 En ciertas formas de realización, la composición es biodegradable o reabsorbible; por tanto, los tejidos circundantes pueden responder degradando la composición y las células pueden empezar a crecer en la composición. La matriz biológica depositada por estas células une las áreas adyacentes de tejido y puede proporcionar un puente de tejido permanente que asegura una respuesta de reducción de volumen durable.

65 En ciertas formas de realización, para ser eficaz como un agente reductor de volumen en el pulmón, los precursores de la composición deben tener cinética de polimerización lo suficientemente rápida y propiedades físicas que permitan

la administración endoscópica. Las composiciones deben mostrar polimerización rápida, y tener propiedades mecánicas de modo que después de la polimerización la firmeza de la composición no dañe mecánicamente los tejidos pulmonares blandos adyacentes. Además, las composiciones deben tener viscosidades iniciales que las permitan ser inyectadas a través de un catéter de pequeño calibre. Además, la composición debe tener perfiles de degradación farmacocinética aceptables *in vivo*. Las composiciones inventivas descritas en el presente documento que poseen alguna o todas de estas características deben ser satisfactorias para alcanzar terapia de reducción de volumen pulmonar broncoscópica.

En el presente documento se describen composiciones que poseen algunas o todas de estas propiedades. Además, en ciertas formas de realización, las composiciones de polímero entrecruzado de la invención pueden mostrar propiedades superiores a algunas composiciones de TRVP conocidas debido a adhesión a tejido mejorada; las composiciones de la invención pueden tener filtración mínima y pueden ser autocurativas (es decir, se podrían formar sustancialmente menos grietas o roturas en la masa solidificada).

Hay muchas ventajas para las composiciones y métodos descritos en el presente documento. En algunos aspectos, las composiciones descritas en presente documento son químicamente más sencillas que varias composiciones de TRVP actuales. En ciertas formas de realización, las sustancias químicas son menos caras. En ciertas formas de realización, las composiciones de la invención tienen mejores características para rellenar espacios que los sistemas de hidrogel basados en fibrina, lo que significa que se pueden usar cantidades menores de material para colapsar un volumen pulmonar determinado. Además, en ciertas formas de realización, parece haber potencial disminuido para toxicidad sistémica que con algunos otros enfoques que TRVP.

En general, para que un sistema de polímero entrecruzado sea útil para TRVP, el sistema de polímero debe tener un número de cualidades, incluyendo:

1. Tiempo de polimerización lo suficientemente largo para permitir la administración al pulmón a través de catéter colocado broncoscópicamente (aproximadamente > 1 min);
2. Propiedades mecánicas de fluido que permitan la inyección a través de catéter de pequeño calibre guiado broncoscópicamente; y
3. Tiempo de polimerización lo suficientemente corto para permitir la longitud de procedimiento práctico sin fuga del sitio de tratamiento (aproximadamente < 10 min).

Definiciones

Por conveniencia, ciertos términos empleados en la especificación y reivindicaciones adjuntas se recogen aquí. Estas definiciones se deben leer a la luz de la divulgación entera y entender como un experto en la materia.

Los artículos indefinidos “un” y “una”, como se usan en el presente documento en la especificación y reivindicaciones adjuntas, a menos que claramente se indique lo contrario, se deben entender que significan “al menos uno/a”.

La frase “y/o”, como se usa en el presente documento en la especificación y reivindicaciones adjuntas, se debe entender que significa “cualquiera o ambos” de los elementos así unidos, es decir, elementos que están presentes conjuntamente en algunos casos y disyuntivamente presentes en otros casos. Múltiples elementos enumerados con “y/o” se deben interpretar de la misma manera, es decir, “uno o más” de los elementos así unidos. Otros elementos pueden estar opcionalmente presentes diferentes de los elementos específicamente identificados por la cláusula “y/o”, estén relacionados o no relacionados con esos elementos específicamente identificados. Por tanto, como ejemplo no limitante, una referencia a “A y/o B”, cuando se usa junto con lenguaje abierto tal como “comprender” puede hacer referencia, en una forma de realización, a A solo (opcionalmente incluyendo elementos diferentes de B); en otra forma de realización, a B solo (opcionalmente incluyendo elementos diferentes de A); en aún otra forma de realización tanto a A como B (opcionalmente incluyendo otros elementos); etc.

Como se usa en el presente documento en la especificación y en las reivindicaciones, la frase “al menos uno”, en referencia a una lista de uno o más elementos, se debe entender que significa al menos un elemento seleccionado de uno cualquiera o más de los elementos en la lista de elementos, pero no necesariamente incluyendo al menos uno de cada uno de los elementos específicamente enumerados en la lista de elementos y sin excluir cualquier combinación de elementos en la lista de elementos. Esta definición también permite que puedan estar presentes opcionalmente elementos diferentes de los elementos específicamente identificados en la lista de elementos a la que la frase “al menos uno” se refiere, estén relacionados o sin relacionar con esos elementos específicamente identificados. Por tanto, como un ejemplo no limitante, “al menos uno de A y B” (o, de forma equivalente, “al menos uno de A o B”, o de forma equivalente, “al menos de A y/o B”) se puede referir, en una forma de realización, a al menos uno, opcionalmente incluyendo más de uno, A, sin B presente (y opcionalmente incluyendo elementos diferentes de B); en otra forma de realización, a al menos uno, opcionalmente incluyendo más de uno, B, sin A presente (y opcionalmente incluyendo elementos diferentes de A); en aún otra forma de realización, a al menos uno, opcionalmente incluyendo más de uno, A, y al menos uno, opcionalmente incluyendo más de uno, B (y opcionalmente incluyendo otros elementos); etc.

Se debe entender que, a menos que claramente se indique lo contrario, en cualquier método reivindicado en el presente documento que incluya más de una etapa o acto, el orden de las etapas o actos del método no está necesariamente limitado al orden en que las etapas o actos del método se enumeran.

En las reivindicaciones, así como en la especificación anterior, todas las frases transicionales tal como “que comprende”, “que incluye”, “que porta”, “que tiene”, “que contiene”, “que implica”, “que mantiene”, “compuesto de”, y similares se debe entender que son abiertas, es decir, que significan incluyendo, pero no limitado a. Solo las frases transicionales “que consiste en” y “que consiste esencialmente en” deben ser frases transicionales cerradas, respectivamente, como se expone en el Manual de Oficina de Patentes de los Estados Unidos de Procedimientos de Examen de Patentes, Sección 2111.03.

El término “biodegradable” se pretende que signifique cualquier componente capaz de desaparecer por degradación progresiva (metabolismo).

El término “potenciador de contraste” se refiere a materiales capaces de ser seguidos durante la inyección a un sujeto mamífero por métodos para seguir y detectar tales materiales, por ejemplo, por radiografía o fluoroscopia. Un ejemplo de un agente potenciador de contraste es un material radiopaco. Los agentes potenciadores de contraste incluyendo materiales radiopacos pueden ser solubles en agua o insolubles en agua. Los ejemplos de materiales radiopacos solubles en agua incluyen metrizamida, yopamidol, yotalamato sódico, yodamida sódica, y meglumina. Los ejemplos de materiales radiopacos insolubles en agua incluyen metales y óxidos metálicos tal como oro, titanio, plata, acero inoxidable, óxidos de los mismos, óxido de aluminio, óxido de circonio, etc.

El término “alquilo” está reconocido en la técnica, e incluye grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos) grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En ciertas formas de realización, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene aproximadamente 30 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadena lineal, C₁-C₃₀ para cadena ramificada), y alternativamente, aproximadamente 20 o menos. Asimismo, los cicloalquilos tienen desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y alternativamente aproximadamente 5, 6 o 7 carbonos en la estructura de anillo.

A menos que el número de carbonos se especifique de otra manera, “alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, pero que tiene desde uno hasta aproximadamente diez carbonos, alternativamente desde uno hasta aproximadamente seis átomos de carbono en su estructura esqueleto. Asimismo, “alqueno inferior” y “alquino inferior” tienen longitudes de cadena similares.

El término “aralquilo” está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

Los términos “amina” y “amino” están reconocidos en la técnica y se refieren a aminas tanto sin sustituir como sustituidas.

El término “amido” está reconocido en la técnica como un carbonilo sustituido con amino.

Los términos “alcoxilo” o “alcoxi” están reconocidos en la técnica y se refieren a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, tert-butoxi y similares. Un “éter” es dos hidrocarburos covalentemente unidos por un oxígeno.

Se pueden hacer sustituciones análogas a grupos alqueno y alquino para producir, por ejemplo, aminoalquenos, aminoalquinos, amidoalquenos, amidoalquinos, iminoalquenos, iminoalquinos, tioalquenos, tioalquinos, alquenos o alquinos sustituidos con carbonilo.

La definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, y similares, cuando se produce más de una vez en cualquier estructura, se pretende que sea independiente de su definición en cualquier otro sitio en la misma estructura.

Alifático es una cadena C₁-C₁₂, en donde uno o más átomos de carbono está opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno o azufre. Cada carbono está opcionalmente sustituido con un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, amino, alquilo, alcoxi, tioalquilo, aminoalquilo, ariilo, ariloxi, tioarilo, arilamino, heteroarilo y cicloalquilo. Alifático también incluye grupos alqueno y alquino de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituidos. Un grupo alquilo de C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificado se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1-etil-2-metilpropilo, n-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 2-etilpenilo, 1-propilbutilo, n-octilo, 2-etilhexilo, 2-propilheptilo, nonilo y decilo.

Cicloalifático es un cicloalquilo de C₃-C₇ seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El cicloalquilo de C₃-C₇ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, amino, alquilo, alcoxi, tioalquilo, aminoalquilo, arilo, ariloxi, tioarilo, arilamino, heteroarilo y cicloalquilo.

Aromático es un grupo arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, tolilo, xililo, mesitilo, naftilo, fluorenilo, antracenilo, fenantrenilo, piridilo y naftacenilo, en donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, tioalquilo, amino, nitro, trifluorometilo, arilo, halo y ciano. Los dialdehídos aromáticos incluyen isoftalaldehído, ftalaldehído y tereftaldehído.

Heterocicloalifático es un anillo de C₄-C₇ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Cada carbono está opcionalmente sustituido con un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, amino, alquilo, alcoxi, tioalquilo, aminoalquilo, ariilo, ariloxi, tioarilo, arilamino, heteroarilo y cicloalquilo. El grupo heterocicloalifático incluye pirrolidinilo, piperidinilo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, morfolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, piperacinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y dioxanilo.

Heterocíclico es un heterocicloaromático seleccionado del grupo que consiste en piridilo, quinolinilo, acridinilo, piradacinilo, pirimidinilo y piracinilo, en donde el heterocicloaromático está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, tioalquilo, amino, nitro, trifluorometilo, arilo, halo y ciano.

Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts y Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanossulfonilo, p-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más exhaustiva de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la materia aparece en el primer número de cada volumen de *Journal of Organic Chemistry*; esta lista típicamente se presenta en una tabla titulada Lista de Abreviaturas Estándar.

Se entenderá que “sustitución” o “sustituido con” incluye la condición implícita de que tal sustitución es según la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución produce un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta de forma espontánea transformación tal como por reorganización, ciclación, eliminación, u otra reacción.

También se contempla que el término “sustituido” incluya todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y sin ramificar, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos en el presente documento anteriormente. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y el mismo o diferente para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tal como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfaga las valencias de los heteroátomos. No se pretende que esta invención esté limitada en ninguna manera por los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos.

El término “nucleófilo” está reconocido en la técnica, y como se usa en el presente documento significa una fracción química que tiene un par de electrones reactivos. Los ejemplos de nucleófilos incluyen compuestos sin cargar tal como agua, aminas, mercaptanos y alcoholes, y fracciones cargadas tal como alcóxidos, tiolatos, carbaniones, y una variedad de aniones orgánicos e inorgánicos. De interés particular en el presente documento, el grupo hidroxilo libre en poli (alcohol vinílico) son nucleófilos.

El término “electrófilo” está reconocido en la técnica y se refiere a fracciones químicas que pueden aceptar un par de electrones de un nucleófilo como se ha definido anteriormente. Los electrófilos útiles en el método de la presente invención incluyen compuestos cíclicos tal como epóxidos, aziridinas, episulfuros, sulfatos cíclicos, carbonatos, éster de hidrosuccinimidilo, lactonas, lactamas, maleimidias, y similares. Los electrófilos no cíclicos incluyen aldehídos, iminas, cetonas, fosfatos, yodoacetamidas, sulfatos, sulfonatos (por ejemplo, tosيلات), haluros tal como cloruros, bromuros, yoduros, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “polímero” significa una molécula, formada por la unión química de dos o más unidades monoméricas u oligoméricas. Las unidades químicas normalmente están unidas por enlaces covalentes. Las dos o más unidades que se combinan en un polímero pueden ser todas iguales, en cuyo caso el polímero se denomina un homopolímero. También pueden ser diferentes y, por tanto, el polímero será una combinación de las diferentes unidades. Estos polímeros se denominan copolímeros. La relación entre las subunidades del polímero puede estar orientada para ser cabeza a cabeza o cabeza a cola relativa a cada subunidad.

Los polímeros no naturales para uso en la presente invención comprenden o bien una pluralidad de grupos electrofílicos o nucleofílicos colgantes. Los ejemplos de los polímeros no naturales para uso en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, polialcoholes tal como etileno alcohol vinílico (EVAL), acrilato de hidroxietilo,

poli(etilenglicol), poli(alcohol vinílico), poli(hidroxipropilmetilacrilamida), poli(propilenglicol); poliaminas (tal como polivinilamina, polialilamina, tetrametilenamina, pentametilenamina, hexametilenamina, bis(2-hidroxiethyl)amina, bis(2-aminoethyl)amina, tris(2-aminoethyl)amina, polietilenimina ramificada o lineal -por ejemplo, Lubrasols™- y sales de las mismas, y derivados de polietilenimina tal como polietilenimina acilada); dendrímeros (tal como dendrímeros PAMAM Starburst); derivados de polialquilenglicol (tal como polietilen y polipropilenglicoles sustituidos con amina); poliacrilatos (tal como poliacrilatos sustituidos con amina y sustituidos con alcohol); PEG multiamino; polímeros donde la estructura polimérica esqueleto está sustituida con los siguientes grupos nucleofílicos o electrofílicos colgantes tal como PEG sustituido con aminas, hidroxilamina, hidracinas, tioles, xantatos, amidas, hidracidas, sulfonamidas, oximas, malonatos, imidas, aldehídos, succinimidilo, isocianatos, vinilsulfonas, oxiranos, arilhaluros, alilhaluros, haluros de alquilo, ésteres, éteres o anhídridos.

Por tanto, como se usa en el presente documento “un polímero con una pluralidad de grupos hidroxilo colgantes” es un polímero, como se ha discutido anteriormente, en donde grupos hidroxilo están directamente unidos al esqueleto del polímero, o están unidos al esqueleto del polímero a través de un anclaje, o ambos. Un ejemplo de un polímero con una pluralidad de grupos hidroxilo colgantes es poli(alcohol vinílico).

La frase “índice de polidispersidad” se refiere a la proporción del “peso molecular medio en peso” respecto al “peso molecular medio en número” para un polímero particular; refleja la distribución de pesos moleculares individuales en una muestra de polímero.

La frase “peso molecular medio en peso” se refiere a una medida particular del peso molecular de un polímero. El peso molecular medio en peso se calcula como sigue: se determina el peso molecular de un número de moléculas de polímero; se añaden los cuadrados de estos pesos; y después se divide por el peso total de las moléculas.

La frase “peso molecular medio en número” se refiere a una medida particular del peso molecular de un polímero. El peso molecular medio en número es el promedio común de los pesos moleculares de las moléculas de polímero individuales. Se determina midiendo el peso molecular de n moléculas de polímero, sumando los pesos y dividiendo por n.

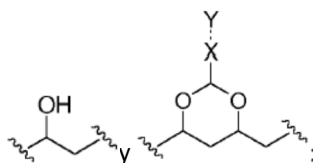
Alcoholes polivinílicos

El alcohol polivinílico (PVA) es un polímero soluble en agua que se puede sintetizar por hidrólisis de un éster polivinílico, tal como el acetato. PVA se puede referir a una hidrólisis completa o parcial de un éster polivinílico tal como acetato de polivinilo, que produce la sustitución de algunos o todos los grupos acetato con grupos hidroxilo. Por ejemplo, se puede producir alcohol polivinílico (PVA) por polimerización de acetato de vinilo seguido por hidrólisis del polímero de acetato de polivinilo. El grado de polimerización determina el peso molecular y la viscosidad en solución. El grado de hidrólisis (saponificación) indica el nivel de conversión de las fracciones acetato de acetato de polivinilo a fracciones hidroxilo. Por ejemplo, el grado de hidrólisis puede estar en el intervalo desde aproximadamente el 60% molar hasta aproximadamente el 99,9% molar y el MW (peso molecular medio en peso) puede variar desde aproximadamente 10.000 hasta aproximadamente 250.000.

Subunidades de polímero no natural

Se divulga la formación y entrecruzamiento de polímeros no naturales que comprenden una pluralidad de una pluralidad de grupos nucleofílicos (tal como PVA) o grupos electrofílicos colgantes. Un enfoque para convertir polímeros que comprenden una pluralidad de grupos hidroxilo colgantes en polímeros que contienen una pluralidad de aminas primarias colgantes es hacer reaccionar los polímeros que comprenden una pluralidad de grupos hidroxilo colgantes con compuestos que contienen aminas primarias. En ciertas formas de realización, dichos compuestos que contienen aminas primarias consisten en una o más aminas ancladas a uno o más electrófilos, en donde dicho electrófilo puede reaccionar con un grupo hidroxilo. En ciertas formas de realización, dichos compuestos que contienen aminas primarias son amino-aldehídos o amino-acetales. Véase, por ejemplo, la patente en EE UU No. 2.960.384 (Osugi et al.). Para otro enfoque para formar derivados funcionales amina de polímeros con una pluralidad de hidroxilos colgantes, véase, la patente en EE UU No. 6.107.401 (Dado et al.), en donde se usaron aminas cíclicas en lugar de compuestos que contienen aminas primarias.

Se divulga un polímero no natural o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el polímero no natural consiste esencialmente en una pluralidad de subunidades independientemente seleccionadas del grupo que consiste en



en donde independientemente para cada suceso

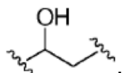
X es $-(C(R)_2)_n-$, $-(CH_2OCH_2)_nCH_2-$, $-(CH_2)_n-(cicloalquilo)-(CH_2)_n-$, o $-(CH_2)_n-(arilo)-(CH_2)_n-$;

5 R es H o alquilo inferior;

Y es $-NHR'$, $-OH$ o $-SH$;

R' es hidrógeno, NH_2 , fracción alifática, aromática, heterocíclica, cicloalifática o heterocíclica saturada;

10 n es 1-20; y desde aproximadamente el 60% molar hasta aproximadamente el 99% molar de las subunidades son

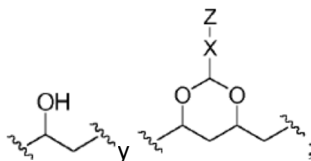


En ciertas formas de realización, en el polímero anteriormente mencionado, en donde X es $-(C(R)_2)_n-$; y R es H.

15 En ciertas formas de realización, en el polímero anteriormente mencionado, en donde Y es NHR' ; y R' es H.

En ciertas formas de realización, en el polímero anteriormente mencionado, en donde X es $-(C(R)_2)_n-$; R es H; Y es NHR' ; y R' es H.

20 También se divulga un polímero no natural o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el polímero no natural consiste esencialmente en una pluralidad de subunidades independientemente seleccionadas del grupo que consiste en



25

en donde independientemente para cada suceso

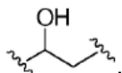
X es $-(C(R)_2)_n-$, $-(CH_2OCH_2)_nCH_2-$, $-(CH_2)_n-(cicloalquilo)-(CH_2)_n-$, o $-(CH_2)_n-(arilo)-(CH_2)_n-$;

30 R es H o alquilo inferior;

Z es $-C(O)R''$, $-C(S)R''$, haluro, $-C(NR'')R''$, $-OP(O)(OR'')_2$, $-OP(O)(OR'')(R'')$, $-OS(O)_2(OR'')$, o $-OS(O)_2R''$;

35 R'' es hidrógeno alifático, aromático o heterocíclico;

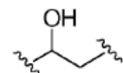
n es 1-20; y desde aproximadamente el 60% molar hasta aproximadamente el 99% molar de las subunidades son



40 En ciertas formas de realización, existe el polímero no natural anteriormente mencionado, en donde X es $-(C(R)_2)_n-$; y R es H.

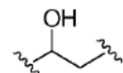
En ciertas formas de realización, existe el polímero no natural anteriormente mencionado, en donde Z es un aldehído.

45 En ciertas formas de realización, existe el polímero no natural anteriormente mencionado, en donde desde aproximadamente el 75% molar hasta aproximadamente el 99% molar de las subunidades son



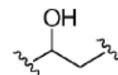
En ciertas formas de realización, existe el polímero no natural anteriormente mencionado, en donde desde

aproximadamente el 80% molar hasta aproximadamente el 99% molar de las subunidades son



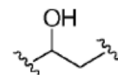
50

En ciertas formas de realización, existe el polímero no natural anteriormente mencionado, en donde desde aproximadamente el 85% molar hasta aproximadamente el 99% molar de las subunidades son



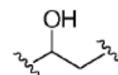
En ciertas formas de realización, existe el polímero no natural anteriormente mencionado, en donde desde

5 aproximadamente el 90% molar hasta aproximadamente el 99% molar de las subunidades son



En ciertas formas de realización, existe el polímero no natural anteriormente mencionado, en donde desde

aproximadamente el 95% molar hasta aproximadamente el 99% molar de las subunidades son



10 En ciertas formas de realización, existe el polímero no natural anteriormente mencionado, en donde n es 1-10.

En ciertas formas de realización, existe el polímero no natural anteriormente mencionado, en donde n es 2-8.

En ciertas formas de realización, existe el polímero no natural anteriormente mencionado, en donde n es 3-7.

15 En ciertas formas de realización, existe el polímero no natural anteriormente mencionado, en donde n es 4-6.

Entrecruzadores

20 Se divulga el entrecruzamiento de polímeros no naturales. Se sabe bien en la técnica que los reactivos de "entrecruzamiento" bifuncionales contienen dos grupos reactivos, proporcionando de esta manera un medio de unir de forma covalente dos grupos diana. Los grupos reactivos del reactivo de "entrecruzamiento" pueden ser electrofílicos o nucleofílicos. Cuando el polímero no natural que se va a entrecruzar comprende fracciones nucleofílicas, los grupos reactivos en un reactivo de entrecruzamiento químico típicamente pertenecen a las clases de grupos funcionales electrofílicos, por ejemplo, ésteres de hidroxisuccinimidilo, maleimidas, yodoacetamidas, cetonas y aldehídos. Sin embargo, cuando el polímero no natural que se va a entrecruzar comprende fracciones electrofílicas, los grupos reactivos en un entrecruzador químico pueden ser grupos funcionales nucleofílicos, por ejemplo, alcoholes, tioles y aminas.

30 Los entrecruzadores también pueden ser bifuncionales. Los reactivos de entrecruzamiento bifuncionales se pueden dividir en reactivos de entrecruzamiento homobifuncionales, heterobifuncionales y bifuncionales de longitud cero. En reactivos de entrecruzamiento homobifuncionales, los grupos reactivos son idénticos. En los reactivos de entrecruzamiento heterobifuncionales, los grupos reactivos no son idénticos. El reactivo de entrecruzamiento de "longitud cero" forma un enlace químico entre dos grupos utilizando un único grupo funcional (por ejemplo, una fracción carbonilo derivada de carbonil diimidazol) o sin incorporarse él mismo en el producto. Por ejemplo, se puede usar una carbodiimida soluble en agua (EDAC) para acoplar ácidos carboxílicos a aminas. Además de los reactivos de entrecruzamiento bifuncionales tradicionales, una interacción no covalente entre dos moléculas que tiene una cinética de disociación muy lenta también puede funcionar como un entrecruzador. Por ejemplo, se pueden usar derivados reactivos de fosfolípidos para unir los liposomas o membranas celulares a anticuerpos o enzimas. También se puede pensar de los reactivos de biotilación y haptenilación como reactivos de entrecruzamiento heterobifuncionales ya que comprende un grupo químicamente reactivo, así como una fracción biotina o hapteno que se une con alta afinidad a avidina o un anticuerpo anti-hapteno, respectivamente.

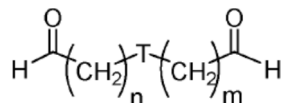
45 En ciertas formas de realización, los entrecruzadores son entrecruzadores homobifuncionales. En otras formas de realización, los entrecruzadores son reactivos de entrecruzamiento homopolifuncionales.

En ciertas formas de realización, los entrecruzadores son polialdehídos. Polialdehídos, como se usa en el presente documento, incluye compuestos que contienen dos o más fracciones aldehído. En ciertas formas de realización, el entrecruzador es un dialdehído. Como apreciará el experto en la materia, los aldehídos descritos en el presente documento pueden existir como hidratos en solución acuosa, por ejemplo, existir como hemiacetales en solución acuosa. En ciertas formas de realización, tales hidratos pueden revertir al correspondiente aldehído para el entrecruzamiento. En algunas formas de realización, los hidratos de aldehídos y/o hidratos de otras fracciones que activan el entrecruzamiento son ellos mismos capaces de producir entrecruzamiento.

55 En ciertas formas de realización, el entrecruzador es glutaraldehído. Se ha encontrado que la concentración local absoluta de glutaraldehído se debe mantener a o por debajo de un nivel que no produzca toxicidad local excesiva indeseada. A una concentración final del 0,75% o mayor, el glutaraldehído produce necrosis tisular significativa en el pulmón. Concentraciones por debajo de este nivel producen toxicidad local limitada asociada con efectos secundarios clínicamente aceptables. En otras formas de realización, se pueden usar otros polialdehídos, tal como glicoxal.

60

En ciertas formas de realización, el entrecruzador está representado por la siguiente fórmula:



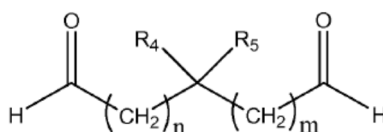
en donde independientemente para cada suceso

n es 0-12;

m es 0-12; y

T es un dirradical de una fracción alifática, cicloalifática, aromática, heterocicloalifática o heterocíclica.

En ciertas formas de realización, el entrecruzador está representado por la siguiente fórmula:



en donde independientemente para cada suceso

n es 0-12;

m es 0-12; y

R₄ y R₅ son cada uno independientemente hidrógeno, fracción alifática, cicloalifática, aromática, heterocicloalifática o heterocíclica.

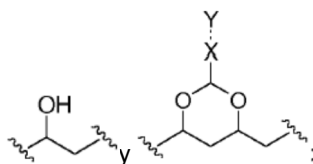
En ciertas formas de realización, el entrecruzador es soluble en agua a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 5 mg/ml. En ciertas formas de realización, el entrecruzador es de origen biológico. En ciertas formas de realización, dicho aldehído es un polisacárido oxidado. En ciertas formas de realización, el aldehído es un polisacárido oxidado, el polisacárido es al menos uno del grupo de dextrano, quitina, almidón, agar, celulosa, ácido algínico, glucosaminoglucanos, ácido hialurónico, sulfato de condroitina y derivados de los mismos. En ciertas formas de realización, el aldehído es dextranaldehído. El aldehído, especialmente el dextranaldehído, preferiblemente tiene un peso molecular desde aproximadamente 60.000 hasta aproximadamente 600.000, en particular, aproximadamente 200.000. Pesos moleculares mayores, en particular de al menos 200.000, pueden producir grados altos de entrecruzamiento.

Hidrogeles

El término "hidrogeles", como se usa en el presente documento, se refiere a una red de cadenas de polímero que son solubles en agua, algunas veces encontradas como un gel coloidal en el que el agua es el medio de dispersión. En otras palabras, los hidrogeles son sistemas de dos o múltiples componentes que consisten en una red tridimensional de cadenas de polímeros y agua que llena el espacio entre las macromoléculas. Como se usa en el presente documento, los hidrogeles son redes tridimensionales formadas por subunidades químicas entrecruzadas que tras el entrecruzamiento atrapan una cantidad sustancial de agua, de modo que la mayoría de su masa (típicamente mayor de aproximadamente el 80%) está contribuida por el agua atrapada.

Los hidrogeles adecuados para uso en la invención, preferiblemente se entrecruzan tras la adición del entrecruzador, es decir, sin la necesidad para una fuente de energía separada. Tales sistemas permiten buen control del proceso de entrecruzamiento, porque la gelación no se produce hasta que la mezcla de las dos soluciones tiene lugar. Si se desea, las soluciones de polímero pueden contener colorantes u otros medios para visualizar el hidrogel. Las soluciones entrecruzables también pueden contener un fármaco bioactivo o compuesto terapéutico que está atrapado en el hidrogel resultante, de modo que el hidrogel se convierte en un vehículo de administración de fármaco.

La invención se refiere a un hidrogel para uso en reducir el volumen pulmonar en un paciente, en donde dicho hidrogel se prepara a partir de un primer polímero no natural y un primer entrecruzador, dicho primer polímero no natural comprende una pluralidad de primeros grupos nucleofílicos colgantes; dicho primer entrecruzador comprende una pluralidad de primeros grupos electrofílicos colgantes; y dicho primer polímero no natural consiste esencialmente en una pluralidad de subunidades independientemente seleccionadas del grupo que consiste en



en donde independientemente para cada suceso

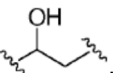
5 X es $-(C(R)_2)_n-$, $-(CH_2OCH_2)_nCH_2-$, $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo)- $-(CH_2)_n-$, o $-(CH_2)_n$ -(arilo)- $-(CH_2)_n-$;

R es H o alquilo de C_{1-10} ;

Y es $-NHR'$, $-OH$ o $-SH$;

10 R' es hidrógeno, NH_2 , alifático, aromático, heterocíclico, cicloalifático o una fracción heterocíclica saturada;

n es 1-20; y

15 del 60% molar al 99% molar de las subunidades son .

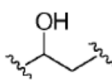
En ciertas formas de realización, los grupos nucleofílicos se seleccionan del grupo que consiste en alcoholes, aminas, hidracinas, cianuros y tioles. En ciertas formas de realización, los grupos nucleofílicos se seleccionan del grupo que consiste en alcoholes, tioles y aminas. En ciertas formas de realización, los grupos nucleofílicos son aminas. En ciertas formas de realización, los grupos electrofílicos se seleccionan del grupo que consiste en aziridinas, episulfuros, sulfatos cíclicos, carbonatos, iminas, ésteres, lactonas, haluros, epóxidos, ésteres de hidroxisuccinimidilo, maleimidas, yodoacetamidas, fosfatos, sulfatos, sulfonatos, cetonas y aldehídos. En ciertas formas de realización, los grupos electrofílicos son aziridinas, epóxidos, ésteres de hidroxisuccinimidilo, haluros, sulfonatos o aldehídos. En ciertas formas de realización, los grupos electrofílicos son aldehídos.

25 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde X es $-(C(R)_2)_n-$; y R es H.

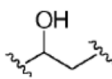
30 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde Y es NHR' ; y R' es H.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde X es $-(C(R)_2)_n-$; R es H; Y es NHR' ; y R' es H.

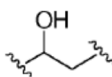
35 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde

desde aproximadamente el 75% molar hasta aproximadamente el 99% molar de las subunidades son .

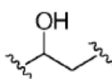
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde

40 desde aproximadamente el 80% molar hasta aproximadamente el 99% molar de las subunidades son .

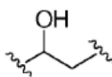
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde

desde aproximadamente el 85% molar hasta aproximadamente el 99% molar de las subunidades son .

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde

45 desde aproximadamente el 90% molar hasta aproximadamente el 99% molar de las subunidades son .

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde

desde aproximadamente el 95% molar hasta aproximadamente el 99% molar de las subunidades son .

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde n es 1-10.

5 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde n es 2-8.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde n es 3-7.

10 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde n es 4-6.

15 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde n es 2.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde n es 3.

20 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde n es 4.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde n es 5.

25 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde n es 6.

30 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el peso molecular medio en peso del polímero no natural está entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 500.000.

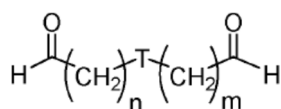
35 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el peso molecular medio en peso del polímero no natural está entre aproximadamente 50.000 y aproximadamente 250.000.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el entrecruzador es un polialdehído.

40 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el entrecruzador es un dialdehído.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el entrecruzador es glutaraldehído.

45 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el entrecruzador está representado por la siguiente fórmula:

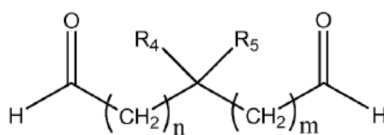


50 en donde independientemente para cada suceso n es 0-12;

55 m es 0-12; y

T es un dirradical de una fracción alifática, cicloalifática, aromática, heterocicloalifática o heterocíclica.

60 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el entrecruzador está representado por la siguiente fórmula:



en donde independientemente para cada suceso

5 n es 0-12;

m es 0-12; y

10 R_4 y R_5 son cada uno independientemente hidrógeno, fracción alifática, cicloalifática, aromática, heterocicloalifática o heterocíclica.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde dicho entrecruzador es soluble en agua a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 5 mg/ml.

15 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, que comprende además un antiinfeccioso.

20 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde dicho antiinfeccioso es tetraciclina.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, que comprende además un agente potenciador de contraste.

25 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde dicho agente potenciador de contraste se selecciona del grupo que consiste en materiales radiopacos, materiales paramagnéticos, átomos pesados, metales de transición, lantánidos, actínidos, colorantes y materiales que contienen radionúclidos.

30 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde tras la combinación del polímero no natural y el entrecruzador se produce entrecruzamiento sustancial en de aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 10 minutos.

35 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde tras la combinación del polímero no natural y el entrecruzador se produce entrecruzamiento sustancial en de aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 8 minutos.

40 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde tras la combinación del polímero no natural y el entrecruzador se produce entrecruzamiento sustancial en de aproximadamente 2 minutos hasta aproximadamente 8 minutos.

45 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde tras la combinación del polímero no natural y el entrecruzador se produce entrecruzamiento sustancial en de aproximadamente 3 minutos hasta aproximadamente 8 minutos.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde tras la combinación del polímero no natural y el entrecruzador se produce entrecruzamiento sustancial en de aproximadamente 4 minutos hasta aproximadamente 8 minutos.

50 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 1,0% hasta aproximadamente el 10,0%.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 1,0% hasta aproximadamente el 6,0%.

55 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 1,0% hasta aproximadamente el 4,0%.

60 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 1,5% hasta aproximadamente el 3,0%.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 5,0%.

5 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 0,25% hasta aproximadamente el 4,0%.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 1,0% hasta aproximadamente el 2,0%.

10 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el pH es de aproximadamente 4,5 hasta aproximadamente 9.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el pH es de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7.

15 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel está en contacto con un tejido de mamífero.

20 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel está en contacto con tejido pulmonar de mamífero.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel está en contacto con una superficie interior de tejido pulmonar de mamífero.

25 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel está en contacto con una superficie interior de alveolos de mamífero.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel está en contacto con una superficie interior de alveolos de mamífero y llena parcial o completamente los alveolos de mamífero.

30 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel comprende además más de aproximadamente el 90% de agua (p/p).

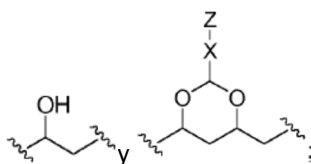
35 En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere al hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel comprende además más de aproximadamente el 95% de agua (p/p).

Se divulga un hidrogel preparado a partir de un polímero no natural y un entrecruzador; en donde dicho polímero no natural comprende una pluralidad de grupos electrofílicos colgantes; y en donde dicho entrecruzador comprende al menos dos grupos nucleofílicos colgantes.

40 En ciertas formas de realización, los grupos electrofílicos se seleccionan del grupo que consiste en aziridinas, episulfuros, sulfatos cíclicos, carbonatos, iminas, ésteres, lactonas, haluros, epóxidos, ésteres de hidroxisuccinimidilo, maleimidas, yodoacetamidas, fosfatos, sulfatos, sulfonatos, cetonas y aldehídos. En ciertas formas de realización, los grupos electrofílicos son aziridinas, epóxidos, ésteres de hidroxisuccinimidilo, haluros, sulfonatos, o aldehídos. En ciertas formas de realización, los grupos electrofílicos son aldehídos.

45 En ciertas formas de realización, los grupos nucleofílicos se seleccionan del grupo que consiste en alcoholes, aminas, hidracinas, cianuros, o tioles. En ciertas formas de realización, los grupos nucleofílicos se seleccionan del grupo que consiste en alcoholes, tioles y aminas. En ciertas formas de realización, los grupos nucleofílicos son aminas.

50 Se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el polímero no natural consiste esencialmente en una pluralidad de subunidades independientemente seleccionadas del grupo que consiste en



55 en donde independientemente para cada suceso

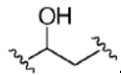
60 X es $-(C(R)_2)_n-$, $-(CH_2OCH_2)_nCH_2-$, $-(CH_2)_n-(\text{cicloalquilo})-(CH_2)_n-$, o $-(CH_2)_n-(\text{arilo})-(CH_2)_n-$;

R es H o alquilo inferior;

Z es $-C(O)R''$, $-C(S)R''$, haluro, $-C(NR''')R''$, $-OP(O)(OR'')_2$, $-OP(O)(OR'')(R'')$, $-OS(O)_2(OR'')$, o $-OS(O)_2R''$;

R'' es hidrógeno alifático, aromático o heterocíclico;

n es independientemente para cada aparición 1-20; y

desde aproximadamente el 60% molar hasta aproximadamente el 99% molar de las subunidades son .

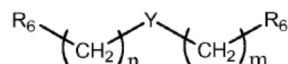
En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde X es $-(C(R)_2)_n-$; y R es H.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde Z es un aldehído.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el entrecruzador es una poliamina, un polialcohol o politiol.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el entrecruzador es una diamina, un dialcohol o ditiol.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el entrecruzador está representado por la siguiente fórmula:



en donde independientemente para cada suceso

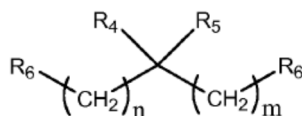
n es 0-12;

m es 0-12;

R_6 se selecciona de un grupo que consiste en alcoholes, aminas, hidracinas, cianuros y tioles; y

Y es un dirradical de una fracción alifática, cicloalifática, aromática, heterocicloalifática o heterocíclica.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el entrecruzador está representado por la siguiente fórmula:



en donde independientemente para cada suceso

n es 0-12;

m es 0-12;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente hidrógeno, fracción alifática, cicloalifática, aromática, heterocicloalifática o heterocíclica; y

R_6 se selecciona del grupo que consiste en alcoholes, aminas, hidracinas, cianuros y tioles.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el entrecruzador es soluble en agua a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 5 mg/ml.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, que comprende además un antiinfeccioso.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde dicho antiinfeccioso es tetraciclina.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, que comprende además un agente potenciador de contraste.

5 En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde dicho agente potenciador de contraste se selecciona del grupo que consiste en materiales radiopacos, materiales paramagnéticos, átomos pesados, metales de transición, lantánidos, actínidos, colorantes y materiales que contienen radionúclidos.

10 En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde tras la combinación del polímero no natural y el entrecruzador se produce entrecruzamiento sustancial en de aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 10 minutos.

15 En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde tras la combinación del polímero no natural y el entrecruzador se produce entrecruzamiento sustancial en de aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 8 minutos.

20 En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde tras la combinación del polímero no natural y el entrecruzador se produce entrecruzamiento sustancial en de aproximadamente 2 minutos hasta aproximadamente 8 minutos.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde tras la combinación del polímero no natural y el entrecruzador se produce entrecruzamiento sustancial en de aproximadamente 3 minutos hasta aproximadamente 8 minutos.

25 En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde tras la combinación del polímero no natural y el entrecruzador se produce entrecruzamiento sustancial en de aproximadamente 4 minutos hasta aproximadamente 8 minutos.

30 En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 1,0% hasta aproximadamente el 10,0%.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 1,0% hasta aproximadamente el 6,0%.

35 En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 1,0% hasta aproximadamente el 4,0%.

40 En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 1,5% hasta aproximadamente el 3,0%.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 5,0%.

45 En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 0,25% hasta aproximadamente el 4,0%.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde la concentración del polímero no natural es de aproximadamente el 1,0% hasta aproximadamente el 2,0%.

50 En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el pH es de aproximadamente 4,5 hasta aproximadamente 9.

En ciertas formas de realización, se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el pH es de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7.

55 Se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel está en contacto con un tejido de mamífero.

60 Se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel está en contacto con tejido pulmonar de mamífero.

Se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel está en contacto con una superficie interior de tejido pulmonar de mamífero.

65 Se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel está en contacto con una superficie interior de alveolos de mamífero.

Se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel está en contacto con una superficie interior de alveolos de mamífero y llena parcial o completamente los alveolos de mamífero.

5 Se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel además comprende más de aproximadamente el 90% de agua (p/p).

Se divulga el hidrogel anteriormente mencionado, en donde el hidrogel además comprende más de aproximadamente el 95% de agua (p/p).

10 Proporción de polímero no natural respecto a entrecruzador

Se divulgan hidrogeles preparados a partir de los componentes anteriormente mencionados, en donde la proporción del polímero no natural respecto al entrecruzador es mayor de 5:1 (p/p). En ciertas formas de realización, la proporción del polímero no natural respecto al entrecruzador es mayor de aproximadamente 10:1, aproximadamente 20:1, o aproximadamente 50:1 (p/p). Todas las proporciones son proporciones en peso; en otras palabras, una proporción de 10:1 significa que el peso del polímero no natural es diez veces el peso del entrecruzador.

Formación de espuma

20 En ciertas formas de realización, el hidrogel de la invención se administra a un paciente como una espuma. En otras formas de realización, una espuma del hidrogel de la invención se forma en un pulmón de un paciente.

En ciertas formas de realización, se usa un gas para formar una espuma del hidrogel de la invención. En ciertas formas de realización, la proporción en volumen del hidrogel respecto al gas es aproximadamente 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 o 1:5.

25 En ciertas formas de realización, el gas es no tóxico. En ciertas formas de realización, el gas es aire, helox (es decir, 79% de helio y 21% de oxígeno), u oxígeno. En ciertas formas de realización, el gas es oxígeno.

30 En ciertas formas de realización, dicha espuma se forma fuera del cuerpo a través del cizallamiento de una composición líquida de la invención o un componente de la misma con un gas a través de una pluralidad de jeringas. En ciertas formas de realización, dicha espuma se forma fuera del cuerpo a través del cizallamiento de una composición líquida de la invención o un componente de la misma con un gas a través de dos jeringas. En ciertas formas de realización, dicha espuma se forma dentro de un pulmón por la acción de un gas desprendido de un agente de formación de espuma (por ejemplo, un carbonato) en la composición líquida de la invención.

35 Modificadores de espuma

En ciertas formas de realización, en donde se añade un gas a los componentes de los que se forma una composición anteriormente mencionada, también se puede añadir un modificador de espuma. Un modificador de espuma es uno que facilita la generación de una espuma estable. En otras palabras, en ciertas formas de realización, se puede introducir un modificador de espuma en la mezcla de la que se forma una composición, para facilitar la formación de una composición espumada. Los ejemplos de tal modificador de espuma incluyen tensioactivos compatibles con tejido, tiloxapol, poloxámeros, poloxaminas, fosfolípidos, y glicerol. Ilustrativos de estos modificadores de espuma son tensioactivos no tóxicos incluyendo, pero no limitados a, grasas o proteínas en espumas comestibles. Sin embargo, el tensioactivo puede ser un tensioactivo iónico o no iónico dependiendo de la aplicación pretendida.

Métodos seleccionados

50 Aspectos de la invención se refieren a composiciones de hidrogel que son útiles para reducción de volumen pulmonar no quirúrgica. Según la invención, la reducción de volumen pulmonar, un procedimiento que reduce el tamaño del pulmón eliminando regiones dañadas (por ejemplo, sobredilatadas) del pulmón, se puede lograr no quirúrgicamente por procedimientos llevados a cabo a través de la tráquea del paciente (por ejemplo, insertando dispositivos y sustancias a través de un broncoscopio), más que por procedimientos que afectan la integridad de la pared del pecho [Ingenito *et al.*, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **2001**, 164, 295-301; Ingenito *et al.*, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **2000**, 161, A750; e Ingenito *et al.*, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **2001**, 163, A957]. Se divulga un método para reducir el volumen pulmonar en un paciente, que comprende la etapa de administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones de hidrogel anteriormente mencionadas.

60 En ciertas formas de realización de los métodos anteriormente mencionados, el hidrogel se administra usando un broncoscopio. En otras formas de realización, el hidrogel se administra usando un catéter.

Se divulga reducción del volumen pulmonar no quirúrgica realizada introduciendo un material (por ejemplo, un hidrogel) en una región diana del pulmón para fomentar el colapso de la región diana. En una forma de realización, el material fomenta el colapso estable adhiriéndose al tejido colapsado y/o fomentando la cicatrización del tejido colapsado.

65

Los broncoscopios adecuados incluyen los fabricados por Pentax, Olympus, y Fujinon, que permiten la visualización de un campo iluminado. El médico guía el broncoscopio en la tráquea y a través del árbol bronquial de modo que la punta abierta del broncoscopio se coloque en la entrada a la región diana (es decir, a la región del pulmón que se reducirá en volumen). El broncoscopio se puede guiar a través de ramas cada vez más estrechas del árbol bronquial para alcanzar varios subsegmentos de cualquier pulmón. Por ejemplo, el broncoscopio se puede guiar a un subsegmento en el lóbulo superior del pulmón izquierdo del paciente.

En ciertas formas de realización, un catéter globo se puede guiar a través del broncoscopio a una región diana del pulmón. Cuando el catéter está colocado en el broncoscopio, el globo se infla de modo que el material pasado a través del catéter estará contenido en regiones del pulmón distales al globo.

En ciertas formas de realización, un método produce una reducción del volumen pulmonar global de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 40%. En ciertas formas de realización, un método produce una reducción del volumen pulmonar global de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 30%. En ciertas formas de realización, un método produce una reducción del volumen pulmonar global de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20%. En ciertas formas de realización, un método produce una reducción del volumen pulmonar global de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%. Tal reducción se puede lograr tras una administración única o múltiple de composiciones de la presente invención.

Se divulga un método de sellar una fuga de aire en un pulmón, que comprende la etapa de administrar a un pulmón de un paciente en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones de hidrogel anteriormente mencionadas, sellando de esta manera la fuga de aire en el pulmón.

Kits seleccionados de la invención

También se divulgan kits para implementar de forma conveniente y eficaz los métodos divulgados. Consistente con las definiciones en las secciones precedentes, tales kits comprenden un polímero que tiene una pluralidad de aminas colgantes y una pluralidad de grupos hidroxilo colgantes, un entrecruzador, e instrucciones para su uso; y opcionalmente un medio para facilitar su uso consistente con los métodos divulgados. Tales kits proporcionan un medio conveniente y eficaz para asegurar que los métodos se practican de una manera eficaz. El medio de conformidad de tales kits incluye cualquier medio que facilite practicar un método divulgado. Tales medios de conformidad incluyen instrucciones, embalaje, y medios de dispensar, y combinaciones de los mismos. Los componentes del kit pueden estar embalados para la práctica manual o parcial o totalmente automatizada de los métodos anteriores. En otras formas de realización, se divulga un kit que incluye polímeros y/o entrecruzadores divulgados, y opcionalmente instrucciones para su uso.

Cualquiera de estos kits puede contener dispositivos usados en reducción de volumen pulmonar no quirúrgica. Por ejemplo, también pueden contener un catéter (por ejemplo, un catéter de luz única o múltiple (por ejemplo, luz dual) que, opcionalmente, incluye un globo u otro dispositivo adecuado para inhibir el flujo de aire en el aparato respiratorio), tubos u otros conductos para eliminar material (por ejemplo, soluciones, incluyendo las que portan células epiteliales desbridadas) del pulmón, una endoprótesis vascular o una válvula u otro dispositivo que se pueda colocar en una vía respiratoria para bloquear o reducir el flujo de aire dentro o fuera de un pulmón o región pulmonar, y/o un broncoscopio.

Se divulga un kit que comprende un primer envase que comprende una primera cantidad de una primera mezcla que comprende un polímero no natural; un segundo envase que comprende una segunda cantidad de una segunda mezcla que comprende un entrecruzador; e instrucciones para su uso en terapia de reducción de volumen pulmonar.

En ciertas formas de realización, se divulga el kit anteriormente mencionado, que comprende además una tercera cantidad de un antiinfeccioso.

En ciertas formas de realización, se divulga el kit anteriormente mencionado, en donde dicho antiinfeccioso es tetraciclina.

En ciertas formas de realización, se divulga el kit anteriormente mencionado, que comprende además una cuarta cantidad de un agente potenciador de contraste.

Indicaciones terapéuticas

Además de ser útil para tratar enfisema (por ejemplo, como se ha descrito anteriormente y en los siguientes ejemplos), las composiciones de hidrogel de la invención se pueden usar en otras aplicaciones terapéuticas.

Se divulga el uso de las composiciones de hidrogel para sellar fístulas broncopleurales. Las fístulas broncopleurales pueden surgir de, por ejemplo, fugas en las vías respiratorias después de cirugía, traumatismo pulmonar o infección invasiva. Las aplicaciones médicas de las composiciones de hidrogel se pueden aplicar al pulmón de un paciente para sellar fugas de vías respiratorias, llenando las vías respiratorias y los alveolos.

Se divulga un método de sellar una fístula broncopleural en un paciente, que comprende la etapa de administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones de hidrogel anteriormente mencionadas, sellando de esta manera la fístula.

- 5 En ciertas formas de realización, el hidrogel se administra usando un broncoscopio. En otras formas de realización, el hidrogel se administra usando un catéter.

10 Se divulga el uso de las composiciones inventivas para lograr pleurodesis. La necesidad para pleurodesis puede surgir de terapia médica resistente, tal como derrames neoplásicos y enfermedades del espacio pleural. Las composiciones inventivas se pueden usar para llenar el espacio pleural y desplazar mediante ello los derrames recurrentes en el espacio pleural. Se divulga un método de alcanzar pleurodesis en un paciente, que comprende la etapa de administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones de hidrogel anteriormente mencionadas. En ciertas formas de realización, el hidrogel se administra usando una jeringa. En ciertas formas de realización, el hidrogel se administra usando un catéter.

15 Se divulga el uso de las composiciones inventivas como un sellador para sellar fugas de aire en un pulmón después de cirugía, por ejemplo. Una forma de realización se refiere a un método de sellar una fuga de aire en un pulmón, que comprende la etapa de administrar a un pulmón de un paciente en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones de hidrogel anteriormente mencionadas, sellando de esta manera la fuga de aire en el pulmón.

20 Se divulga un método de unir un primer tejido a un segundo tejido de un paciente en necesidad de ello que comprende, aplicar a dicho primer tejido o dicho segundo tejido o ambos una cantidad eficaz de las composiciones inventivas, uniendo de esta manera dicho primer tejido a dicho segundo tejido.

25 Se divulga el uso de las composiciones inventivas como un hemostático tópico general. Las composiciones inventivas se pueden usar para controlar la hemorragia de, por ejemplo, un vaso sanguíneo desgarrado. Se divulga un método de alcanzar hemostasia, que comprende la etapa de aplicar a un vaso sanguíneo de un paciente en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones de hidrogel anteriormente mencionadas, alcanzando de esta manera hemostasia.

30 Se divulga el uso de las composiciones de hidrogel para realizar taponamiento de urgencia de vasos que sangran. Los ejemplos de vasos que sangran incluyen, pero no están limitados a, vasos de extremidades internos principales, hemorragia gastrointestinal o hemorragia de órganos internos. Las composiciones inventivas se pueden usar para tratar vasos que sangran después de traumatismo, cirugía o hemorragia gastrointestinal. El hidrogel se puede aplicar para sellar de forma permanente un vaso sangrante. El hidrogel se puede aplicar a una hemorragia gastrointestinal posquirúrgica sellando de esta manera el vaso y previniendo la pérdida de sangre en marcha.

35 Se divulga un método de administrar un taponamiento de urgencia a un vaso sangrante en un paciente, que comprende la etapa de administrar a un vaso sangrante de un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones de hidrogel anteriormente mencionadas, sellando de esta manera el vaso.

40 Se divulga un método de administrar un taponamiento de urgencia a un vaso gastrointestinal en un paciente, que comprende la etapa de administrar a un vaso gastrointestinal de un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones de hidrogel anteriormente mencionadas, sellando de esta manera el vaso.

45 Se divulga un método de administrar un taponamiento de urgencia a un órgano interno en un paciente, que comprende la etapa de administrar a un órgano interno de un paciente en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones de hidrogel anteriormente mencionadas, previniendo de esta manera la hemorragia del órgano.

50 Se divulga el uso de las composiciones de hidrogel para sellar fístulas. Los ejemplos de fístulas incluyen, pero no están limitados a, fístulas que surgen de tumores gastrointestinales y fístulas gastrointestinales posquirúrgicas. Las composiciones de hidrogel se pueden usar para sellar fístulas en el aparato digestivo que surgen de tumores o cirugía y prevenir de esta manera la fuga de fluido en el sitio circundante. Las composiciones inventivas se pueden aplicar para sellar de forma permanente una fístula gastrointestinal. En una forma de realización de la invención se refiere a un método de sellar una fístula en un paciente, que comprende la etapa de administrar al aparato digestivo de un paciente en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones de hidrogel anteriormente mencionadas, sellando de esta manera la fístula.

60 Ejemplificación

La invención que se describe ahora en general, se entenderá más fácilmente mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen solamente para fines de ilustración de ciertos aspectos y formas de realización de la presente invención, y no se pretende que limiten la invención.

Ejemplo uno

Síntesis de alcohol polivinílico funcionalizado con 4-aminobutiraldehído al 2% (ABA-PVA 2%). Se preparó una solución acuosa al 7,5% de alcohol polivinílico (PVA; MW de aproximadamente 100.000) disolviendo 37,5 g de PVA en 462,50 g de agua DI a 90°C. la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente después de que el PVA se hubiera disuelto por completo. A la solución de PVA se añadieron 0,91 ml (4,66 mmol) de 4-aminobutiraldehído dimetil acetal (ABA acetal), seguido por 4,46 g (45,2 mmol) de ácido clorhídrico acuoso al 37%. La solución se agitó durante la noche, y el pH se ajustó a aproximadamente 7 usando hidróxido de sodio 10 M. Se requirieron aproximadamente 6,10 g (45,8 mmol) de solución de hidróxido de sodio para la neutralización. La solución se añadió lentamente a 2 l de isopropanol al 99% con agitación vigorosa. El precipitado sólido se recogió y disolvió en 450 ml de agua DI. La precipitación de isopropanol se repitió dos veces más, y el producto sólido se recogió y liofilizó.

Síntesis de alcohol polivinílico funcionalizado con 4-aminobutiraldehído al 4% (ABA-PVA 4%). Se siguió el mismo procedimiento que para ABA-PVA 2%, excepto que se usaron 1,83 ml (9,32 mmol) de ABA acetal y 4,92 g (49,9 mmol) de HCl acuoso al 37%.

Síntesis de alcohol polivinílico funcionalizado con 4-aminobutiraldehído al 6% (ABA-PVA 6%). Se siguió el mismo procedimiento que para ABA-PVA 2%, excepto que se usaron 2,73 ml (13,98 mmol) de ABA acetal y 5,84 g (59,2 mmol) de HCl acuoso al 37%.

Ejemplo dos

Experimentos in vivo de PVA aminado/GA en oveja. Se usaron los siguientes procedimientos para determinar la eficacia y seguridad de pegamentos de tejido basados en alcohol polivinílico aminado (aPVA) y glutaraldehído (GA) para reducción de volumen pulmonar broncoscópica (RVPB). Se identificaron mezclas aPVA/GA con las propiedades deseables para RVPB mediante una serie de experimentos in vitro (descritos posteriormente). Estas formulaciones se usaron después para realizar RVPB en ovejas.

Procedimientos generales. Se indujo la anestesia con ketamina 2 mg/kg, midazolam 0,3 mg/kg, y propofol 70 mg IV y se mantuvo con infusión continua de propofol. Los animales se intubaron fibroópticamente con un tubo endotraqueal oral de 10 mm y se ventilaron mecánicamente con RR 12, TV 500. Se obtuvo un escáner TAC basal a presión transpulmonar de 25 cmH₂O, medida con un globo esofágico.

El broncoscopio se encajó en una vía respiratoria segmentaria diana. El catéter de administración se pasó a través del canal de trabajo del broncoscopio hasta que la punta fue visible 1-2 cm más allá del final del broncoscopio. Se añadió la solución de GA a la solución de aPVA. Para tratamientos de espuma, se generó espuma empujando el líquido y oxígeno desde una fuente de la pared repetidamente a través de dos jeringas conectadas por una llave de tres vías. Para los tratamientos con gel, se mezclaron el aPVA y GA usando dos jeringas conectadas por una llave de tres vías, pero no se añadió gas. La espuma o gel se sacó en una de las jeringas que estaba unida al extremo proximal del catéter y se inyectó a mano. El catéter se retiró después y se inyectó aire a través del canal de trabajo para empujar la espuma/gel distal. Después de 2-3 minutos, el broncoscopio se retiró de la posición de cuña y el sitio se inspeccionó para evidencia de polimerización apropiada de la espuma/gel. El broncoscopio se encajó después en el siguiente segmento diana donde se repitió el procedimiento. Después de la terminación del último tratamiento, se obtuvo un TAC repetido a presión transpulmonar de 25 cmH₂O. Se interrumpió la anestesia y el animal se extubó y se dejó recuperar.

Todas las ovejas se trataron con 4 días de antibióticos de amplio espectro (Baytril) empezando inmediatamente antes de la RVP. Se realizaron TAC de seguimiento -TAC repetidos en puntos de tiempo seleccionados antes de la eutanasia/necropsia. De 6-85 días después de la RVP, los TAC repetidos se realizaron a presión transpulmonar de 25 cmH₂O. Los animales se sometieron después a eutanasia y necropsia. Los órganos abdominales y torácicos se inspeccionaron. Los pulmones se retiraron en bloque y se insuflaron y los sitios de tratamiento se evaluaron de forma semicuantitativa. Los sitios se disecaron después y se evaluó la evidencia de hemorragia, necrosis, u otra evidencia macroscópica de toxicidad. Se tomaron muestras de tejido de cada sitio de tratamiento del pulmón, así como de sitios controles sin tratar y se conservaron en formalina tamponada al 10% para procesamiento histológico posterior. También se recogieron muestras de corazón, hígado, riñón, y bazo y se procesaron de manera similar.

Se trataron tres ovejas con tres formulaciones que contenían un intervalo de concentraciones de aPVA desde el 2,025 al 2,5% y concentraciones de GA desde el 0,20 al 0,25%. Las ovejas 343 y 385 recibieron tratamientos de espuma en el pulmón derecho y tratamientos de gel en el izquierdo (véase la figura 2, tabla 1 y tabla 2).

Resultados. Todos los animales sobrevivieron a la eutanasia/necropsia planificada. Los escáneres de TAC inmediatamente después de RVP revelaron infiltrados brumosos en los sitios de tratamiento en todos los animales (véase la figura 2, Tabla 3). Muchos de los sitios tratados con espuma también tenían áreas de aspecto lineal más densas. Los sitios tratados con espuma en general eran mayores y estaban distribuidos más periféricamente. Los TAC a una semana revelaron evolución hacia infiltrados más lineales, más densos. La reducción del volumen de 8 a 44,7

ml por sitio tratado se detectó por integración de TAC postratamiento y 32,9 a 63,4 ml en una semana, lo que representa reducción del volumen del 5,3 al 12,7%.

5 No hubo adhesiones pleurales en ningún animal. Los sitios de tratamiento se identificaron fácilmente y se localizaron bien. Los sitios tratados con espuma eran en general mayores que los sitios tratados con gel. El porcentaje de sitios con hemorragia/necrosis varió del 25 al 100%. Para los animales 343 y 385, aunque un mayor porcentaje de sitios de espuma tuvieron evidencia de hemorragia/necrosis, la cantidad real de hemorragia/necrosis en estos sitios era pequeña y poco probable que fuera de significancia clínica.

10 Tanto las mezclas de aPVA/GA de espuma como de gel ensayadas fueron eficaces en producir reducción de volumen pulmonar boncoscópicamente.

Ejemplo tres

15 Síntesis de PVA aminado

Cada uno de los experimentos descritos a continuación se completó de forma independiente con alcohol polivinílico de 150 kDa, 100 kDa, y 50 kDa.

20 *PVA funcionalizado con 4-aminobutiraldehído al 2% (ABA-PVA 2%)*

25 Se preparó una solución acuosa al 7,5% de alcohol polivinílico (PVA) disolviendo 37,5 g de PVA en 462,50 g de agua DI a 90°C. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente después de que el PVA se hubiera disuelto por completo. A la solución de PVA se añadieron 0,91 ml (4,66 mmol) de 4-aminobutiraldehído dimetil acetal (ABA acetal), seguido por 4,46 g (45,2 mmol) de ácido clorhídrico acuoso al 37%. La solución se agitó durante la noche. A continuación, el pH se ajustó a aproximadamente 7 usando hidróxido de sodio 10 M. Se requirieron aproximadamente 6,10 g (45,8 mmol) de solución de hidróxido de sodio para la neutralización. La solución se añadió lentamente a 2 l de isopropanol al 99% con agitación vigorosa. El precipitado sólido se recogió y disolvió en 800 ml de agua DI calentando a 90°C. Cuando todo el PVA está en solución, la muestra se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a una garrafa de 3 l. El volumen de la muestra se aumentó a aproximadamente 2 l usando agua DI adicional. La muestra se purificó por diafiltración a través de una columna de fibra hueca de MW de 10 k, consistente en cinco intercambios de volumen.

ABA-PVA 4%

35 Se siguió el mismo procedimiento que para ABA-PVA 2% excepto que se usaron 1,83 ml (9,32 mmol) de ABA acetal y 4,92 g (49,9 mmol) de HCl acuoso al 37%.

ABA-PVA 6%

40 Se siguió el mismo procedimiento que para ABA-PVA 2% excepto que se usaron 2,73 ml (13,9 mmol) de ABA acetal y 5,37 g (54,5 mmol) de HCl acuoso al 37%.

ABA-PVA 8%

45 Se siguió el mismo procedimiento que para ABA-PVA 2% excepto que se usaron 3,66 ml (18,6 mmol) de ABA acetal y 5,84 g (59,2 mmol) de HCl acuoso al 37%.

ABA-PVA 10%

50 Se siguió el mismo procedimiento que para ABA-PVA 2% excepto que se usaron 4,57 ml (23,3 mmol) de ABA acetal y 6,29 g (63,8 mmol) de HCl acuoso al 37%.

Los contenidos en nitrógeno de los productos de las varias síntesis se determinaron por análisis elemental. Véase la figura 3.

55 Ejemplo cuatro

Entrecruzamiento de PVA aminado con dialdehído glutárico

60 En este ejemplo, el término "tampón" se refiere a solución de fosfato de sodio dibásico 40 mmol que se ha ajustado a pH de 9,2 a 8,0 usando ácido clorhídrico acuoso 1 N.

65 Se usó dialdehído glutárico (GDA), solución acuosa al 50%, para hacer las siguientes soluciones madre: GA al 1% = 0,2 ml de GA + 9,8 ml de tampón; GA al 2% = 0,4 ml de GA + 9,6 ml de tampón; y GA al 3% = 0,6 ml de GA + 9,4 ml de tampón.

Los polímeros ABA-PVA se disolvieron como soluciones acuosas al 5%, después se diluyeron adicionalmente a soluciones al 2% con tampón.

Las soluciones GA y ABA-PVA se combinaron como sigue: 900 µl de solución de polímero + 100 µl de solución de GA. Esta combinación produjo soluciones con las concentraciones tabuladas a continuación.

ABA-PVA [%]	GDA [%]	Tampón [mM]
1,8	0,3	25,4
1,8	0,2	25,4
1,8	0,1	25,4

Tabla 1: Concentraciones de las soluciones

Los experimentos se llevaron a cabo según el siguiente procedimiento: se añadieron 900 µl de solución de polímero y 100 µl de solución de GA a un tubo Eppendorf de 2 ml y se agitó con el vortex durante 5 segundos. El tubo se invirtió hasta que la solución no fluía y representaba un sólido. Se midió el tiempo hasta la solidificación. Las concentraciones de las soluciones dieron los resultados presentados en la figura 4. Los datos para las muestras de ABA-PVA de 150 kDa muestran una tendencia muy marcada.

En este sistema tanto la cantidad de aminación como la concentración de GA influyen en el tiempo requerido para el entrecruzamiento. Todas las muestras en este conjunto mostraron una diferencia significativa en el tiempo requerido hasta el entrecruzamiento entre la muestra de GA al 0,1% y las dos muestras relacionadas en el mismo nivel de aminación. También hay una gran diferencia entre el tiempo de entrecruzamiento de ABA-PVA al 2% y el tiempo requerido para las muestras de ABA-PVA al 4% y 6%, lo que muestra que el tiempo requerido hasta el entrecruzamiento también es una función de la aminación.

Los datos para las muestras de ABA-PVA de 100 kDa muestran la misma tendencia de disminuir el tiempo requerido para entrecruzar el polímero. Véase la figura 5. En este conjunto de experimentos la cantidad de aminación parece ser el factor principal en el tiempo requerido para entrecruzar. La muestra con el porcentaje más bajo de grupos amino no entrecruzó en 10 minutos. En los grupos de ABA-PVA al 4% y 6%, las muestras de GA al 0,1% necesitaron 5,5 minutos y 3,75 minutos, respectivamente, para solidificar. Las muestras de GA al 0,2% y 0,3% necesitaron aproximadamente un minuto para entrecruzar.

Efecto del pH sobre los tiempos de entrecruzamiento

Se prepararon tampones fosfato a 40 mmol usando fosfato de sodio dibásico (SPD) y después se ajustaron a valores de pH entre 6 y 9. La muestra ensayada era un PVA de 150 kDa con ABA al 4% en la materia prima y un contenido en nitrógeno del 0,24%. El polímero de ABA-PVA al 4% se disolvió como una solución acuosa al 5%, después se diluyó adicionalmente a una solución al 2,5% con los varios tampones. Se añadieron 900 µl de solución de polímero y 100 µl de solución de GA a un tubo Eppendorf de 2 ml y se agitó con el vortex durante 5 segundos. El tubo se invirtió hasta que la solución no fluía y representaba un sólido. Se midió el tiempo hasta la solidificación. El pH tuvo un efecto significativo sobre el tiempo que necesitaban las muestras para entrecruzar. Los datos indican que el tiempo requerido para entrecruzar aumenta según disminuye el pH. Véase la figura 6.

La muestra de ABA-PVA de 150 kDa al 4% entrecruzó rápidamente en el intervalo de pH mayor, entre 7 y 9. A una concentración de GA del 0,2%, el entrecruzamiento aún se producía a los 37 segundos a pH 7. Sin embargo, una vez el pH se ajusta a 6,5 necesitaba casi cuatro veces más, 2 minutos 31 segundos, para entrecruzar por completo. A pH 6 una muestra necesitó más de 8 minutos para entrecruzar. Las muestras que correspondían a GA al 0,1% seguían la misma tendencia, aunque a un paso más gradual hasta pH 7. Por debajo de pH 7 las muestras no solidificaron a los 10 minutos.

Ejemplo cinco

Experimentos in vivo – Parte I

Se trataron cuatro animales con el sistema de reducción de volumen pulmonar polimérico (RVPP) en 5-6 sitios en un pulmón. Se evaluaron observaciones clínicas, patología clínica, TAC de tórax y fisiología inmediatamente después del tratamiento y en las semanas 1, 4, 8, y 12. Se analizaron TAC de tórax y fisiología cuantitativamente para evaluar la eficacia. Las observaciones clínicas, patología clínica, y hallazgos por TAC de tórax se usaron para evaluar la seguridad. Los animales se sometieron a eutanasia y necropsia a las 12 semanas. Se prepararon muestras de tejidos para evaluación histológica.

Los materiales de prueba se formularon como dos componentes:

aPVA: una solución al 5% de aPVA (sustitución con amina del 1,25%) en tampón fosfato, pH ~ 6,5 se diluyó en agua estéril a una concentración del 2,2%. Para cada sitio de tratamiento, se sacaron 4,5 ml en una jeringa de 20 ml.

Glutaraldehído (GA): una solución de glutaraldehído al 25% se diluyó en agua estéril a una concentración del 2,5%. Para cada sitio de tratamiento, se sacaron 0,5 ml en una jeringa de 3 ml.

Después de la reconstitución final en el momento de administración, las concentraciones finales fueron aPVA al 2% y GA al 0,25%. Se combinaron cinco ml de esta solución con 15 ml de oxígeno para generar 20 ml de espuma para cada sitio de tratamiento. La espuma entrecruzó en 2-4 minutos en pruebas de laboratorio.

El broncoscopio se dirigió en posición de cuña en un segmento o subsegmento pulmonar predeterminado. Para verificar que el broncoscopio estaba en la posición de cuña apropiada, se aplicó succión y el colapso de la vía respiratoria distal respecto a la punta del alcance se confirmó visualmente.

Se insertó un catéter de luz única (calibre francés 5.5) a través del canal del instrumento del broncoscopio hasta que la punta del catéter fue visible más allá de la punta del broncoscopio. El catéter no se avanzó más de 2 cm más allá del final del broncoscopio. Si se encontró resistencia, el catéter se retiró de 0,5 a 1 cm, asegurando que la punta del catéter se veía más allá de la punta del broncoscopio.

Se preparó la espuma para inyección como sigue:

La solución de glutaraldehído al 2,5% (0,5 ml de volumen) se añadió a la solución de aPVA (4,5 ml de volumen) por inyección a través de una llave de 3 vías en una jeringa de 20 ml.

Se añadieron 15 ml de oxígeno al 100% de una fuente de pared a una segunda jeringa de 20 ml. Se generó espuma empujando el líquido (volumen inicial de 5 ml) y gas (volumen inicial de 15 ml) repetidamente (aproximadamente 20 veces atrás y adelante) a través de las jeringas conectadas por una llave de 3 vías.

La inyección de los reactivos de RVPP y la formación in situ de una espuma estable se realizó como sigue:

La espuma (que contiene aPVA, GA y oxígeno) se sacó en una de las jeringas y después se unió al extremo proximal del catéter y se inyectó a mano durante aproximadamente 30-40 segundos. El catéter se retiró después y se inyectó aire a través de canal de trabajo del broncoscopio para empujar la espuma distal.

Después de 2-3 minutos, el broncoscopio se retiró de la posición de cuña y el sitio se inspeccionó para evidencia de polimerización apropiada de la espuma. La polimerización apropiada se confirmó observando que ni líquido libre ni espuma fluían hacia atrás desde el sitio de administración.

Los TAC inmediatamente después del tratamiento revelaron infiltrados focales en los sitios de tratamiento con evidencia de pérdida de volumen en algunos sitios. Los TAC a 1 semana revelaron infiltrados que parecen más lineales, densos en los sitios de tratamiento con pérdida de volumen obvia y desplazamiento mediastínico acompañante hacia el lado de tratamiento. Los TAC a las 8 y 12 semanas mostraron persistencia de infiltrados en los sitios de tratamiento con alguna disminución en el desplazamiento mediastínico.

La integración del volumen de TAC reveló una reducción de volumen medio pico por sitio tratado de 154,6 ml en la semana 1. En la semana 12, la reducción de volumen por sitio pareció alcanzar una meseta a 75,0 ml por sitio. Los cambios a doce semanas desde el basal en volumen pulmonar D absoluto y volumen pulmonar D normalizado a volumen pulmonar I fueron estadísticamente significativos ($p < 0,008$ y $0,007$, respectivamente).

La RVPP produjo reducción de volumen pulmonar eficaz evaluada por integración de volumen de TAC y fisiología. (Véase la figura 7). Las observaciones clínicas, patología clínica, TAC y patología macroscópica y microscópica no revelaron evidencia de toxicidad pulmonar, renal, cardíaca, hepática, o hematológica.

Experimentos in vivo – Parte II

Se realizaron los mismos experimentos in vivo con los artículos de prueba tamponados con tampón citrato a pH 5,0. El tiempo de polimerización de la espuma fue aproximadamente 9 minutos en pruebas de laboratorio. Esta formulación de RVPP produjo reducción de volumen pulmonar eficaz evaluada por integración de volumen TAC y fisiología. La reducción de volumen media encontrada por integración de volumen TAC fue 158,7 ml/sitio a 1 semana y 65,8 ml/sitio a las 4 semanas. Las observaciones clínicas, patología clínica, TAC, y patología macroscópica y microscópica no revelaron evidencia de toxicidad pulmonar, renal, cardíaca, hepática o hematológica. Las reducciones de volumen pulmonar alcanzadas con este sistema fueron comparables a las de la parte 1.

Experimentos in vivo – Parte III

Se realizaron los mismos experimentos in vivo con los artículos de prueba tamponados con tampón fosfato a pH 6,0. El tiempo de polimerización de la espuma fue aproximadamente 2 minutos en pruebas de laboratorio. Esta formulación de RVPP produjo reducción de volumen pulmonar eficaz evaluada por integración de volumen TAC y fisiología. La reducción de volumen media encontrada por integración de volumen TAC fue 125,6 ml/sitio a 1 semana y 98 ml/sitio

a las 4 semanas. Las observaciones clínicas, patología clínica, TAC, y patología macroscópica y microscópica no revelaron evidencia de toxicidad pulmonar, renal, cardíaca, hepática o hematológica. Las reducciones de volumen pulmonar alcanzadas con este sistema fueron comparables a las de la parte 1.

5 Experimentos in vivo – Parte IV

Se realizaron los mismos experimentos in vivo con los artículos de prueba tamponados con tampón fosfato a pH 6,0 y en lugar de oxígeno se usó aire para formar espuma del líquido. El tiempo de polimerización de la espuma fue aproximadamente 2 minutos en pruebas de laboratorio. Esta formulación de RVPP produjo reducción de volumen pulmonar eficaz evaluada por integración de volumen TAC y fisiología. La reducción de volumen media encontrada por integración de volumen TAC fue 182,3 ml/sitio a 1 semana y 103,6 ml/sitio a las 4 semanas. Las observaciones clínicas, patología clínica, TAC, y patología macroscópica y microscópica no revelaron evidencia de toxicidad pulmonar, renal, cardíaca, hepática o hematológica. Las reducciones de volumen pulmonar alcanzadas con este sistema fueron comparables a las de la parte 1.

15 Experimentos in vitro

Síntesis y purificación de aPVA

20 Un vaso de precipitado de 1 l y una barra agitadora se enjuagaron con WFI y al vaso de precipitado se añadieron 497,27 g de una solución de PVA al 7,5% (MW 85-124 kDa, 87-89% hidrolizado) y 7,43 g de 4-aminobutiraldehído dietil acetal (calidad técnica, mínimo 90%). El vaso se cubrió con papel de aluminio y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora, se añadieron 36,98 g de ácido clorhídrico al 10% al vaso, y la solución se cubrió de nuevo con papel de aluminio y se dejó agitar a temperatura ambiente.

25 Después de aproximadamente 24 horas, se añadió hidróxido de sodio 1 N a la solución hasta que se alcanzó pH neutro, indicado por papel de pH y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta homogeneidad. 1 litro de la solución de PVA aminado ("aPVA") se diafiltró usando una membrana de límite de 10 kDa a través de 9,5 intercambios con WFI. La solución final de aPVA se diluyó al 2,1% con tampón fosfato, pH 6,0. Se determinó que el contenido en amina del aPVA por análisis elemental era el 1,43%.

30 Aumentando o disminuyendo la cantidad de 4-aminobutiraldehído dietil acetal, el contenido en amina del polímero aPVA se pudo controlar entre aproximadamente el 0,75% y el 3%. Se usaron materiales de partida de PVA de mayor (146-186 kDa, MW medio 170 kDa, 87-89% hidrolizado) y menor (31-50 kDa, MW medio 40 kDa, 87-89% hidrolizado) peso molecular para obtener aPVA utilizando las mismas condiciones de reacción.

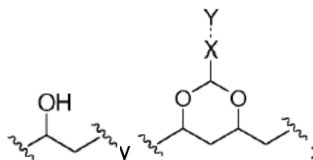
Equivalentes

40 Mientras que varias formas de realización de la presente invención se describen e ilustran en el presente documento, los expertos en la materia concebirán fácilmente una variedad de otros medios y/o estructuras para realizar las funciones y/o obtener los resultados y/o una o más de las ventajas descritas en el presente documento.

45 Más en general, los expertos en la materia apreciarán que todos los parámetros, dimensiones, materiales y configuraciones descritas en el presente documento se pretende que sean ejemplares y los parámetros, dimensiones, materiales y/o configuraciones reales dependerán de la aplicación o aplicaciones específica(s) para la(s) que las enseñanzas de la presente invención se use(n). Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de confirmar usando nada más que experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las formas de realización específicas de la invención descritas en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un hidrogel para uso en reducir el volumen pulmonar en un paciente, en donde dicho hidrogel se prepara a partir de un primer polímero no natural y un primer entrecruzador; dicho primer polímero no natural comprende una pluralidad de primeros grupos nucleofílicos colgantes; dicho primer entrecruzador comprende una pluralidad de primeros grupos electrofílicos colgantes; y dicho primer polímero no natural consiste esencialmente en una pluralidad de subunidades independientemente seleccionadas del grupo que consiste en



en donde independientemente para cada suceso

X es $-(C(R)_2)_n-$, $-(CH_2OCH_2)_nCH_2-$, $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo)- $(CH_2)_n-$, o $-(CH_2)_n$ -(arilo)- $(CH_2)_n-$;

R es H o alquilo de C_{1-10} ;

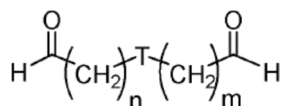
Y es $-NHR'$, $-OH$ o $-SH$;

R' es hidrógeno, NH_2 , alifático, aromático, heterocíclico, cicloalifático o una fracción heterocíclica saturada;

n es 1-20; y

del 60% molar al 99% molar de las subunidades son

2. El hidrogel para uso de la reivindicación 1, en donde el hidrogel se administra usando un broncoscopio.
3. El hidrogel para uso de la reivindicación 1, en donde el hidrogel se administra usando un catéter.
4. El hidrogel para uso de la reivindicación 1, en donde X es $-(C(R)_2)_n-$; y R es H.
5. El hidrogel para uso de la reivindicación 1, en donde Y es NHR' ; y R' es H.
6. El hidrogel para uso de la reivindicación 1, en donde X es $-(C(R)_2)_n-$; R es H; Y es NHR' ; y R' es H.
7. El hidrogel para uso de la reivindicación 1, en donde dichos grupos electrofílicos se seleccionan del grupo que consiste en aziridinas, episulfuros, sulfatos cíclicos, carbonatos, iminas, ésteres, lactonas, epóxidos, ésteres de hidroxisuccinimidilo, haluros, maleimidias, yodoacetamidas, fosfatos, sulfatos, sulfonatos, cetonas y aldehídos.
8. El hidrogel para uso de la reivindicación 1, en donde dicho primer entrecruzador es un polialdehído.
9. El hidrogel para uso de la reivindicación 1, en donde dicho primer entrecruzador es un dialdehído.
10. El hidrogel para uso de la reivindicación 1, en donde dicho primer entrecruzador es glutaraldehído.
11. El hidrogel para uso de la reivindicación 1, en donde dicho primer entrecruzador está representado por la siguiente fórmula:



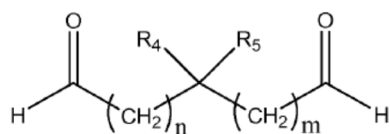
en donde independientemente para cada suceso

n es 0-12;

m es 0-12; y

T es un dirradical de una fracción alifática, cicloalifática, aromática, heterocicloalifática o heterocíclica.

12. El hidrogel para uso de la reivindicación 1, en donde dicho primer entrecruzador está representado por la siguiente fórmula:



- 5 en donde independientemente para cada suceso
 n es 0-12;
 m es 0-12; y
 R₄ y R₅ son cada uno independientemente hidrógeno, fracción alifática, cicloalifática, aromática,
 10 heterocicloalifática o heterocíclica.

Figura 1

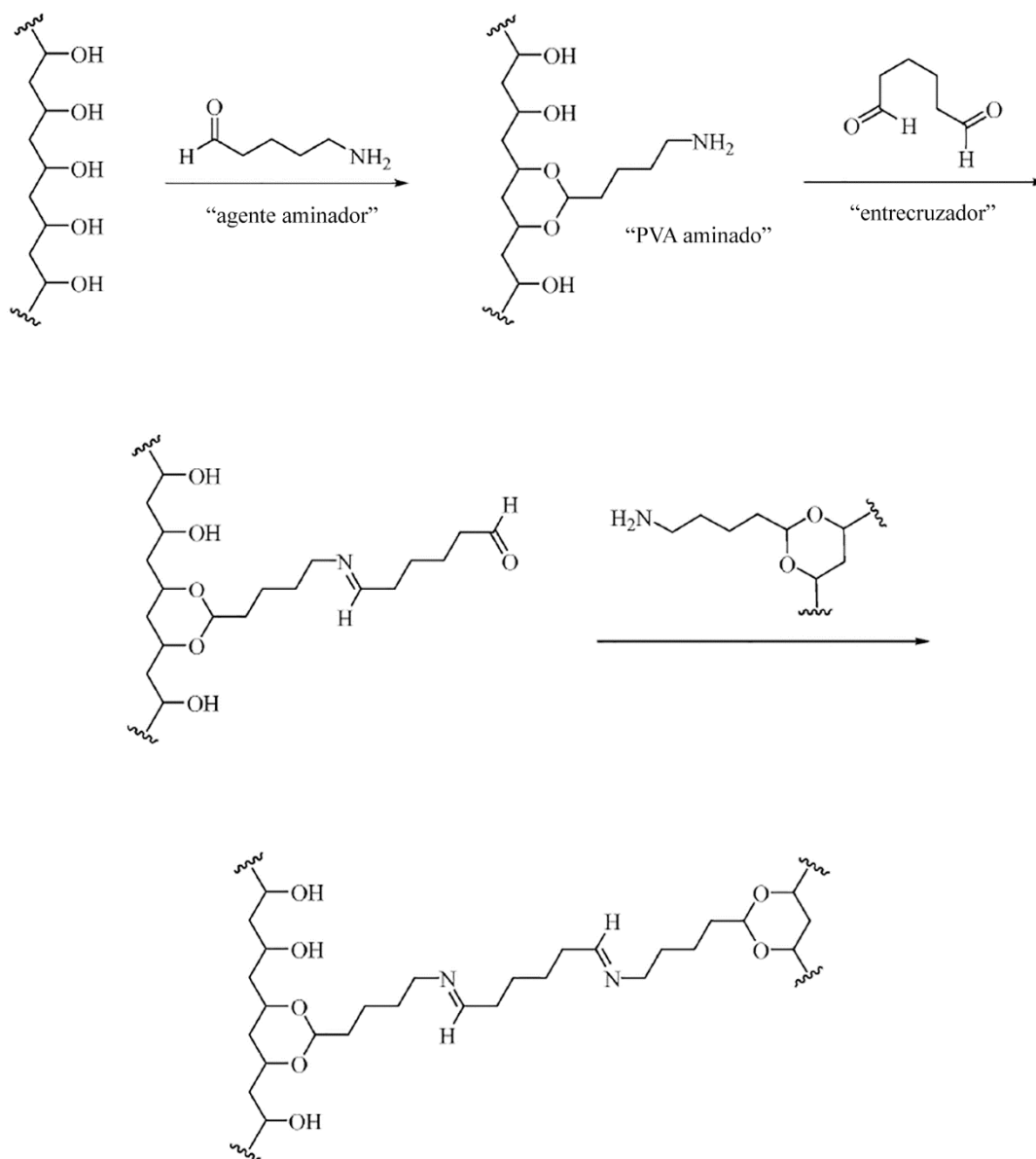


Figura 2

Tabla 1. Artículos de prueba

Artículo de prueba	Fuente	Producto#	Lote#
aPVA amino sustituido 2% molar	Aeris		102-107
GA	Acros	11998-0010	B0507526

Tabla 2. Grupos de tratamiento

Oveja	aPVA (%)	GA (%)	Derecho			Izquierdo			Seguimiento (días)
			sitios	gel	espuma	sitios	gel	espuma	
316	2,5	0,25	4	5	15	4	5	15	8
343	2,025	0,25	4	5	15	4	5	0	7
385	2,025	0,20	3	5	15	3	5	0	6

Tabla 3. Hallazgos de escáneres TAC

Oveja	Cambio en volumen por TAC (ml) por sitio tratado	
	Post	1 sem
316	-8	-63,4
343	-32,5	-32,9
385	-44,7	-58,8

Figura 3

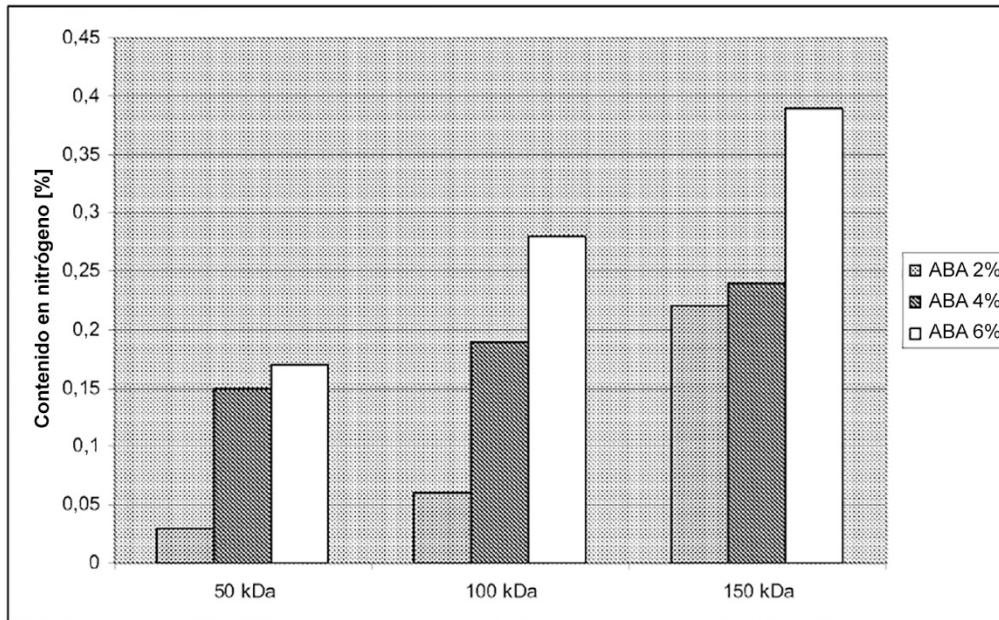


Figura 4

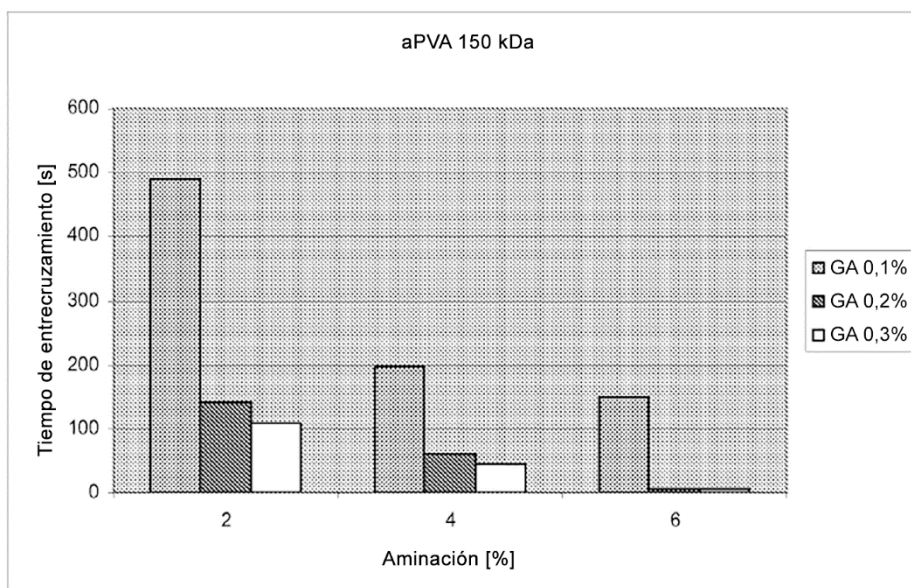


Figura 5

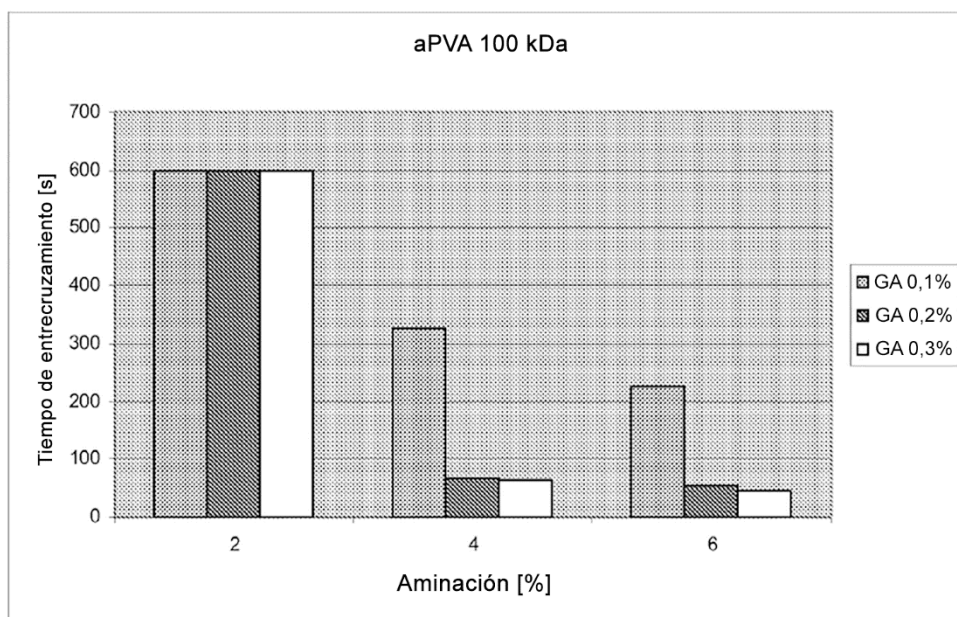


Figura 6

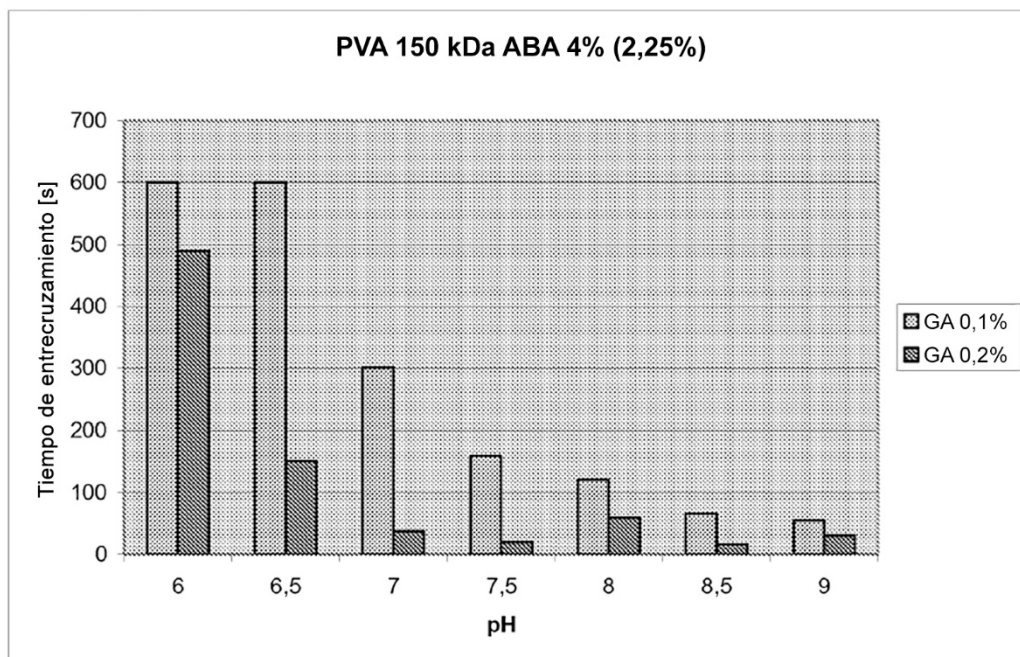


Figura 7

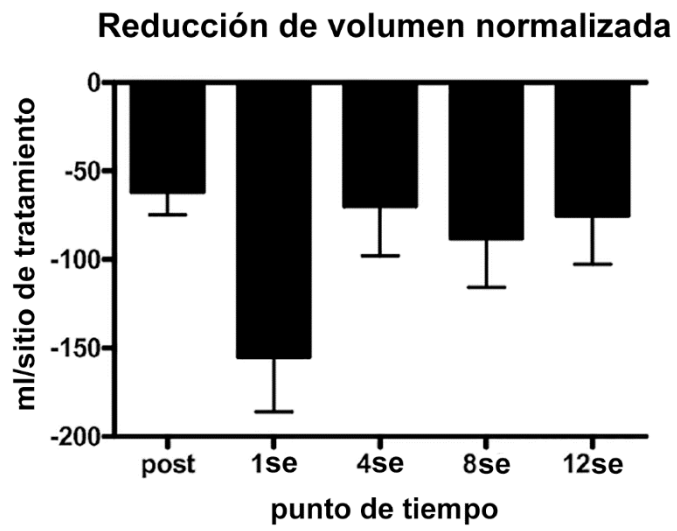


Figura 8

Tabla 5. Tiempos de polimerización para aPVA/Glutaraldehído

aPVA MW	% de aminación	concentración de aPVA	Concentración de glutaraldehído [%]	pH	Tiempo de polimerización [s]
170 kDa	2,1%	2,6%	3,0%	4,75	260
170 kDa	1,0%	1,8%	2,0%	5,25	500
40 kDa	1,9%	2,6%	3,0%	5,25	480
100 kDa	2,2%	2,6%	2,0%	5,0	210
100 kDa	1,6%	1,8%	2,0%	5,50	235
100 kDa	1,0%	1,8%	2,0%	5,50	465
100 kDa	1,4%	2,0%	2,5%	6,0	110
100 kDa	1,5%	2,4%	3,0%	6,25	85
100 kDa	1,2%	1,8%	3,0%	6,25	65