

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 327**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/34** (2006.01)  
**A61L 27/54** (2006.01)  
**A61L 29/08** (2006.01)  
**A61L 29/16** (2006.01)  
**A61L 31/10** (2006.01)  
**A61L 31/16** (2006.01)  
**A61L 17/14** (2006.01)  
**C09D 129/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2013 PCT/US2013/059787**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14043556**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2013 E 13765925 (6)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 2895210**

54 Título: **Emulsiones de copolímero de politetrafluoroetileno**

30 Prioridad:

**13.09.2012 US 201261700842 P**  
**13.03.2013 US 201361780913 P**  
**12.09.2013 US 201314025706**  
**12.09.2013 US 201314025708**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.10.2020**

73 Titular/es:

**W. L. GORE & ASSOCIATES, INC. (100.0%)**  
**555 Paper Mill Road**  
**Newark, DE 19711, US**

72 Inventor/es:

**CLEEK, ROBERT, L.;**  
**CULLY, EDWARD, H.;**  
**DRUMHELLER, PAUL, D. y**  
**HOLLAND, THERESA, A.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 788 327 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**

Emulsiones de copolímero de politetrafluoroetileno

**CAMPO DE LA DIVULGACIÓN**

5 La presente divulgación se refiere a emulsiones poliméricas fluoradas, y más específicamente, a emulsiones de copolímero de tetrafluoroetileno (copolímero de TFE) para aplicaciones médicas.

**ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN**

Se conocen bien en la técnica los copolímeros de politetrafluoroetileno (PTFE). Los copolímeros de PTFE son de gran uso en muchas industrias, pero son particularmente útiles en aplicaciones médicas debido a su inactividad y biocompatibilidad.

10 Aunque son útiles en muchos aspectos, la utilización de copolímeros de PTFE en disolución para aplicaciones médicas plantea dificultades. Los copolímeros de PTFE que son solubles en agua no son útiles para muchas aplicaciones médicas debido a que no son tan inertes o resistentes a la disolución en un entorno acuoso. Por otra parte, los copolímeros de PTFE que son insolubles en agua son frecuentemente muy hidrófobos, que también es problemático. En particular, los disolventes usados para solubilizar estos tipos de copolímeros de tetrafluoroetileno  
15 pueden ser altamente tóxicos o de otro modo perjudiciales para el tejido vivo. Así, el usar dicha disolución *in vivo* puede no ser un escenario ideal.

Además, debido a la naturaleza hidrófoba de los copolímeros de PTFE insolubles, también es difícil mezclar estos copolímeros con un agente terapéutico hidrófilo debido a que los disolventes adecuados para disolver los copolímeros de PTFE no son, en general, adecuados para disolver agentes hidrófilos. Un enfoque para la mezcla de  
20 un agente hidrófilo con copolímero de PTFE es formar un coloide, tal como una emulsión. Para ser útil para una aplicación médica, sin embargo, la emulsión de fármaco debe ser relativamente cinéticamente estable. La naturaleza muy hidrófoba de los fluoropolímeros dificulta la formación de una emulsión estable sin el uso de un tensioactivo o un codisolvente para controlar las inestabilidades químicas y termodinámicas. En realidad, el uso de combinar tensioactivos y fluoropolímero es la forma convencional para formar una emulsión de PTFE. Sin embargo, se sabe  
25 poco sobre cómo hacerlo sin un tensioactivo o un codisolvente, especialmente con codisolventes o tensioactivos que tienen un potencial tóxico.

El documento de patente US 2011/064781 A1 desvela un recubrimiento para un sustrato que comprende los siguientes componentes:

30 un copolímero de tetrafluoroetileno que es poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico-co-vinil[aminobutiraldehído acetal]) (TFE-VOH-AcAm);

una fase de disolvente que comprende un disolvente orgánico miscible con agua; heparina; y una fase acuosa.

Se recubre un dispositivo médico con el producto obtenido por extracción con agua del disolvente.

35 Así, existe una necesidad de ser capaces de formular los copolímeros de polietetrafluoroetileno en disolventes menos perjudiciales y/o ser capaces de mezclar los agentes hidrófilos con estos copolímeros de politetrafluoroetileno. En particular, existe una necesidad de ser capaces de formular los copolímeros de politetrafluoroetileno en disolventes de baja toxicidad, tales como los disolventes clasificados por la FDA como "Disolventes con bajo potencial tóxico (disolventes de Clase III)."

40 Preferentemente, sería deseable ser capaces de formar emulsiones cinéticamente estables con fluoropolímeros sin la adición de otro componente, tal como un tensioactivo, pero sirviendo el propio material de polímero de tensioactivo biocompatible para formulaciones que comprenden agentes hidrófilos.

**SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN**

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los productos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento.

45 En particular, la invención se refiere a los métodos según las reivindicaciones 1 y 3 y a los productos según la reivindicación 12. La presente divulgación se refiere a una clase de copolímeros fluorados, tales como los copolímeros de PTFE, que se pueden disolver en disolventes de baja toxicidad, tales como los disolventes de Clase III, y que permiten la creación de emulsiones estables de agua en disolvente que comprenden los copolímeros fluorados disueltos en un disolvente de baja toxicidad y un agente hidrófilo (por ejemplo, un agente terapéutico) disuelto en un disolvente acuoso, tal como agua o solución salina. Es de particular importancia el hecho de que los  
50 copolímeros fluorados de la presente divulgación puedan formar emulsiones cinéticamente estables en ausencia de un tensioactivo o codisolvente adicional. Además, las emulsiones de copolímero de tetrafluoroetileno (TFE), según la presente divulgación, se pueden mezclar homogéneamente con agentes hidrófilos de forma que la mezcla ocurra a un nivel microscópico (es decir, la fase de agente hidrófilo comprende una escala de menos de aproximadamente

500 nm, como se mide por espectroscopía Raman) y a un nivel molecular (es decir, la fase de agente hidrófilo comprende una escala de aproximadamente el tamaño del tamaño molecular del agente hidrófilo, como se mide por calorimetría diferencial de barrido modulada). Estas emulsiones son útiles, entre otras cosas, para el recubrimiento de dispositivos médicos y tejidos vivos, opcionalmente con agentes terapéuticos, en un modo uniforme y para su uso en el llenado de espacios intersticiales en tejido vivo o la oclusión de una luz o un sistema complejo de luces en un organismo vivo, por ejemplo, terapia embólica líquida.

Un aspecto de la divulgación es que la clase de copolímeros fluorados de la divulgación forma emulsiones cinéticamente estables en ausencia de un tensioactivo o codisolvente adicional para controlar inestabilidades químicas y termodinámicas. En general, los fluoropolímeros se clasifican en una de dos categorías: los que se disuelven en disolventes no acuosos y frecuentemente tóxicos y los que son altamente solubles en agua. Para los fluoropolímeros no solubles en agua, se conoce bien el uso de la combinación de tensioactivos y fluoropolímeros para formar emulsiones. Estas mezclas en forma de emulsiones permiten que se mezclen o agentes hidrófobos o hidrófilos con fluoropolímeros. Sin embargo, no se conocen en la técnica los fluoropolímeros que comprenden propiedades de tipo tensioactivo, es decir, que tienen la capacidad de formar una emulsión cinéticamente estable en presencia de un agente hidrófilo. Es única la capacidad de los copolímeros fluorados de la divulgación para formar emulsiones cinéticamente estables para aplicaciones médicas sin la adición de otro componente, tal como un tensioactivo o codisolvente.

Los copolímeros de TFE que se pueden usar en la presente invención incluyen copolímeros de TFE con monómeros funcionales que comprenden grupos funcionales acetato, alcohol, amina o amida, así como combinaciones de los mismos, tales como poli(tetrafluoroetileno-acetato de vinilo) (TFE-VAc), poli(tetrafluoroetileno-alcohol vinílico) (TFE-VOH) y poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico-co-vinil[aminobutiraldehído acetal]) (TFE-VOH-AcAm). Estas emulsiones son útiles, entre otras cosas, para el recubrimiento de dispositivos médicos y tejido vivo, opcionalmente con agentes terapéuticos, en una manera uniforme y para su uso en el llenado de un espacio vacío o hueco en un tejido vivo o la oclusión de una luz o un sistema complejo de luces en tejido vivo, por ejemplo, terapia embólica líquida.

Otras realizaciones descritas en el presente documento incluyen métodos de preparación y uso de dicha emulsión, junto con dispositivos, sistemas y métodos que utilizan dispositivos adicionales utilizados en la administración o aplicación de la emulsión descrita.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos adjuntos están incluidos para proporcionar un entendimiento adicional de la divulgación, y se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la divulgación, y junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la divulgación.

La Figura 1 representa una imagen de SEM de una realización de emulsión de copolímero de tetrafluoroetileno que comprende un agente terapéutico uniformemente distribuido en su interior.

La Figura 2(a) ilustra una realización de dispositivo de administración que comprende un miembro de barrena.

La Figura 2(b) ilustra una realización de dispositivo de administración que comprende una pluralidad de dispositivos de jeringa.

Las Figuras 3(a) a 3(d) ilustran un dispositivo de envoltura oclusiva que se llena con una emulsión como se describe en el presente documento.

La Figura 3(e) ilustra la Fig. 3(d) *in vivo*.

Las Figuras 4(a) a 4(d) son vistas desde arriba de recipientes de almacenamiento para (a) Suspensión D, (b) Suspensión V, (c) Emulsión D cinéticamente inestable, (d) Emulsión V cinéticamente estable, como se describe en los ejemplos.

Las Figuras 5(a)(i) a 5(d)(i) son vistas laterales de los recipientes de almacenamiento para (a) Suspensión D, (b) Suspensión V, (c) Emulsión D cinéticamente inestable, (d) Emulsión V cinéticamente estable, como se describe en los ejemplos.

Las Figuras 5(a)(ii) a 5(d)(ii) son representaciones esquemáticas del estado físico de las emulsiones en los recipientes de almacenamiento de las Figuras 5(a)(i) a 5(d)(i), respectivamente.

La Figura 6(a) representa la masa de recubrimiento total y carga de fármaco ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) en muestras de película recubiertas con la Suspensión D, Suspensión V, Emulsión D cinéticamente inestable o Emulsión V cinéticamente estable, como se describe en los ejemplos.

La Figura 6(b) representa el porcentaje de dexametasona fosfato sódico (DSP) en muestras de película recubiertas con Suspensión D, Suspensión V, Emulsión D cinéticamente inestable o Emulsión V cinéticamente estable, como se describe en los ejemplos.

Las Figuras 7(a) a 7(e) representan micrografías de SEM de (a) película sin recubrir y película recubierta con (b) Suspensión D, (c) Suspensión V, (d) Emulsión D cinéticamente inestable, (e) Emulsión V cinéticamente estable, como se describe en los ejemplos.

Las Figuras 8(a) y 8(b) representan una pre- y post-embolización de riñón ovino, respectivamente.

5 Las Figuras 9(a) y 9(b) representan un pre- y post-embolización de riñón porcino, respectivamente.

La Figura 10 representa una realización de envoltura oclusiva llena de una emulsión como se describe en el presente documento.

Las Figuras 11(a) a 11(f) ilustran las etapas para sellar una endofuga con una emulsión como se describe en la presente divulgación.

10 La Figura 12 muestra las magnitudes de la inversión de la capacidad calorífica de exceso y las transiciones de fusión no reversibles como se describe en el Ejemplo 24.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES ILUSTRADAS

15 La presente divulgación comprende emulsiones cinéticamente estables de agua en disolvente como se desvelan en la reivindicación 12. Estas emulsiones son útiles para, entre otras cosas, el recubrimiento de dispositivos médicos y células vivas, tejidos u órganos, para el recubrimiento de sustratos con una mezcla de fluoropolímero y agente terapéutico en una forma sustancialmente uniforme, para el llenado de un espacio vacío o hueco rodeado por tejido vivo o la oclusión de una luz en un organismo vivo, por ejemplo, emboloterapia, y para su uso en aplicaciones de aumento de volumen de tejido.

20 La emboloterapia es un procedimiento mínimamente invasivo realizado para tratar una variedad de patologías vasculares que incluyen, pero no se limitan, al tratamiento preoperatorio de tumores hipervascularizados y malformaciones arteriovenosas. La emboloterapia implica el bloqueo intencionado o la embolización de una cavidad, vaso sanguíneo o un sistema de vasos sanguíneos con el objeto de controlar o prevenir la circulación sanguínea a una patología, vascular por ejemplo, tumores hipervascularizados y malformaciones arteriovenosas. Los tumores hipervascularizados tienen números anormalmente grandes de vasos sanguíneos que proporcionan circulación y son o malignos o benignos. Las malformaciones arteriovenosas son conexiones anormales entre arterias y venas cuya presencia puede conducir a accidente cerebrovascular y muerte. Los tumores hipervascularizados y las malformaciones arteriovenosas pueden ocurrir en muchas áreas del cuerpo. Además, la embolización se puede usar para tratar fístulas, endofugas, aneurismas (llenando o taponando el saco aneurismático) y embolizar un vaso para controlar el sangrado debido a lesiones (por ejemplo, sangrado de órgano, sangrado gastrointestinal, sangrado vascular, así como sangrado asociados a una aneurisma), para el cierre de abscesos y para oclusión total crónica. Los agentes embólicos se administran, en general, a un área designada del cuerpo a través de un dispositivo de catéter. Los agentes embólicos pueden ser implantes permanentes, implantes biodegradables o implantes temporales retirados por un segundo procedimiento. Los agentes embólicos se pueden administrar en una forma sólida (tal como un balón en un catéter o bobinas metálicas) o como una forma líquida que endurece *in vivo* en una segunda forma que puede ser un sólido, un gel o un estado intermedio. En el caso de embólicos líquidos basados en polímero, tras la inyección de la disolución embólica a un sitio de tratamiento, durante el proceso de endurecimiento, la "fase líquida", es decir, el disolvente, del embólico difunde lejos del sitio, dejando atrás un polímero precipitado que obstruye la circulación sanguínea a la patología.

40 Normalmente, las composiciones embólicas líquidas basadas en polímero que comprenden un polímero insoluble en agua disuelto en un disolvente, tal como lipiodol, se administran a un sitio diana usando jeringa o técnicas de catéter. Tras el contacto con la sangre u otros líquidos corporales, en un proceso denominado en el presente documento endurecimiento, se disipa el disolvente y el polímero insoluble en agua precipita en el sitio, experimentando una transición desde un estado líquido hasta un estado sólido o un estado de gel o un estado intermedio, como una masa congelada o como múltiples partículas discretas, embolizando así el sitio.

45 Existen en la técnica ejemplos de dichas composiciones embólicas líquidas basadas en polímero. Estas composiciones conocidas incluyen poli(etileno-alcohol vinílico) disuelto en sulfóxido de dimetilo (DMSO), poli(metacrilato de hidroxietilo) disuelto en etanol (EtOH), cianoacrilato disuelto en lipiodol y poli(lactida-glicolida) disuelta en N-metilpirrolidona (NMP). DMSO, EtOH, lipiodol y NMP tienen toxicidades bien conocidas y efectos secundarios tales como vasoespasmo, esclerosis, intoxicación y dolor. Así, su uso debe ser cuidadosamente monitorizado cuando se inyectan en un vaso sanguíneo, un órgano u otro sitio diana. Además, estos disolventes liberan vapores nocivos que pueden provocar una gran molestia para el paciente y el personal quirúrgico y médico. DMSO y NMP también pueden disolver y dañar materiales comunes de catéter e intervencionistas, así que estos disolventes requieren catéteres especiales y/o caros y otro equipo quirúrgico.

55 Así, una realización de la divulgación se refiere a emulsiones que comprenden como se define en la reivindicación 12, en las que los disolventes no acuosos que son de baja toxicidad para el tejido vivo y que permiten la formación de emulsiones de agua en disolvente cinéticamente estables. Además, dichas emulsiones de agua en disolvente no requieren catéteres especializados debido a que las emulsiones descritas no dañan o solo dañan

inconsecuentemente los catéteres comúnmente usados. La presente divulgación también comprende emulsiones de agua en disolvente cinéticamente estables según la reivindicación 12 que comprenden un agente hidrófilo (agente soluble en agua) disuelto en agua.

5 Como muestran los ejemplos más adelante, los polímeros fluorados, tales como poli(tetrafluoroetileno-acetato de vinilo) (TFE-VAc) y poli(tetrafluoroetileno-alcohol vinílico) (TFE-VOH), pueden ser solubles en disolventes y codisolventes con toxicidad, efectos secundarios y volatilidad reducida, y que no dañan los catéteres comúnmente usados. Estos disolventes y codisolventes incluyen DMSO.

10 TFE-VOH y TFE-VAc con un contenido en moles de TFE de tan solo 15,5 % son insolubles en agua. Cuando se disuelven en DMSO acuoso a 40 % (p/p) de agua, estos copolímeros fluorados de TFE precipitan tras el contacto con la sangre o solución salina y endurecen formando masas embólicas sólidas o de tipo gel, como una masa congelada o como múltiples partículas discretas.

15 A diferencia, el copolímeros de alcohol vinílico preparado a partir del análogo de hidrocarburo a TFE, concretamente poli(etileno-alcohol vinílico) (EVOH), en un contenido molar de etileno de tan solo 15,5 % es soluble en agua. Cuando se disuelve en disolventes orgánicos, estos copolímeros que contienen bajo etileno no precipitarán tras el contacto con la sangre o solución salina y no endurecerán formando una masa embólica. Además, la técnica enseña que dichos compuestos de EVOH son solubles en disolventes tales como alquilenglicol solo a temperaturas significativamente superiores a la temperatura fisiológica.

20 Es sorprendente e inesperado el hecho de que TFE-VAc y TFE-VOH tengan comportamientos de disolvente como se ha descrito anteriormente, especialmente cuando se comparan con copolímeros similares en la técnica, tales como EVOH o tales como poli(etileno-acetato de vinilo). Por consiguiente, puesto que TFE-VAc y TFE-VOH se pueden disolver en alto contenido de agua, se reducen enormemente los sistemas de codisolventes, los retos asociados a la toxicidad/efectos secundarios del disolvente, la volatilidad de vapores del disolvente y la incompatibilidad del disolvente con catéteres. Además, estos sistemas tienen viscosidades que permiten la administración por aguja, catéter y microcatéter. Así, debido a su baja viscosidad y baja toxicidad, estas composiciones embólicas de TFE-VAc y TFE-VOH se pueden administrar a sitios diana anatómicos con menos complicaciones que las actuales terapias embólicas. Estos materiales también tienen aplicaciones de amplio espectro como agentes de recubrimiento médico o aumento de volumen de tejido y/o agentes de oclusión, solos o en combinación con diversas envolturas oclusivas de cualquier forma deseada.

30 Otra realización de la divulgación comprende una emulsión de agua en disolvente cinéticamente estable de dicho copolímero fluorado disuelto en el disolvente no acuoso y un agente hidrófilo, tal como un fármaco, disuelto en agua. Estas composiciones se pueden usar en terapia embólica mientras que también suministran, por ejemplo, un fármaco hidrófilo y/o un agente de contraste.

35 La presente divulgación también comprende dichas emulsiones de agua en disolvente cinéticamente estables de dicho copolímero fluorado disuelto en el disolvente no acuoso y un fármaco hidrófobo complejoado con un complejo de inclusión y disuelto en agua para crear un recubrimiento sustancialmente uniforme sobre sustratos, que incluyen dispositivos médicos y tejido vivo, o una masa polimérica. Alternativamente o además de esto, un fármaco se puede disolver en dicho disolvente no acuoso o conjugado con el copolímero, y en cualquier caso, entonces se emulsiona según la presente divulgación.

40 Se recubren comúnmente sustratos, tales como dispositivos médicos o un tejido, con una matriz de fármaco-polímero disolviendo un agente, tal como un fármaco, y el polímero en un disolvente y aplicando esta disolución al sustrato. Sin embargo, los agentes hidrófilos (tales como proteínas, péptidos, agentes de contraste, fármacos hidrófilos, sales farmacéuticas y derivados de esteroide, y/u otros agentes descritos más adelante) son frecuentemente solubles solo en agua, mientras que muchos polímeros biocompatibles son solubles solo en disolventes orgánicos. Para evitar este problema de solubilidad, el agente hidrófilo se puede suspender en una disolución no acuosa de polímero. La suspensión resultante se puede aplicar entonces a un sustrato. Sin embargo, el agente hidrófilo puede precipitar fácilmente en estas suspensiones, obstruyendo así las boquillas de pulverización del equipo de recubrimiento, o sedimentando así de baños de inmersión, disminuyendo así la eficiencia del recubrimiento y dando como resultado la mala uniformidad del recubrimiento (como se muestra en los Ejemplos 2 y 3). Además, se puede comprometer la potencia de los agentes hidrófilos por suspensión en disolventes orgánicos puros.

45 Varios métodos en la técnica intentan evitar estos problemas. Estos métodos incluyen usar dos aplicadores separados para aplicar por separado el polímero y el fármaco al sustrato. En este caso, se usan al menos dos boquillas de pulverización para recubrir un sustrato. Una boquilla pulveriza una disolución orgánica del polímero y la otra boquilla pulveriza una disolución acuosa del agente hidrófilo (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. 5.980.097). Un método alternativo implica crear una suspensión del fármaco hidrófilo en la fase de polímero orgánico y agitar la suspensión para mantenerla "bien mezclada". Los métodos anteriormente mencionados requieren equipo caro, son poco fiables (por ejemplo, se pueden obstruir las boquillas de pulverización o sedimentar los baños de inmersión) y/o requieren mucho tiempo. Además, la distribución del agente hidrófilo no es uniforme y todavía se puede comprometer la potencia del agente hidrófilo.

Los copolímeros fluorados son particularmente útiles en estos recubrimientos médicos debido a su biocompatibilidad, durabilidad e inactividad. Dichos copolímeros fluorados con estas propiedades químicas y físicas preferidas son frecuentemente insolubles en agua. Así, no se puede usar un disolvente común para solubilizar tanto un fármaco hidrófilo como el fluoropolímero hidrófobo.

- 5 Serían de gran utilidad composiciones que comprendieran una emulsión de un copolímero fluorado hidrófobo y un agente hidrófilo, que es cinéticamente estable, que protege el agente contra el daño de la exposición al disolvente y que puede ser convenientemente aplicado a un sustrato, particularmente si el disolvente es biocompatible y seguro para su uso en seres humanos. Como se ha establecido anteriormente, las novedosas emulsiones de agua en disolvente cinéticamente estables que comprenden un copolímero fluorado de TFE disuelto en el disolvente no acuoso y un agente hidrófilo disuelto en agua aliviarán el problema de la distribución no homogénea de dicho agente hidrófilo y/o la obstrucción de las boquillas de pulverización y/o la sedimentación de baños de inmersión y/o la necesidad de tener equipo especial para recubrir uniformemente un sustrato. También se pueden realizar ventajas con las novedosas emulsiones de agua en disolvente cinéticamente estables que comprenden un copolímero fluorado de TFE disuelto en el disolvente no acuoso y un agente terapéutico disuelto en dicho disolvente no acuoso.
- 10
- 15 Como se define en el presente documento, "disolvente" es un disolvente orgánico que es capaz de disolver el copolímero de fluoropolímero sin la adición de ningún otro agente; los disolventes usados en la presente invención se enumeran en las reivindicaciones 1, 3 y 12; el disolvente es miscible con agua, y preferentemente, presenta baja toxicidad. Como se define en el presente documento, los "disolventes de baja toxicidad" incluyen los "disolventes de la Clase III" como se definen por la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos de los EE. UU (FDA) o la Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH) tales como acetona y sulfóxido de dimetilo y disolventes "generalmente reconocidos como seguros" (GRAS) como se define por la FDA tales como propilenglicol (véase Guidance for Industry: Q3C: Tables and List", FDA Guidance, Rev 1, Noviembre de 2003 y "ICH Guideline: Harmonization of Residual Solvents in Pharmaceuticals", LS Wigman, Pharm Tech, p 102-108, Oct 1996). La Tabla 1 (adoptada del documento de orientación de la FDA "Class III Solvents") comprende una lista de disolventes de Clase III.
- 20
- 25

Tabla 1: Disolventes de Clase III de la FDA

Ácido acético	Acetato de isopropilo
Acetona	Acetato de metilo
1-Butanol	3-Metil-1-butanol
2-Butanol	Metiletilcetona
Acetato de butilo	Metilisobutilcetona
Sulfóxido de dimetilo	2-Metil-1-propanol
Etanol	1-Pentanol
Acetato de etilo	1-Propanol
Formiato de etilo	2-Propanol
Ácido fórmico	Acetato de propilo
Acetato de isobutilo	Acetato de metilo

- 30 Como se usa en el presente documento, un "sustrato" es cualquier superficie que se pueda recubrir o empapar de una realización de emulsión de la presente invención e incluye las superficies de dispositivos médicos, películas, membranas y otros objetos que tienen una superficie. Un sustrato también puede incluir una superficie viva, tal como la íntima o adventicia de un vaso; el revestimiento interno o externo de un órgano tal como el esófago, estómago, hígado, intestino, etc.; una vértebra; un seno; un surco; un tejido tal como un tejido dérmico, tejido muscular, tejido pericárdico o cualquier otro tejido u órgano biológico.

- 35 Como se usa en el presente documento, un "coloide" es una sustancia microscópica o nanoscópicamente dispersada uniformemente en otra sustancia. Como se usa en el presente documento, una "emulsión" es una suspensión de un primer líquido en un segundo líquido. Como se define, el primer líquido sería discontinuo y el segundo líquido sería continuo. Dicho de otra forma, el primer líquido comprendería micelas discretas o microfases o nanofases suspendidas en el segundo líquido. El tamaño de la nanofase puede ser tan pequeño como el orden de la escala de tamaño molecular de la sustancia. Una emulsión de agua en disolvente comprende agua como primer

líquido y un disolvente como segundo líquido. Según la presente divulgación, cada líquido puede contener uno o más compuestos que son solubles en un líquido pero no en el otro.

5 Como se usa en el presente documento, "punto de opacidad" significa el punto al que una emulsión se vuelve opaca durante la adición gota a gota de agua. Se determina que esta cantidad de agua es el contenido máximo de agua que puede tolerar la emulsión de copolímero cinéticamente estable sin inestabilidad cinética, y se llama el punto de opacidad. Esta definición se demuestra en el Ejemplo 11 y está contenida dentro del ejemplo.

10 Como se usa en el presente documento, "cinéticamente estable" es un grado de estabilidad en donde un componente de una emulsión sigue suspendido (es decir, la precipitación, floculación, sedimentación, separación o coalescencia de un componente no es visiblemente detectable a simple vista) durante al menos un minuto, al menos 5 minutos, al menos 30 minutos, al menos 60 minutos, al menos un mes, al menos 4 meses o al menos un año. Alternativamente, como se usa en el presente documento, "cinéticamente estable" es un grado de estabilidad en donde el componente dispersado de una emulsión sigue suficientemente suspendido para recubrir uniformemente un sustrato sin un tercer agente emulsionante tal como un tensioactivo, disolvente, codisolvente o similares y sin la necesidad de remover continuamente o agitación o complejos sistemas de mezcla. Como se usa en el presente documento, una "emulsión inestable" es una emulsión que no es cinéticamente estable.

15 Como se usa en el presente documento, un "recubrimiento uniforme" significa que los componentes que constituyen el recubrimiento tienen una distribución sustancialmente uniforme. La FIG. 1 representa un recubrimiento uniforme de una emulsión como se describe en el presente documento.

20 Como se usa en el presente documento, "miscible con agua" significa la propiedad de dicho disolvente para mezclarse en todas las proporciones con agua, para formar una disolución homogénea.

25 Como se usa en el presente documento, "agente soluble en agua" o agente hidrófilo significa un agente que se disuelve en agua y puede incluir un agente terapéutico hidrófilo, proteína, péptido, agente de contraste, producto farmacéutico o fármaco, o un agente de inclusión (por ejemplo, ciclodextrina) complejado con un agente terapéutico hidrófobo, agente de contraste, producto farmacéutico o fármaco (por ejemplo, paclitaxel o dexametasona). Un agente de inclusión, como se usa en el presente documento, es una sustancia anfífila que comprende tanto restos hidrófilos como hidrófobos y es capaz de secuestrar o proteger un agente hidrófobo de un entorno hidrófilo (acuoso). Un agente hidrófobo significa un agente que no es un agente soluble en agua y puede incluir un agente terapéutico hidrófobo, proteína, péptido, agente de contraste, producto farmacéutico o fármaco, o un agente de inclusión.

30 Como se usa en el presente documento, "evaporación" significa la retirada pasiva o activa de una primera sustancia, tal como un disolvente o mezcla de disolventes, de una segunda sustancia, tal como una segunda mezcla de disolventes, un sólido u otra sustancia. La evaporación puede comprender el secado con aire, secado por evaporación rápida, liofilización o cualquier otra técnica que permita la evaporación de un disolvente. Dichas técnicas dan como resultado la formación de un recubrimiento seco.

35 Como se usa en el presente documento, "dispositivo médico" incluye injerto vascular, prótesis endovascular, injerto de prótesis endovascular, globos médicos (por ejemplo, globo de angioplastia), filtro embólico, catéter, válvula del corazón, montura de válvula del corazón o pre-prótesis endovascular, oclisor, sensor, marcador, dispositivo de cierre, filtro, dispositivo de protección embólica, anclaje, una derivación implantable de electroestimulación cardíaca, derivación de neuroestimulación y cubiertas gastrointestinales.

40 Como se usa en el presente documento, un "agente terapéutico" (también denominado "agente beneficioso", o "fármaco") se refiere a cualquier sustancia que ayuda en cualquier procedimiento, por ejemplo, procedimientos de diagnóstico, quirúrgicos, intervencionistas o terapéuticos, o que ayuda a proporcionar un efecto de diagnóstico, quirúrgico, intervencionista, terapéutico y/o curativo. Un agente terapéutico puede ser hidrófilo, hidrófobo o anfífilo.

45 Más específicamente, los "agentes terapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, agentes de contraste tales como iohexol, iopamidol, iopromida, nanopartículas de oro o similares; proteínas y péptidos tales como anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la proliferación celular de músculo liso, anticuerpos inhibidores, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento e inhibidores de timidina cinasas; anticoagulantes tales como D-Phe-Pro-Arg, clorometilcetona, un compuesto que contiene el péptido RGD, heparina, hirudina, compuestos antitrombina, antagonistas de receptores de plaquetas, anticuerpos anti-trombina, anticuerpos anti-receptores de plaquetas, inhibidores de la prostaglandina, inhibidores de plaquetas, péptidos anti-plaquetas, factores de crecimiento, tales como promotores del crecimiento celular vascular tales como factores de crecimiento, activadores transcripcionales, promotores traduccionales; inhibidores del crecimiento celular vascular tales como inhibidores de factores de crecimiento, antagonistas de receptores de factores de crecimiento, represores transcripcionales, represores traduccionales, inhibidores de la replicación, moléculas bifuncionales que consisten en un factor de crecimiento y una citotoxina, moléculas bifuncionales que consiste en un anticuerpo y una citotoxina; proteína cinasa e inhibidores de tirosina cinasas (por ejemplo, tirfostinas, genisteína, quinoxalinas), análogos de prostaciclina, agentes hipocolesterolemiantes, estatinas, angiopoyetinas, agentes que interfieren con los mecanismos vasoactivos endógenos, inhibidores del reclutamiento de leucocitos tales como anticuerpos monoclonales, citocinas, hormonas tales como la sal de sodio de  $\beta$ -estradiol 3-( $\beta$ -D-glucurónido), sal de sodio de 3-sulfato de  $\beta$ -estradiol, sal de sodio de

β-estradiol 17-(β-D-glucurónido), sal de sodio de 3-sulfato de estrona, sal de potasio de 3-sulfato de estrona, acetato de estradiol, cipionato de estradiol; anestésicos tales como sal de lidocaína y ketamina; analgésicos tales como ácido acetilsalicílico, ácido α-metil-4-(isobutil)fenilacético, sal de sodio de diclofenaco, beta-hidroxiácidos, ácido salicílico, salicilato de sodio, naproxeno sódico, antibióticos; agentes antiinflamatorios tales como dexametasona, dexametasona fosfato sódico, acetato sódico de dexametasona, estradiol, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina y mesalamina, sirolimus y everolimus (y análogos relacionados) y combinación de los mismos; y también incluyen células, células de mamífero, eucariotas, procariotas, células somáticas, células germinativas, eritrocitos, plaquetas, virus, priones, ADN, ARN, vectores, fracciones celulares, mitocondrias y similares; agentes antineoplásicos/antiproliferativos/antimitóticos tales como paclitaxel, dicumarol y análogos de los mismos, rapamicina y análogos de los mismos, beta-lapacona y análogos de la misma, 5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatina, angiostatina, angiopeptina y combinaciones de las mismas; agentes anestésicos tales como aspirina, lidocaína, bupivacaína y ropivacaína, inhibidores de la prostaglandina, inhibidores de plaquetas, agentes citotóxicos tales como docetaxel, doxorubicina, paclitaxel y fluorouracilo y análogos de los mismos, agentes citostáticos, afectores de la proliferación celular, agentes vasodilatadores, cilostazol, carvedilol, antibióticos, agente esclerosante tal como etanol y combinaciones de los mismos.

Las clases de copolímeros fluorados que se pueden disolver en los disolventes no acuosos no tóxicos y que pueden formar emulsiones estables de agua en disolvente incluyen copolímeros de PTFE que comprenden al menos aproximadamente 77 % en moles de grupos orgánicos funcionales que comprenden acetato, alcohol, amina o amida, o combinaciones de los mismos, y al menos aproximadamente 15 % en moles de TFE. En otra realización, la emulsión estable de agua en disolvente comprende el disolvente orgánico miscible con agua y puede tolerar al menos aproximadamente 50 %, aproximadamente 47 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 27 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 22 %, o un intervalo másico de los mismos, de agua. Además, la emulsión de agua en disolvente puede comprender hasta 1 %, hasta 5 %, hasta 10 %, o cualquier otro porcentaje en peso de dichos copolímeros fluorados que sea adecuado basándose en el copolímero particular seleccionado, y puede comprender además hasta 0,1 %, hasta 0,5 %, hasta 1 %, hasta 5 %, hasta 10 %, hasta 15 %, hasta 25 %, hasta 35 %, hasta 45 %, o cualquier otro porcentaje en peso de dichos copolímeros fluorados que sea adecuado, dependiente del agente soluble en agua particular seleccionado.

Se describen a continuación métodos de preparación de los copolímeros fluorados de la divulgación y se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Modena et al., "Vinyl Acetate and Vinyl Alcohol Copolymers with Tetrafluoroethylene", European Polymer Journal, 1967, v. 3, pp. 5-12). Los copolímeros fluorados de la divulgación pueden tener las características enumeradas en la Tabla 2.

TABLA 2 Relaciones de monómero

Polímeros fluorados	Fórmula general	Intervalo de relación de n	Intervalo de relación de m
TFE-VOH	[TFE] <sub>n</sub> -[VOH] <sub>m</sub>	15,5 - 23,5	76,5 - 84,5
TFE-VAc	[TFE] <sub>n</sub> -[VAc] <sub>m</sub>	15,5 - 23,5	76,5 - 84,5
TFE-Amina	[TFE] <sub>n</sub> -[Amina] <sub>m</sub>	15,5 - 23,5	76,5 - 84,5
TFE-Amida	[TFE] <sub>n</sub> -[Amida] <sub>m</sub>	15,5 - 23,5	76,5 - 84,5

Como se demuestra en los ejemplos de más adelante, las emulsiones de la divulgación se pueden usar para recubrir uniformemente dispositivos médicos con el agente hidrófilo modelo dexametasona fosfato sódico (DSP). En esta realización, se puede formar una emulsión cinéticamente estable combinando una disolución de TFE-VAc/acetona y DSP/disolución acuosa. La emulsión cinéticamente estable resultante se usó para recubrir por pulverización un sustrato de película. Tras la evaporación del disolvente de la acetona y el agua, este método produjo un recubrimiento uniforme con alta carga de fármaco (69 % de DSP en masa). En realidad, la composición final de recubrimiento (69 % de fármaco, 31 % de polímero en masa) se aproxima a la relación entre fármaco inicial (73 %) y sólidos totales (en masa), que indica la uniformidad de este método de recubrimiento.

Una realización de la divulgación comprende una emulsión de agua en disolvente según la reivindicación 12 y que comprende un copolímero fluorado disuelto en el disolvente orgánico miscible con agua; y un agente soluble en agua disuelto en agua, en donde la emulsión es cinéticamente estable. Otra realización de la divulgación comprende una emulsión de agua en disolvente según la reivindicación 12 y que comprende un copolímero fluorado disuelto en el disolvente orgánico miscible con agua; y un agente soluble en agua disuelto en agua, en donde el punto de opacidad para el sistema es mayor que 5 % de agua e inferior a 60 % en peso. En diversas realizaciones, dicho copolímero comprende tetrafluoroetileno. Además, el segundo monómero de dicho copolímero puede comprender un grupo funcional orgánico seleccionado del grupo que consiste en grupos funcionales acetato, alcohol, amina y amida, y combinaciones de los mismos. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VAc. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VOH. En diversas realizaciones, dicho agente soluble en agua es un agente terapéutico,

5 producto farmacéutico o fármaco. En otra realización, dicho agente soluble en agua es un agente de contraste. En otra realización, dicho agente terapéutico es hidrófobo. En otra realización, dicho agente soluble en agua es un complejo de inclusión que consiste en un agente de complejación hidrófilo y un agente terapéutico hidrófobo, producto farmacéutico o fármaco. En otra realización, el complejo de inclusión consiste en una molécula de  
 10 ciclodextrina y un agente terapéutico hidrófobo. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se aplica sobre un sustrato usando un único aplicador. En otra realización, el aplicador es una única boquilla de pulverización. En otra realización, dicho sustrato se selecciona del grupo que consiste en un dispositivo médico, un órgano vivo y un tejido vivo. En otra realización, dicho sustrato es un dispositivo médico. En otra realización, dicho dispositivo  
 15 médico se selecciona del grupo que consiste en un injerto vascular, prótesis endovascular, injerto de prótesis endovascular, parche vascular, parche de tejido blando, válvula del corazón, globo de angioplastia, filtro embólico, catéter, sutura y una derivación implantable de electroestimulación cardíaca. En otra realización, dicha emulsión sigue siendo cinéticamente estable, no requiriendo ni mezcla ni agitación durante la aplicación sobre dicho sustrato. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se aplica a un sustrato y se retiran el disolvente orgánico miscible con agua y el agua (mediante evaporación o secado), dejando un recubrimiento seco que comprende el copolímero fluorado y un agente terapéutico sobre el sustrato. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se aplica a un sustrato y se retira el disolvente orgánico miscible con agua (mediante extracción o lixiviación) para endurecer la emulsión, dejando un recubrimiento hidratado que comprende el copolímero fluorado y un agente terapéutico sobre el sustrato. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se aplica a un sustrato, se retiran el disolvente orgánico miscible con agua y el agua (mediante evaporación o secado), dejando un recubrimiento seco que comprende el copolímero fluorado y un agente terapéutico uniformemente distribuido sobre dicho sustrato. Dicho disolvente orgánico miscible con agua se selecciona del grupo mostrado en la Tabla 1.

Otra realización de la divulgación comprende un recubrimiento para un sustrato, por ejemplo, un dispositivo médico o un tejido, que comprende un copolímero fluorado, una fase de disolvente que comprende el disolvente orgánico miscible con agua, un agente soluble en agua y una fase acuosa; en donde cuando dichos componentes se  
 25 mezclan, forman una emulsión que es cinéticamente estable. En otra realización, dicho recubrimiento para un dispositivo médico comprende un copolímero fluorado, una fase de disolvente que comprende el disolvente orgánico miscible con agua, un agente terapéutico y una fase acuosa; en donde cuando dichos componentes se mezclan, forman una emulsión que es cinéticamente estable. En diversas realizaciones, dicho copolímero comprende tetrafluoroetileno. Además, el segundo monómero puede comprender grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en acetato, alcohol, amina y amida, y combinaciones de los mismos. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VAc. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VOH. En otra realización, dicho agente soluble en agua es un agente terapéutico, producto farmacéutico o fármaco. En otra realización, dicha emulsión es capaz de ser aplicada sobre un sustrato médico usando un único aplicador. En otra realización, dicha emulsión es capaz de ser aplicada sobre un dispositivo médico usando un único aplicador. En otra realización, dicho  
 35 único aplicador es una única boquilla de pulverización (u otro sistema de aplicador tal como una aguja, catéter, jeringa, punta dispensadora, pipeta, etc.). En otra realización, dicha emulsión sigue siendo cinéticamente estable, no requiriendo ni mezcla ni agitación durante la aplicación sobre dicho sustrato. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se aplica a un sustrato, y se retiran el disolvente orgánico miscible con agua y el agua (mediante evaporación o secado) dejando un recubrimiento seco que comprende el copolímero fluorado y un agente soluble en agua sobre el sustrato. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se aplica a un sustrato y se retiran el disolvente orgánico miscible con agua y el agua (mediante evaporación o secado) dejando un recubrimiento seco que comprende el copolímero fluorado y un agente soluble en agua distribuido uniformemente sobre dicho sustrato. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se aplica a un sustrato, y se retira el disolvente orgánico miscible con agua (mediante evaporación parcial, extracción o lixiviación) para endurecer la emulsión dejando un recubrimiento hidratado que comprende el copolímero fluorado y un agente soluble en agua sobre el sustrato. En otra realización, dicho copolímero fluorado y un agente soluble en agua se distribuyen uniformemente sobre dicho dispositivo médico. En otra realización, dicho dispositivo médico se selecciona del grupo que consiste en un injerto vascular, prótesis endovascular, injerto de prótesis endovascular, parche vascular, parche de tejido blando, válvula del corazón, sutura, globo de angioplastia, filtro embólico, catéter y una derivación implantable de electroestimulación cardíaca. Dicho disolvente orgánico miscible con agua se selecciona del grupo mostrado en la  
 50 Tabla 1 (arriba). En diversas realizaciones, el recubrimiento puede ser de fase mixta en la escala microscópica, es decir, los dominios de fase mixta comprenden una escala de menos de aproximadamente 500 nm, como se mide por espectroscopía Raman. En diversas realizaciones, el recubrimiento puede ser de fase mixta al nivel molecular, es decir, los dominios de fase mixta comprenden una escala de aproximadamente el tamaño del tamaño molecular del agente terapéutico, como se mide por calorimetría diferencial de barrido modulada (M-DSC). En dichos recubrimientos de fase molecularmente mixta, el recubrimiento puede tener al menos una reducción del 50 % o al menos una reducción del 80 % en su capacidad calorífica de exceso en una base de masa de copolímero de tetrafluoroetileno en comparación con un recubrimiento de copolímero de tetrafluoroetileno sin agente terapéutico. En diversas realizaciones, el recubrimiento no muestra esencialmente exotermas reversibles y esencialmente ninguna exoterma no reversible en una base de masa de copolímero de tetrafluoroetileno en una primera o segunda serie de calentamiento usando M-DSC.

Se puede usar el recubrimiento de un sustrato, por ejemplo, un dispositivo médico o un tejido, para cualquier número de aplicaciones. El recubrimiento de un sustrato puede ocurrir externo al cuerpo o puede ocurrir *in vivo*.

En una realización, un método de aplicación puede comprender proporcionar un parche temporal o envoltura para un tejido para servir de barrera protectora, protegiendo el tejido del entorno circundante. La emulsión descrita se puede aplicar a un tejido que está lesionado, por ejemplo, quemado, cortado, inflamado, infectado, traumatizado, enfermo o similares. El recubrimiento de un tejido puede cubrir un área grande o pequeña. Por ejemplo, la emulsión descrita se podría aplicar a un área del colon después de extirpar un pólipo o una longitud del tubo GI, para actuar de barrera temporal para proteger el área o sección de la contaminación o irritación del contenido intestinal.

En otras realizaciones, una solicitud puede comprender construir un injerto *in vivo*. Un injerto puede comprender, por ejemplo, un injerto vascular o un injerto gastrointestinal. El ensamblaje de un injerto *in vivo* puede facilitar un perfil de administración más bajo. Una realización puede comprender suministrar una emulsión descrita y formar la emulsión en una forma tubular u otra canulada *in vivo*. La forma tubular puede comprender un injerto, por ejemplo, un injerto vascular o un injerto gastrointestinal. Una realización puede comprender además aplicar un miembro(s) de refuerzo a la emulsión formada o suministrar los miembros de refuerzo con la misma para proporcionar soporte estructural a la construcción ensamblada.

Similarmente, otra aplicación puede comprender reparar un orificio u otro tipo de defecto estructural dentro de un miembro estructural, por ejemplo, un dispositivo médico que comprende un injerto vascular, *in vivo*. La emulsión descrita se puede aplicar al defecto y endurecerá con el tiempo. Los términos "endurecen", "endurecer" y similares, como se usan en el presente documento, se refieren a la fase de disolvente que difunde fuera de la emulsión extruída y/o no disolvente, tal como agua, disolventes acuosos, solución salina, líquidos corporales tales como sangre y sueros, que infunden en la emulsión extruída. En diversas realizaciones, un balón de perfusión puede perfundir la emulsión al injerto. El globo puede seguir inflado durante el tiempo requerido para permitir el endurecimiento del copolímero de TFE. En otras realizaciones, se puede administrar una emulsión mediante un miembro tubular. El extremo distal del miembro tubular se puede adaptar para curvarse radialmente hacia afuera de su trayectoria de administración de manera que la emulsión pueda ser liberada de su extremo distal sobre el defecto o sitio de aplicación. Para acortar el tiempo para el endurecimiento, una luz auxiliar puede pulverizar un no disolvente, tal como una solución salina, sobre el sitio de aplicación durante o posterior a la aplicación de la emulsión. Para ciertas aplicaciones, antes de la administración de la emulsión, se pueden posicionar apropiadamente técnicas de prevención de émbolos y/o de captura de émbolos conocidas en la técnica para prevenir la posible liberación no deseada de partículas precipitadas de copolímero de TFE.

En otras realizaciones, se puede usar una emulsión descrita para recubrir o aplicar sobre una cara de un tejido, órgano, película u hoja de material, o una porción de los mismos, tal como un injerto. La emulsión aplicada puede servir de adhesivo. Por ejemplo, se puede usar una emulsión para adherir un injerto a un sustrato tal como un tejido o un dispositivo médico

En otra realización, un dispositivo puede comprender al menos dos capas que tienen una emulsión descrita entremedias. Las al menos dos capas pueden ser una película u hoja. La emulsión situada entre las capas puede facilitar el sellado de una capa si se ha perforado, erosionado, rasgado o dañado de otro modo. El dispositivo puede ser un miembro de injerto. En otras realizaciones, el dispositivo puede ser un tabique. Similarmente, dicha emulsión puede ser útil como sellador o material de tipo sellante.

El llenado de huecos o espacios vacíos puede tener muchas aplicaciones. El llenado de huecos o espacios vacíos puede ocurrir externo al cuerpo o *in vivo*. En una realización, la emulsión descrita pueden facilitar el tratamiento de una endofuga o facilitar el sellado o la adhesión de al menos una porción de la superficie externa de un injerto, prótesis endovascular o injerto de prótesis endovascular al vaso circundante o un injerto vecino, prótesis endovascular o injerto de prótesis endovascular. Por ejemplo, con referencia a las FIGS. 11a a 11f, un sistema de administración 1100 puede comprender un catéter de administración de emulsión 1110, que es una fuente de emulsión, por ejemplo, una jeringa precargada. En diversas realizaciones, el catéter de administración de emulsión 1110 se adapta de manera que pueda acceder a la endofuga. Por ejemplo, el catéter de administración 1110 puede ser orientable y/o tener una región distal curva o en ángulo. La emulsión 1130 descrita puede ser transportable por una luz del catéter de administración de emulsión. En diversas realizaciones, la emulsión 1130 es capaz de fluir a través de un catéter de 2,5 Fr hasta un catéter de 12 Fr.

Opcionalmente, el sistema 1100 puede comprender además un mecanismo de barrera o contención posicionable, tal como el catéter 1120, que se puede pasar por una luz de catéter 1120 y que tiene un miembro expansible 1125 que puede servir de barrera temporal para contener la emulsión inyectada 1130 y permanecer en su lugar hasta el momento necesario para el endurecimiento. En diversas realizaciones, un mecanismo de contención puede comprender un manguito distensible como se muestra en la FIG. 3. En diversas realizaciones, un mecanismo de barrera puede ser como se muestra en las FIGS. 11a a 11f, comprendiendo un catéter 1120 un miembro expansible 1125, tal como un globo, en una sección distal. El miembro expansible 1125 puede ser adaptable a diferentes áreas en sección transversal para crear una barrera suficientemente sellada, por ejemplo, un globo compatible. El catéter 1120 y/o miembro expansible 1125 se pueden adaptar para tener una superficie resbaladiza o no pegada de manera que se pueda retirar a través de la emulsión 1130 después de que la emulsión 1130 endurezca suficientemente. En diversas realizaciones, la emulsión 1130 se puede adaptar para ser radiopaca, temporal o permanentemente.

Un método de tratamiento de una endofuga puede comprender situar el catéter de administración 1110 en un espacio intersticial 1150 entre una endoprótesis y un vaso o entre dos endoprótesis adyacentes como se muestra en las FIGS. 11a a 11f. La emulsión 1130 se puede transportar por la luz del catéter 1110 para formar una junta 1135. Opcionalmente, antes de administrar la emulsión 1130, se puede poner en posición un mecanismo de barrera, si es apropiado. Por ejemplo, se puede inflar un globo compatible 1125 en una localización deseada dentro del espacio intersticial 1150 para mantener la emulsión 1130 contenida dentro de la cantidad deseada de espacio 1150 a llenar. Alternativamente, se puede llenar todo el saco aneurismático. Después de un tiempo de permanencia predeterminado suficiente para que la emulsión 1130 endurezca suficientemente, que puede ser dependiente de la localización o volumen de emulsión 1130 inyectado, se puede retirar el miembro expansible 1125.

Las emulsiones descritas se pueden combinar con otros materiales para alternar propiedades o morfologías y usar para el recubrimiento o llenado de un espacio intersticial. Por ejemplo, las emulsiones descritas se pueden mezclar con un material bioabsorbible. A medida que ocurre la bioabsorción, se pueden formar vacíos en la emulsión endurecida, creando un material polimérico poroso o de tipo esponja. En diversas realizaciones, los espacios vacíos pueden ser sitios donde puede ocurrir el crecimiento de tejido hacia adentro. Los ejemplos de material bioabsorbible incluyen poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLA-PGA) ajustado en la relación deseada para lograr la tasa deseada de absorción biológica. Otros materiales bioabsorbibles posiblemente útiles incluyen ácido poliglicólico (PGA), ácido poli-L-láctico (PLA), polidioxanona (PDS), polihidroxitirato, copolímeros de hidroxibutirato e hidroxivalerato, copolímeros de ácido láctico y E-caprolactona, celulosa regenerada oxidada y diversas formas de colágeno. Un material preferido es el copolímero de tribloque de poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno) (PGA:TMC), por ejemplo, el material de banda bioabsorbible no tejido descrito en la patente de EE. UU. Nº 7.659.219 por Biran et al. titulado "Highly porous self-cohered web materials having hemostatic properties". Las proporciones de éste o cualquier otro copolímero seleccionado o mezclas de polímeros se pueden ajustar para lograr la velocidad de absorción deseada. Otros materiales bioabsorbibles posiblemente útiles que incluyen formas porosas se describen por las patentes de EE. UU. Nº 4.243.775 a Rosencraft et al.; 4.300.565 a Rosencraft et al.; 5.080.665 Jarrett et al.; 5.502.092 a Barrows et al.; 5.514.181 a Light et al. y 5.559.621 a Minato et al., y la solicitud PCT publicada WO 90/00060 a Chu et al.

En otra realización, la emulsión descrita se puede mezclar con un agente productor de gas que produce gas durante o después del secado o endurecimiento de la emulsión de copolímero de TFE para formar un material de tipo esponja. En una realización, dicho agente productor de gas se puede combinar antes, durante o después de la administración de la emulsión *in vivo*. El gas producido puede ser inerte, o puede tener propiedades biológicas o terapéuticas. Un agente productor de gas puede comprender, pero no se limita a, nitroglicerina, nitrito de amilo, nitrosotiol, dinitrato de isosorbida, nitrosoacetilamina y nitrosocisteína (precursores de óxido nítrico gaseoso); NONOato (precursores de nitroxilo gaseoso); sulfuro de aluminio e hidrosulfuro de sodio (precursores de sulfuro de hidrógeno gaseoso); hidrosulfuro de amonio (precursor de hidrosulfuro gaseoso); éster tionitoso (precursor de ácido tionitoso gaseoso); carbono/óxido de cinc y moléculas que liberan monóxido de carbono (precursores de monóxido de carbono gaseoso); carbonato sódico y ácido cítrico (precursores de dióxido de carbono gaseoso); e hipoclorito cálcico (precursor de ácido hipocloroso gaseoso).

En otra realización, la emulsión descrita se puede mezclar con un material formador de poros lixiviable que produce poros durante el secado o endurecimiento de la emulsión de copolímero de TFE para formar un material de tipo esponja. En una realización, dicho agente formador de poros lixiviable se puede combinar antes, durante o después de la administración de la emulsión *in vivo*. Un agente formador de poros lixiviable puede comprender, pero no se limita a, partículas de cloruro sódico, glucosa, sacarosa, material bioabsorbible, colágeno, albúmina, hidroxapatita, lípidos, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico) y similares.

En diversas realizaciones, la emulsión descrita se puede usar para añadir lubricidad a diversos materiales por empapado o mezcla con ellos, o funcionar de fluido lubricante.

En otra realización, la emulsión descrita se puede combinar con otros materiales y usar para recubrir, llenar o rellenar un tejido, órgano o dispositivo médico con un agente terapéutico. Así, la emulsión se puede usar para formar un depósito de fármaco - capaz de administración controlada de fármaco al tejido u órgano circundante. Por ejemplo, la emulsión puede comprender un agente esclerosante que se puede usar para comprometer una célula(s) o tejido, por ejemplo, desnervar un nervio renal. En diversas realizaciones, la emulsión se puede inyectar alrededor de la arteria renal próxima al nervio renal. En diversas realizaciones, la fase de disolvente puede comprender el agente esclerosante, tal como etanol.

En una realización, una aplicación puede formar un miembro estructural, tal como un molde. La emulsión descrita se puede formar en una forma deseada. Los elementos de refuerzo se pueden mezclar opcionalmente con la emulsión. Las formas estructurales se pueden utilizar opcionalmente para recibir la emulsión y dar a la emulsión endurecida una forma deseada. A medida que se evaporan los disolventes, la emulsión se puede evaporar formando un miembro estructural.

Otra realización de la divulgación comprende una emulsión de agua en disolvente estable como se define en la reivindicación 12 que comprende: una fase de disolvente que comprende un copolímero fluorado y el disolvente orgánico miscible con agua, una fase acuosa que comprende un agente soluble en agua y agua, en donde la

relación másica entre la fase de disolvente y la fase acuosa varía desde aproximadamente 99 a 1 hasta aproximadamente 1 a 1. Otra realización de la divulgación comprende una emulsión de agua en disolvente estable como se define en la reivindicación 12, que comprende: una fase de disolvente que comprende un copolímero fluorado, un agente terapéutico y el disolvente orgánico miscible con agua, y una fase acuosa que comprende agua, en donde la relación másica entre la fase de disolvente y la fase acuosa varía desde aproximadamente 99 a 1 hasta aproximadamente 1 a 1. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente terapéutico hidrófobo, producto farmacéutico o fármaco. En diversas realizaciones, dicho copolímero comprende tetrafluoroetileno. Además, el segundo monómero puede comprender grupos funcionales del grupo seleccionado de acetato, alcohol, amina y amida, y combinaciones de los mismos. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VAc. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VOH. En otra realización, dicho disolvente orgánico miscible con agua se selecciona del grupo mostrado en la Tabla 1. En otra realización, dicho disolvente orgánico miscible con agua se selecciona del grupo que consiste en alcoholes, ésteres, cetonas, glicoles y aldehídos, y disolventes apróticos polares. En otra realización, el intervalo de relación másica entre la fase de disolvente y la fase acuosa es desde aproximadamente 15:1 hasta aproximadamente 1:1.

Otra realización de la divulgación comprende una emulsión de agua en disolvente como se define en la reivindicación 12 que comprende una fase continua que comprende un copolímero fluorado y el disolvente orgánico miscible con agua, y una fase acuosa discontinua que comprende un agente soluble en agua y agua; en donde la relación másica entre la fase de disolvente y la fase acuosa varía desde aproximadamente 99 a 1 hasta aproximadamente 1 a 1. Otra realización de la divulgación comprende una emulsión de agua en disolvente como se define en la reivindicación 12 que comprende una fase continua que comprende un copolímero fluorado, un agente terapéutico y el disolvente orgánico miscible con agua, y una fase acuosa discontinua que comprende agua; en donde la relación másica entre la fase de disolvente y la fase acuosa varía desde aproximadamente 99 a 1 hasta aproximadamente 1 a 1. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente terapéutico hidrófobo, producto farmacéutico o fármaco. En diversas realizaciones, dicho copolímero comprende tetrafluoroetileno. Además, dicho copolímero fluorado comprende grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en acetato, alcohol, amina y amida, y combinaciones de los mismos. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VAc. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VOH. En otra realización, dicho disolvente orgánico miscible con agua se selecciona del grupo mostrado en la Tabla 1. En otra realización, dicho disolvente orgánico miscible con agua se selecciona del grupo que consiste en alcoholes, ésteres, cetonas, glicoles y aldehídos, y disolventes apróticos polares. En otra realización, el intervalo de la relación másica entre la fase de disolvente y la fase acuosa es desde aproximadamente 15:1 hasta aproximadamente 1:1.

Otra realización de la divulgación comprende un método de recubrimiento de un sustrato como se define en la reivindicación 3 que comprende la etapa de permitir que se evaporen dicho disolvente orgánico y agua. Otra realización de la divulgación comprende un método de recubrimiento de un sustrato que comprende aplicar una emulsión de agua en disolvente a dicho sustrato, en donde dicha emulsión de agua en disolvente comprende un copolímero fluorado, un agente terapéutico, una fase de disolvente que comprende un disolvente orgánico miscible con agua y una fase acuosa, en donde dicha emulsión es cinéticamente estable, y que permite que se evapore dicho disolvente orgánico y agua. En diversas realizaciones, dicho copolímero comprende tetrafluoroetileno. Además, dicho copolímero fluorado comprende grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en acetato, alcohol, amina y amida, y combinación de los mismos. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VAc. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VOH. En otra realización, dicho sustrato se selecciona del grupo que consiste en un dispositivo médico, un órgano vivo y un tejido vivo, y sus combinaciones. En otra realización, dicho sustrato es un dispositivo médico. En otra realización, dicho dispositivo médico se selecciona del grupo que consiste en un injerto vascular, prótesis endovascular, injerto de prótesis endovascular, parche vascular, parche de tejido blando, válvula del corazón, sutura, globo de angioplastia, filtro embólico, catéter y una derivación implantable de electroestimulación cardíaca. En otra realización, dicho dispositivo médico tiene una única aplicación de uso. En otra realización, dicha emulsión es capaz de ser aplicada sobre un dispositivo médico usando un único aplicador. En otra realización, dicho único aplicador es una única boquilla de pulverización (u otro aplicador individual tal como puntas de aguja, puntas de catéter, dispensador, pipeta y similares). En otra realización, dicha emulsión no se remueve o agita durante la aplicación sobre dicho sustrato. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se aplica a un sustrato y se retiran el disolvente orgánico miscible con agua y el agua (mediante evaporación o secado) dejando un recubrimiento seco que comprende el copolímero fluorado y un agente soluble en agua sobre el sustrato. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se aplica a un sustrato y se retiran el disolvente orgánico miscible con agua y el agua (mediante evaporación o secado) dejando un recubrimiento seco que comprende el copolímero fluorado y un agente soluble en agua distribuido uniformemente sobre dicho sustrato. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se aplica a un sustrato, se retira el disolvente orgánico miscible con agua (mediante evaporación parcial, extracción o lixiviación) para endurecer la emulsión, dejando un recubrimiento hidratado que comprende el copolímero fluorado y un agente soluble en agua sobre el sustrato. En otra realización, dicho copolímero fluorado y un agente soluble en agua se distribuyen uniformemente sobre dicho sustrato. En otra realización, dicho agente soluble en agua es un agente terapéutico, producto farmacéutico o fármaco. En otra realización, dicho copolímero fluorado y un agente terapéutico se distribuyen uniformemente sobre dicho sustrato. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente terapéutico hidrófobo, producto farmacéutico o fármaco. En otra realización, dicho dispositivo médico se sumerge por inmersión en dicha emulsión. En otra realización, dicha emulsión se aplica a dicho sustrato por técnicas de pintado, pipeteado, recubrimiento, pulverización o con brocha.

Otra realización de la divulgación comprende un material de relleno o de carga que comprende la emulsión de agua en disolvente como se define en la reivindicación 12. Otra realización de la divulgación comprende un material de relleno o de carga que comprende la emulsión de agua en disolvente como se define en la reivindicación 12 y un agente terapéutico. En diversas realizaciones, dicho copolímero comprende tetrafluoroetileno. Además, dicho copolímero fluorado comprende grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en acetato, alcohol, amina y amida, y combinaciones de los mismos. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VAc. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VOH. En otra realización, dicho agente soluble en agua es un agente terapéutico, producto farmacéutico o fármaco. En otra realización, dicho agente terapéutico es hidrófobo. En diversas realizaciones, dicha emulsión es capaz de ser insertada, inyectada, o dispuesta de otro modo en un dispositivo médico. En diversas realizaciones, los dispositivos médicos incluyen una envoltura inyectable o rellenable de cualquier forma deseada, por ejemplo, una forma tubular, circular o de tipo almohada. Dicha emulsión puede llenar un dispositivo médico *in vivo*. En otras realizaciones, dicha emulsión es capaz de ser insertada, inyectada o dispuesta de otro modo en un tejido, un espacio vacío, hueco o defecto rodeado por tejido, una luz de un vaso, o un sistema complejo de vasos (conjuntamente "sitio de oclusión" o "sitio de relleno"). Dicha emulsión se puede insertar en un dispositivo médico y/o un sitio de oclusión usando un único aplicador y/o inyector. Dicho único aplicador puede ser una única boquilla de pulverización, aguja, catéter o similares. En otra realización, dicha emulsión sigue siendo cinéticamente estable, no requiriendo ni mezcla ni agitación durante la introducción en un dispositivo médico y/o sitio de oclusión. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se introduce en dicho dispositivo médico y/o sitio de oclusión y se retiran el disolvente orgánico miscible con agua y el agua (mediante lixiviación) dejando una masa polimérica endurecida que comprenden el copolímero fluorado y un agente soluble en agua. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se introduce en dicho dispositivo médico y/o sitio de oclusión y se retiran el disolvente orgánico miscible con agua y el agua (mediante lixiviación) dejando una masa polimérica endurecida que comprende el copolímero fluorado y un agente terapéutico. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se introduce en dicho dispositivo médico y/o sitio de oclusión y se retiran el disolvente orgánico miscible con agua y el agua (mediante lixiviación) dejando una masa polimérica endurecida que comprende el copolímero fluorado y un agente soluble en agua distribuido uniformemente en toda dicha masa. En otra realización, dicha emulsión de agua en disolvente se introduce en dicho dispositivo médico y/o sitio de oclusión y se retira el disolvente orgánico miscible con agua (mediante lixiviación) dejando una masa hidratada endurecida que comprende el copolímero fluorado y un agente soluble en agua. En otra realización, dicho copolímero fluorado y un agente soluble en agua se distribuyen uniformemente en una masa polimérica. En otra realización, dicho copolímero fluorado y un agente terapéutico se distribuyen uniformemente en una masa polimérica. En otra realización, dicho dispositivo médico se selecciona del grupo que consiste en una envoltura inyectable o rellenable, un injerto vascular, prótesis endovascular, injerto de prótesis endovascular, parche vascular, parche de tejido blando, válvula del corazón, sutura, globo de angioplastia, filtro embólico, catéter y una derivación implantable de electroestimulación cardíaca. En otra realización, dicho disolvente orgánico miscible con agua se selecciona del grupo mostrado en la Tabla 1 (véase más adelante). En otra realización, dicho disolvente orgánico miscible con agua se selecciona del grupo que consiste en alcoholes, ésteres, cetonas, glicoles y aldehídos, y disolventes apróticos polares.

Otra realización de la divulgación comprende un método como se define en la reivindicación 1 y que comprende las etapas de disolver un copolímero fluorado en el disolvente orgánico miscible con agua para formar una primera fase, disolver un agente soluble en agua en agua para formar una segunda fase y combinar la primera fase con la segunda fase de forma que la emulsión sea cinéticamente estable. Otra realización de la divulgación comprende un método como se define en la reivindicación 1 y que comprende las etapas de disolver un copolímero fluorado y un agente terapéutico en el disolvente orgánico miscible con agua para formar una primera fase, proporcionar agua para formar una segunda fase y combinar la primera fase con la segunda fase de forma que la emulsión sea cinéticamente estable. En diversas realizaciones, dicho copolímero comprende tetrafluoroetileno. Además, dicho copolímero fluorado comprende grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en acetato, alcohol, amina y amida, y combinaciones de los mismos. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VAc. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VOH.

Otra realización de la divulgación comprende un método de preparación de una emulsión de agua en disolvente como se define en la reivindicación 1 y que comprende las etapas de disolver un copolímero fluorado en el disolvente orgánico miscible con agua para formar una primera fase, disolver un agente soluble en agua en agua para formar una segunda fase y combinar la primera fase con la segunda fase a una relación de 99:1 a 1:1 de forma que la emulsión sea cinéticamente estable. Otra realización de la divulgación comprende un método de preparación de una emulsión de agua en disolvente como se define en la reivindicación 1 y que comprende las etapas de disolver un copolímero fluorado y un agente terapéutico en el disolvente orgánico miscible con agua para formar una primera fase, proporcionar agua para formar una segunda fase y combinar la primera fase con la segunda fase a una relación de 99:1 a 1:1 de forma que la emulsión sea cinéticamente estable. En diversas realizaciones, dicho copolímero comprende tetrafluoroetileno. Además, dicho copolímero fluorado comprende grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en acetato, alcohol, amina y amida, y combinaciones de los mismos. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VAc. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VOH.

Otra realización de la divulgación comprende un método como se define en la reivindicación 3 y en donde el agente es un agente soluble en agua. Otra realización de la divulgación comprende un método como se define en la reivindicación 3 y en donde el agente es un agente terapéutico. El disolvente, y opcionalmente el agua, se pueden

retirar posteriormente mediante evaporación, extracción o lixiviación. En otra realización, el sustrato puede comprender un tejido sobre el que se puede aplicar dicha emulsión, tal como por pulverización, para formar un recubrimiento temporal o permanente, injerto o parche. Por ejemplo, el sustrato puede ser la íntima o adventicia de un vaso, uréter, intestino o esófago. Se puede usar un cabezal de pulverización que proporciona un patrón de pulverización circunferencial radial sobre el extremo distal de un catéter para aplicar la emulsión a la íntima o adventicia circundante. Similarmente, el sustrato puede comprender un dispositivo médico para formar un recubrimiento encima. Dicha emulsión se puede aplicar a un sustrato con el uso de un aplicador. En otra realización, dicha emulsión se aplica a dicho sustrato por técnicas de pintado, pipeteado, recubrimiento, pulverización o con brocha.

Otra realización de la divulgación comprende un método como se define en la reivindicación 3 y en donde la fase de agente soluble es inferior a aproximadamente 500 nm como se mide por espectroscopía Raman. Otra realización de la divulgación comprende un método de recubrimiento de un sustrato que comprende una emulsión de agua en disolvente que comprende las etapas de proporcionar una emulsión de agua en disolvente que comprende un copolímero fluorado, una fase de disolvente que comprende un disolvente orgánico miscible con agua, un agente soluble en agua, una fase acuosa, en donde dicha emulsión es cinéticamente estable, y aplicar la emulsión al sustrato y retirar el disolvente y el agua, en donde la fase de agente soluble está molecularmente mezclada como se mide por M-DSC. Otra realización de la divulgación comprende un método de recubrimiento de un sustrato que comprende una emulsión de agua en disolvente que comprende las etapas de proporcionar una emulsión de agua en disolvente que comprende un copolímero fluorado, un agente terapéutico, una fase de disolvente que comprende un disolvente orgánico miscible con agua, en donde dicha emulsión es cinéticamente estable, y aplicar la emulsión al sustrato y retirar el disolvente y el agua, en donde la fase de agente soluble es inferior a aproximadamente 500 nm como se mide por espectroscopía Raman. Otra realización de la divulgación comprende un método de recubrimiento de un sustrato que comprende una emulsión de agua en disolvente que comprende las etapas de proporcionar una emulsión de agua en disolvente que comprende un copolímero fluorado, un agente terapéutico, una fase de disolvente que comprende un disolvente orgánico miscible con agua, una fase acuosa, en donde dicha emulsión es cinéticamente estable, y aplicar la emulsión al sustrato y retirar el disolvente y el agua, en donde la fase de agente soluble está molecularmente mezclada como se mide por M-DSC. En diversas realizaciones, dicho copolímero comprende tetrafluoroetileno. Además, dicho copolímero fluorado comprende grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en acetato, alcohol, amina y amida, y combinaciones de los mismos. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VAc. En otra realización, dicho copolímero fluorado es TFE-VOH.

Las realizaciones adicionales descritas en el presente documento incluyen sistemas o kits que comprenden una emulsión como se describe en el presente documento y un dispositivo de administración. En algunas realizaciones, los dispositivos de administración comprenden una guía de implantación, que facilita la administración de dicha emulsión a un sitio de implantación proporcionando una vía de administración. En otras realizaciones, los dispositivos de administración comprenden una guía de implantación y un miembro de traslación y/o rotación, en donde el miembro de traslación y/o rotación facilita la traducción de dicha emulsión a lo largo de la vía de administración definida por la guía de implantación. Las realizaciones de miembro de implantación incluyen una jeringa, un miembro de pistón de implantación, o cualquier otro dispositivo que facilite la traslación de dicha emulsión a lo largo de la vía de administración.

Con referencia a la FIG. 2(b), un dispositivo de administración que comprende un miembro de traslación comprende al menos un dispositivo de jeringa. Se puede usar una jeringa para inyectar una cantidad de dicha emulsión en un miembro alargado que comprende una luz. Entonces, se puede usar un émbolo para empujar la emulsión a través de la luz y hacia un sitio de implantación. Se puede retirar el émbolo y repetir el proceso, si se desea. Una junta del émbolo puede comprender un sellado unidireccional que tras la retirada del émbolo, no se retira también dicha emulsión. En otra realización, un dispositivo de administración también puede comprender componentes que aplican una ventaja mecánica en la jeringa, tal como un tornillo, una palanca, un dispositivo hidráulico, o similares.

En otras realizaciones, un dispositivo de administración puede comprender un miembro de rotación. Las realizaciones del miembro de rotación pueden incluir un miembro de barrena o cualquier otro dispositivo de rotación que facilite la traslación de dicha emulsión. Con referencia a la FIG. 2(a), se ilustra una realización de dispositivo de administración de barrena. El miembro de rotación de barrena comprende una estructura en forma de sacacorchos alojada dentro de al menos una porción de una luz de un miembro alargado y se puede usar para facilitar la administración de las emulsiones que se describen en el presente documento.

En una realización, un dispositivo de administración para el recubrimiento de un sustrato con una fórmula de emulsión descrita en el presente documento también puede comprender un atomizador de pulverización, aerosol, cepillo de aire o similares. En una realización, dicho atomizador, cepillo de aire o similares puede tener cualquier patrón de pulverización deseado, por ejemplo, un patrón de cono completo, cono hueco, de pulverización plana o de pulverización radial.

En una realización, con referencia a la FIG. 10, un dispositivo de administración para el recubrimiento de un sustrato con una fórmula de emulsión también puede comprender un globo perfundible. El globo puede ser inflado con una emulsión, y el material de globo está configurado para permitir que una emulsión perfunda a través de la pared del

globo o una capa externa del globo. En otra realización, el material del globo puede comprender una membrana de un material microporoso configurado para permitir que la emulsión pase a través de sus paredes. Los ejemplos de dichos materiales microporosos incluyen polímero que comprende microestructura fibrilada, tal como politetrafluoroetileno expandido. En otra realización, el material puede comprender una película o material de hoja que tiene microporos. En otra realización, el material de globo puede comprender microválvulas.

Con referencia a las Figuras. 3(a) a 3(e), otra realización comprende las emulsiones que se describen en el presente documento insertables en una envoltura oclusiva. Dicha envoltura oclusiva 390 puede comprender cualquier estructura que defina una luz o una cavidad que se puede llenar o inyectar con una emulsión. Se puede utilizar la combinación de envoltura oclusiva 390 y emulsión para el aumento de volumen de tejido, el llenado de un espacio vacío, hueco o defecto rodeado por tejido, o la oclusión de la luz de un vaso.

En una realización, una envoltura oclusiva se puede distender o expandir para ocupar y adaptarse aproximadamente a la luz de un vaso u otro espacio vacío circundante. Por ejemplo, la envoltura oclusiva 390 puede tener una conformación plisada o de punto, que se puede expandir tras la introducción de dicha emulsión. En otras realizaciones, la envoltura oclusiva 390 puede comprender un material flexible que se estira y/o expande tras la introducción de dicha emulsión. Además, la envoltura oclusiva 390 puede comprender una película o tela distensible y compatible para facilitar la adaptación aproximada al espacio circundante. Alternativamente o además de esto, la envoltura oclusiva 390 puede ocupar un volumen por flexión y plegamiento sobre sí misma a medida que se inyecta con dicha emulsión, creando una masa de emulsión retorcida contenida dentro de la envoltura oclusiva 390.

La envoltura oclusiva 390 puede ser de cualquier forma o material adecuado para ocluir la luz o cavidad corporal deseada. Los ejemplos de formas incluyen esférica u ovalada, tubular, cónica, forma de almohada, o cualquier otra forma adecuada para la aplicación. A modo de ejemplo, la envoltura oclusiva 390 puede comprender un manguito distensible. Un manguito distensible comprende, en general, una forma tubular que tiene un extremo proximal y distal y una luz a su través. El extremo distal puede ser permanentemente cerrado para contener dicha emulsión 392 a medida que se introduce. La guía de implantación 380 se puede insertar a través del extremo proximal para administrar dicha emulsión 392.

Para cerrar la envoltura oclusiva 390 de manera que el material oclusivo 392 no se fugue de la envoltura oclusiva 390 una vez se retira la guía de implantación 380, la envoltura oclusiva 390 puede ser autosellante o comprender un cierre para al menos cerrar al menos sustancialmente el extremo proximal tras la retirada de la guía 380. El cierre puede comprender cualquier mecanismo o configuración que cerrará el extremo proximal de la envoltura oclusiva 390. Por ejemplo, el cierre puede comprender la sección autoplegable de la envoltura oclusiva 390, tal como una banda elástica que se plegará y cerrará el extremo proximal de la envoltura oclusiva 390 tras la retracción de la guía de implantación 380. Otras realizaciones de cierre pueden incluir una sutura en bolsa de tabaco, grapa, ligadura o similares.

Similarmente, la envoltura oclusiva 390 puede comprender una película o tela que previene sustancialmente el paso de dicha emulsión a través de la envoltura. En una realización, la película o tela está configurada de forma que las aberturas, estructura microporosa, espacios entre elementos tejidos o de punto no superen un tamaño deseado, por ejemplo, 100  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, la envoltura oclusiva 390 también puede tener un material suficientemente permeable para permitir el paso de un agente terapéutico al entorno circundante a medida que lixivia o difunde de la masa polimérica.

En una realización, en donde dicha emulsión 392 comprende un agente terapéutico, la transferencia del agente terapéutico puede necesitar ser restringida a la permeación a través de solo ciertas porciones de envoltura oclusiva 390. Por consiguiente, la envoltura oclusiva 390 puede comprender secciones o áreas que siguen siendo impermeables a un agente terapéutico al menos durante la introducción inicial en una luz, hueco o tejido. Por ejemplo, el tener una tapa(s) final(es) impermeable(s) sobre la envoltura oclusiva 390 puede mitigar la permeación no deseada de un agente terapéutico. Se pueden impermeabilizar las áreas de envoltura oclusiva 390 recubriendo con un sellante biocompatible, tales como los copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico (PLA/PGA), o variando la microestructura o espesor en estas áreas para hacerlas menos permeables.

Según otra realización, un método de suministro de dispositivo de oclusión 300 puede comprender las etapas de insertar la envoltura oclusiva 390 sobre la aguja guía 394 en un vaso; pasar la guía de implantación 380 sobre la aguja guía 394 y dentro de la luz de la envoltura oclusiva 390; e inyectar dicha emulsión 392 en la luz de la envoltura oclusiva 390. La guía de implantación 380 puede ser retraída a medida que se inyecta.

## EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Síntesis de copolímeros que comprenden tetrafluoroetileno y grupos funcionales que comprenden acetato (TFE-VAc)

Se prepararon copolímeros que comprendían relaciones molares variables entre acetato de vinilo y tetrafluoroetileno (VAc:TFE) según el siguiente esquema de síntesis general. A un reactor a presión de 1 L purgado con nitrógeno se añadieron a vacío 500 g de agua DI, 2,0 g de 20 % de perfluorooctanoato de amonio acuoso, 30 mL de acetato de

5 vinilo destilado, 10 g de n-butanol y 0,2 g de persulfato de amonio. Entonces se alimentó monómero de tetrafluoroetileno en el reactor hasta que la presión del reactor alcanzó 1500 KPa. Se agitó la mezcla y se calentó hasta 50 °C. Cuando se observó una caída de presión, se alimentaron lentamente 25 mL de acetato de vinilo adicionales en el reactor. La reacción se detuvo cuando la presión cayó otros 150 KPa después de la adición de acetato de vinilo. El copolímero se obtuvo de la coagulación por descongelación-congelación de la emulsión de látex y se limpió con extracción con metanol/agua. La composición del copolímero y el peso molecular se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3. Composición de copolímero y peso molecular.

Copolímero N <sup>o</sup>	% en moles de VAc	% en moles de TFE	MW (KDa)
100-0	80,0	20,0	300
100-1	81,1	18,9	337
100-2	81,2	18,8	220
100-3	84,5	15,5	430
100-4	76,5	23,5	122

#### 10 Ejemplo 2: (no según las reivindicaciones)

Este ejemplo describe la preparación y el uso de una suspensión de un fármaco soluble en agua en una disolución no acuosa de fluoropolímero y la dificultad inherente asociada al uso de dicha suspensión para recubrir un sustrato

15 Se preparó una disolución (denominada en el presente documento la Disolución D) disolviendo 0,10 g de un copolímero de tetrafluoroetileno y perfluorometil vinil éter ("PATT-D"), como se describe en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. 2006/0198866 (WL Gore & Associates, Inc., Lote CV30V-0203) en 100 g de Fluorinert FC77 (3M, St. Paul, MN).

20 Se formó una suspensión (denominada en el presente documento la Suspensión D) añadiendo 0,27 g de dexametasona fosfato sódico (DSP) (Spectrum, Gardena, CA) a la Disolución D. La Suspensión D resultante contuvo aproximadamente 99,63 % de FC77, 0,27 % de DSP y 0,10 % de PATT-D (g por g de suspensión total). Las cargas teóricas de sólido (g por g de sólidos totales) de DSP y PATT-D en esta suspensión fueron 73 % y 27 %, respectivamente. La Suspensión D se agitó durante aproximadamente 1 hora (h) usando una placa de agitación convencional. Mientras se agitaba, fueron visibles agregados de DSP en la Suspensión D, ya que Fluorinert es un no disolvente para DSP. Cuando se detuvo la agitación, la DSP precipitó inmediatamente (en el plazo de 30 segundos) en el fondo del recipiente de almacenamiento, como se representa en las Figuras 4a y 5(a)(i), que demuestra la inestabilidad cinética inherente de la suspensión (agregados de DSP representados esquemáticamente en la Figura 5(a)(ii)).

30 Se fijó una película de politetrafluoroetileno expandido (WL Gore & Associates, Inc.) a una superficie plana. Se bombeó la Suspensión D a través de una boquilla de pulverización atomizadora a 30 psig (0,207 MPa) (Spraying Systems Co., Laguna Hills, CA) a 10 mL/min. La boquilla de pulverización se obstruyó en el plazo de 30 segundos. Se cortaron cinco muestras circulares de película (DS1 a DS5; 15,5 mm de diámetro) de la película recubierta.

35 Se analizaron las muestras DS1 a DS3 (DS1-3) para carga de DSP por las siguientes etapas. Primero, se pesaron todas las muestras. Para estimar la masa de recubrimiento total aplicada, se comparó la masa de las muestras DS1-3 con la masa promedio de muestras de película sin recubrir de igual tamaño. La masa de recubrimiento promedio de las muestras DS1-3 fue  $0 \pm 0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Puesto que se obstruyó la boquilla de pulverización, se depositó de poco a ningún recubrimiento sobre la película de ePTFE.

40 Entonces se dispusieron las muestras DS1-3 en viales separados que contenían 3 mL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) (NaCl 0,15 M, pH 7,4, Invitrogen Corporation Carlsbad, CA). Las muestras permanecieron en el PBS durante 72 horas. Después de este tiempo, se analizó cualquier DSP en el sobrenadante de PBS de cada muestra midiendo la absorción de UV a 242 nm. Específicamente, se prepararon patrones de cantidades conocidas de DSP en PBS y se analizaron por espectroscopía de UV. Entonces se generó un patrón de curva lineal de absorbancia a 242 nm frente a la concentración de DSP. Entonces se comparó la absorbancia dentro del sobrenadante de cada muestra con la curva patrón para calcular la concentración de DSP. La carga de DSP promedio en las muestras de película DS1-3 fue  $0 \pm 0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (Figura 6) que indica que esencialmente no estaba presente DSP en el recubrimiento.

45 Se usó microscopía electrónica de barrido (SEM) para obtener imágenes de una muestra (Muestra DS5) de película recubierta. Como se muestra en la Figura 7(b), se pudo observar un agregado de DSP ocasional sobre la película

(pero por debajo de los límites detectables de espectroscopía UV), pero por lo demás la película apareció esencialmente sin recubrir con DSP.

Como indican estos resultados, las suspensiones cinéticamente inestables de un fluoropolímero disuelto en un disolvente fluorado con un fármaco soluble en agua pueden ser inherentemente difíciles de usar en el recubrimiento de un sustrato puesto que estas suspensiones dan como resultado la sedimentación de partículas y la obstrucción de las boquillas de recubrimiento. Como resultado, el fármaco no se recubre/deposita sobre el sustrato.

Ejemplo 3: (no según las reivindicaciones)

Este ejemplo describe la preparación y el uso de una suspensión de un fármaco soluble en agua en una disolución no acuosa de copolímero fluorado y la dificultad inherente asociada al uso de dicha suspensión para recubrir un sustrato.

Se preparó una disolución (denominada en el presente documento la Disolución V) disolviendo 0,10 g de poli(tetrafluoroetileno-co-acetato de vinilo) (TFE-VAc) (como se sintetizó según el Ejemplo 1, N<sup>o</sup> 100-0) en 100 g de acetona (Sigma Aldrich, St. Louis, MO).

Se formó una suspensión (denominada en el presente documento la Suspensión V) añadiendo 0,27 g de dexametasona fosfato sódico (DSP) (Spectrum, Gardena, CA) DSP a la Disolución V. La suspensión resultante V contuvo aproximadamente 99,63 % de acetona, 0,27 % de DSP y 0,10 % de TFE-VAc (g por g de suspensión total). Las cargas teóricas de sólidos (g por g de sólidos totales) de DSP y TFE-VAc en esta suspensión fueron 73 % y 27 %, respectivamente. La suspensión V se agitó durante aproximadamente 1 h usando una placa de aire convencional. Mientras se agitaba, fueron visibles agregados de DSP en la Suspensión V, ya que la acetona es un no disolvente para DSP. Cuando se detuvo la agitación, la DSP precipitó inmediatamente (en el plazo de 30 segundos) en el fondo del recipiente de almacenamiento (Figuras 4b y 5(b)(i)) demostrando la inestabilidad cinética inherente de la suspensión (los precipitados de DSP se representan esquemáticamente en la Figura 5(b)(ii)).

Se fijó una película de politetrafluoroetileno expandido (WL Gore & Associates, Inc.) a una superficie plana. Se bombeó la suspensión V a través de una boquilla de pulverización atomizadora de 30 psig (0,207 MPa) (Spraying Systems Co., Laguna Hills, CA) a 10 mL/min durante aproximadamente 10 min. Se cortaron cinco muestras circulares de película (VS1 a VS5; 15,5 mm de diámetro) de la película recubierta.

Se analizaron las muestras VS1 a VS3 (VS1-3) para carga de DSP por las siguientes etapas. Primero, se pesaron todas las muestras. Para estimar la masa de recubrimiento total aplicada, se comparó la masa de las muestras VS1-3 con la masa promedio de muestras de película sin recubrir de igual tamaño. La masa de recubrimiento promedio de muestras VS1-3 fue  $485,62 \pm 17,23 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Entonces se dispusieron las muestras VS1-3 en viales separados que contenían 3 mL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) (NaCl 0,15 M, pH 7,4, Invitrogen Corporation Carlsbad, CA). Las muestras permanecieron en el PBS durante 72 horas. Después de este tiempo, se analizó DSP en el sobrenadante de PBS midiendo la absorción de UV a 242 nm. Específicamente, se prepararon patrones de cantidades conocidas de DSP en PBS y se analizaron por espectroscopía de UV. Entonces se generó un patrón de curva lineal de absorbancia a 242 nm frente a la concentración de DSP. Entonces se comparó la absorbancia dentro del sobrenadante de cada muestra con la curva patrón para calcular la concentración de DSP. La carga promedio de DSP en las muestras de película fue  $265,97 \pm 4,16 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  como se representa en la Figura 6(a) (55 % de la masa total de recubrimiento, Figura 6(b)).

Se usó microscopía electrónica de barrido (SEM) para obtener imágenes de una muestra (Muestra VS5) de película recubierta (Figura 7c). Como se muestra en la Figura 7c, la película tenía un aspecto no homogéneo que indica que la uniformidad superficial del contenido de fármaco no era coherente en una microescala (mayor que las partículas de fármaco de aproximadamente 10 micrómetros). Se observó sobre la película una densa capa de polímero con agregados de DSP.

Como indican estos resultados, las suspensiones cinéticamente inestables de un fluoropolímero disuelto en un disolvente orgánico de Clase III con un fármaco soluble en agua pueden ser inherentemente difíciles de usar en recubrimientos. Cuando se usó la Suspensión V para recubrir una película, el recubrimiento resultante contuvo solo 55 % de DSP. Esta carga fue inferior a la carga teórica de DSP (73 %) en la suspensión. Además, la Suspensión V produjo un recubrimiento con cobertura no homogénea de fármaco a microescala sobre la superficie, limitando la capacidad de suministrar una dosis coherente por unidad área superficial al tejido circundante.

Ejemplo 4: (no según las reivindicaciones)

Este ejemplo describe la preparación de una emulsión cinéticamente inestable que comprende una disolución no acuosa de fluoropolímero y una disolución de fármaco soluble en agua y la dificultad inherente asociada a usar dicha emulsión no estable para recubrir un sustrato

Se preparó la Disolución D según el Ejemplo 2. Se formó una segunda disolución (denominada en el presente documento la Disolución A) disolviendo 1,0 g de disolución de dexametasona fosfato sódico (DSP) (Spectrum, Gardena, CA) en 3,0 g de agua.

5 Se formó una emulsión cinéticamente inestable (denominada en el presente documento Emulsión D inestable) añadiendo 1,11 g de disolución A a 100 g de Disolución D mientras se agitaba. Se observó que ocurrió la separación inmediata de fases a pesar de la agitación constante. La Emulsión D inestable contuvo aproximadamente 98,81 % de FC77, 0,82 % de agua, 0,27 % de DSP y 0,10 % de PATT-D (g por g de emulsión inestable total). La carga teórica de sólidos (g por g de sólidos totales) de DSP y PATT-D en esta Emulsión D inestable fue 73 % y 27 %, respectivamente. La Emulsión D inestable se agitó continuamente durante aproximadamente 1 h usando una placa de agitación convencional. Cuando se detuvo la agitación, se observó inmediatamente (dentro de 30 segundos) el reparto de la fase acuosa encima del recipiente de almacenamiento, como se representa en las Figuras 4(c) y 5(c)(i) demostrando la inestabilidad cinética inherente de la suspensión (el reparto de fase acuosa representado esquemáticamente en la Figura 5(c)(ii)).

15 Se fijó una película de politetrafluoroetileno expandido (WL Gore & Associates, Inc.) a una superficie plana. Se bombeó la Emulsión D inestable a través de una boquilla de pulverización atomizadora de 30 psig (0,207 MPa) (Spraying Systems Co., Laguna Hills, CA) a 10 mL/min durante aproximadamente 10 min. Se cortaron cinco muestras circulares de película (DE1 a DE5; 15,5 mm de diámetro) de la película recubierta.

20 Se analizaron las muestras DE1 a DE3 (DE1-3) para carga de DSP según las siguientes etapas. Primero, se pesaron todas las muestras. Para estimar la masa de recubrimiento total aplicada, se comparó la masa de las muestras DE1-3 con la masa promedio de muestras de película sin recubrir de igual tamaño. La masa de recubrimiento promedio de las muestras DE1-3 fue  $1001,07 \pm 89,54 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

25 Entonces se dispusieron las muestras DE1-3 en viales separados que contenían 3 mL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) (NaCl 0,15 M, pH 7,4, Invitrogen Corporation Carlsbad, CA). Las muestras permanecieron en el PBS durante 72 horas. Después de este tiempo, se analizó DSP en el sobrenadante de PBS midiendo la absorción de UV a 242 nm. Específicamente, se prepararon patrones de cantidades conocidas de DSP en PBS y se analizaron por espectroscopía de UV. Entonces se generó un patrón de curva lineal de absorbancia a 242 nm frente a la concentración de DSP. Entonces se comparó la absorbancia dentro del sobrenadante de cada muestra con la curva patrón para calcular la concentración de DSP. La carga de DSP promedio en las muestras fue  $2,12 \pm 0,20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  como se representa en la Figura 6(a) (0,21 %, Figura 6(b)), que está muy por debajo de la carga teórica del 73 %.

30 Se usó microscopía electrónica de barrido (SEM) para obtener imágenes de una muestra (Muestra DE5) de película recubierta (Figura 7(d)). Como se muestra de la Figura 7d, se observó que una capa uniforme de polímero recubría la película, pero no se pudo observar fármaco.

35 Como indican estos resultados, las emulsiones cinéticamente inestables con un fluoropolímero y un disolvente fluorado combinados con una disolución acuosa de DSP no forman disoluciones cinéticamente estables adecuadas para el recubrimiento de un sustrato con un agente terapéutico.

#### Ejemplo 5:

Este ejemplo describe la preparación de una emulsión cinéticamente estable que comprende una disolución no acuosa de copolímero fluorado (disolvente de Clase III) y una disolución de fármaco soluble en agua y la utilidad de uso de dicha emulsión estable para recubrir un sustrato

40 Se preparó la Disolución V según el Ejemplo 3. Se preparó la Disolución A según el Ejemplo 4.

45 Se formó una emulsión estable (denominada en el presente documento la Emulsión V estable) añadiendo 1,11 g de Disolución A a 100 g de Disolución V mientras se agitaba. La emulsión resultante fue de aspecto opaco, pero no experimentó separación de fases. La Emulsión V estable contuvo aproximadamente 98,81 % de acetona, 0,82 % de agua, 0,27 % de DSP y 0,10 % de TFE-VAc (g por g de emulsión total). Las cargas teóricas de sólidos (g por g de sólidos totales) de DSP y TFE-VAc en esta emulsión estable fueron 73 % y 27 %, respectivamente. Se agitó la Emulsión V estable durante aproximadamente 1 h usando una placa de agitación convencional. Cuando se detuvo la agitación, sorprendentemente no se observó que ocurriera separación de fases o precipitación de DSP durante un periodo de al menos 15 minutos, como se representa en las Figuras 4d y 5(d)(i), y como tal se determina que es cinéticamente estable (ninguna separación de fases o precipitación de DSP se representa esquemáticamente en la Figura 5(d)(ii)).

50 Se fijó una película de politetrafluoroetileno expandido (WL Gore & Associates, Inc.) a una superficie plana. Se bombeó la Emulsión V estable a través de una boquilla de pulverización atomizadora a 30 psig (0,207 MPa) (Spraying Systems Co., Laguna Hills, CA) a 10 mL/min durante aproximadamente 10 min. Se cortaron cinco muestras circulares de película (VE1 a VE5; 15,5 mm de diámetro) de la película recubierta.

55 Se analizaron las muestras VE1 a VE3 (VE1-3) para carga de DSP según las siguientes etapas. Primero, se pesaron todas las muestras. Para estimar la masa de recubrimiento total aplicada, se comparó la masa de las muestras VE1-

3 con la masa promedio de muestras de película sin recubrir de igual tamaño. La masa de recubrimiento promedio de las muestras VE1-3 fue  $839,00 \pm 56,10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

5 Entonces se dispusieron las muestras VE1-3 en viales separados que contenían 3,0 mL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) (NaCl 0,15 M, pH 7,4, Invitrogen Corporation Carlsbad, CA). Las muestras permanecieron en el PBS durante 72 horas. Después de este tiempo, se analizó DSP en el sobrenadante de PBS midiendo la absorción de UV a 242 nm. Específicamente, se prepararon patrones de cantidades conocidas de DSP en PBS y se analizaron por espectroscopía de UV. Entonces se generó un patrón de curva lineal de absorbancia a 242 nm frente a la concentración de DSP. Entonces se comparó la absorbancia dentro del sobrenadante de cada muestra con la curva patrón para calcular la concentración de DSP. La carga de DSP promedio en las muestras fue  $578,27 \pm 18,19 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (Figura 6(a)). Se observó que el porcentaje de DSP en este recubrimiento final (69 %; Figura 6(b)) se aproximaba a la relación entre DSP y sólidos totales en la Emulsión V estable (73 %), que indica la uniformidad de este método de recubrimiento.

15 Se usó microscopía electrónica de barrido (SEM) para obtener imágenes de una muestra (Muestra VE5) de película recubierta (Figura 7(e)). Como se muestra en la Figura 7(e), la película tuvo un aspecto homogéneo. Se pudo observar una capa uniforme de polímero con partículas entremezcladas de DSP en una microescala sobre la película. La distribución homogénea a microescala de la fase de fármaco es superior a la separación de fases del fármaco o la precipitación como se observa en el estado de la técnica.

20 Como indican estos resultados, es de utilidad una emulsión cinéticamente estable de un fluoropolímero disuelto en un disolvente orgánico de Clase III con un fármaco soluble en agua. La carga teórica y real de DSP fue coherente para este sistema, y la cobertura homogénea de fármaco a microescala sobre la superficie es altamente deseable por los motivos explicados en el presente documento.

Ejemplo 6:

25 Este ejemplo describe la preparación de una emulsión cinéticamente estable que comprende una disolución no acuosa de copolímero fluorado (disolvente de Clase III) y una disolución acuosa del agente de contraste angiográfico iohexol.

30 Se preparó una disolución transparente clara (denominada en el presente documento la Disolución V5) disolviendo 1,00 g de poli(tetrafluoroetileno-co-acetato de vinilo) (TFE-VAc) (como se sintetizó según el Ejemplo 1, N° 100-0) en 1000 g de acetona (Sigma Aldrich, St. Louis, MO). Se preparó una segunda disolución (denominada en el presente documento la Disolución I5) disolviendo 1,04 g de iohexol (Chemos GmbH, Regenstauf, Alemania) en 5 g de agua. La Disolución I5 fue de aspecto claro y translúcido.

Se formó una emulsión cinéticamente estable (denominada en el presente documento la Emulsión V5 estable) añadiendo aproximadamente 2,0 g de Disolución I5 a 185,0 g de Disolución V5 mientras se agitaba. La Emulsión V5 cinéticamente estable fue de aspecto opaco. Cuando se detuvo la agitación, no se observó que ocurriera separación o precipitación de fases durante un periodo de al menos 15 minutos.

35 Se fijó una película de politetrafluoroetileno expandido (WL Gore & Associates, Inc.) a una superficie plana. Se bombeó la Emulsión V5 estable a través de una boquilla de pulverización atomizadora de 30 psig (0,207 MPa) (Spraying Systems Co., Laguna Hills, CA) a 10 mL/min durante aproximadamente 20 min. Se cortaron tres muestras de recubiertas (15,5 mm de diámetro) de la película y se analizaron para carga de iohexol.

40 Primero se pesaron las muestras recubiertas. Se comparó la masa de cada muestra recubierta con la masa promedio de las muestras de película sin recubrir de igual tamaño para estimar la masa de recubrimiento total aplicada. La masa de recubrimiento promedio fue  $899,17 \pm 122,01 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

45 Entonces se dispusieron las muestras recubiertas en viales separados que contenían 3 mL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) (NaCl 0,15 M, pH 7,4, Invitrogen Corporation Carlsbad, CA). Las muestras permanecieron en el PBS durante 120 horas para permitir la extracción de iohexol. Después de este tiempo, se analizó el iohexol en el sobrenadante de PBS midiendo la absorción de UV a 245 nm. También se prepararon patrones de cantidades conocidas de iohexol en PBS y se analizaron por espectroscopía de UV. Entonces se generó un patrón de curva lineal de absorbancia a 245 nm frente a la concentración de iohexol. Esta curva se usó entonces para estimar la concentración de iohexol dentro del sobrenadante de cada muestra recubierta.

50 La carga de iohexol promedio en las muestras recubiertas fue  $495,81 \pm 46,55 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Se observó que el porcentaje de iohexol en este recubrimiento final (55 %) se aproximaba a la relación entre iohexol y sólidos totales en la Emulsión V5 estable (65 %), que indica la uniformidad de este método de recubrimiento.

Como indican estos resultados, es de utilidad una emulsión cinéticamente estable de un fluoropolímero disuelto en un disolvente orgánico de Clase III con un agente soluble en agua. Las cargas teóricas y reales fueron coherentes para este sistema.

55

## Ejemplo 7:

Este ejemplo describe la preparación de una emulsión cinéticamente estable que comprende una disolución no acuosa de copolímero fluorado (disolvente de Clase III) y una disolución acuosa de oro coloidal.

5 Se preparó una disolución transparente clara (denominada en el presente documento la Disolución V6) disolviendo 2,68 g de poli(tetrafluoroetileno-co-acetato de vinilo) (TFE-VAc) (como se sintetiza según el Ejemplo 1, N° 100-0) en 1000,0 g de acetona (Sigma Aldrich, St. Louis, MO). Se obtuvo una segunda disolución (denominada en el presente documento la Disolución G6) de Sigma Aldrich (St. Louis, MO). La disolución G6 contuvo aproximadamente 0,01 % de ácido clorúrico (HAuCl<sub>4</sub>; en peso). La Disolución G6 fue de aspecto translúcido con un tono rojizo.

10 Se formó una emulsión cinéticamente estable (denominada en el presente documento la Emulsión V6 estable) añadiendo aproximadamente 26,0 g de Disolución G6 a 95 g de Disolución V6 mientras se agitaba. La Emulsión V6 estable fue de aspecto translúcido con un tono púrpura. Cuando se detuvo la agitación, no se observó que ocurriera separación de fases o precipitación durante un periodo de al menos 30 minutos, y así fue cinéticamente estable.

15 Se fijó una película circular (aproximadamente 2,0 pulgadas (5,08 cm) de diámetro) de politetrafluoroetileno expandido (WL Gore & Associates, Inc.) a una superficie plana. La película de ePTFE se recubrió por pulverización con la Emulsión V6 estable usando un cepillo de aire Badger (Modelo 350, Badger Air Brush Co., Franklin Park, IL) fijado a una presión del aire de 15 psig (0,103 MPa). El recubrimiento por pulverización se realizó durante 2-3 minutos. Entonces, el recubrimiento se dejó secar al aire antes de que la película se recubriera una vez más por pulverización. Este proceso iterativo se usó para pulverizar la película con aproximadamente 121,0 g de la Emulsión V6 estable. No se observó obstrucción del cepillo de aire u otro fallo.

20 Como indican estos resultados, se ha utilizado satisfactoriamente una emulsión cinéticamente estable que comprende una disolución no acuosa de copolímero fluorado (disolvente de Clase III) y una disolución acuosa de oro coloidal para recubrir un sustrato.

## Ejemplo 8:

25 Síntesis de un copolímero que comprende tetrafluoroetileno y grupos funcionales que comprenden alcohol (TFE-VOH)

30 Se hidrolizaron los grupos acetato de vinilo del copolímero N° 100-0 del Ejemplo 1 en el alcohol vinílico del siguiente modo. A un matraz de botella redonda de 50 mL se añadieron 0,5 g del copolímero N° 100-0 (previamente disuelto en 10 mL de metanol) y 0,46 g de NaOH (previamente disuelto en 2 mL de agua DI). La mezcla se agitó y se calentó hasta 60 °C durante 5 horas. Entonces se acidificó la mezcla de reacción hasta pH 4, se precipitó en agua DI, se disolvió en metanol y se precipitó nuevamente en agua DI. El producto resultante fue un copolímero de TFE-VOH.

## Ejemplo 9:

Preparación de emulsiones que comprenden disolución no acuosa de fluoropolímero y disolución acuosa de fármaco

35 Se prepararon emulsiones usando el siguiente esquema general. Se preparó una primera disolución de cada copolímero del Ejemplo 1 disolviendo 0,1 g de los copolímeros de TFE-VAc en 99,9 g de acetona (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) para producir una disolución de polímero al 0,1 % en peso. Se formó una segunda disolución disolviendo 5,0 g de dexametasona fosfato sódico (DSP) (Spectrum, Gardena, CA) en 15,0 g de agua para producir una disolución al 25 % en peso de fármaco.

40 Se formaron emulsiones añadiendo gota a gota 0,52 g de la disolución de fármaco a 50 g de cada disolución de polímero con agitación vigorosa. Las emulsiones resultantes fueron de aspecto opaco. Las emulsiones resultantes contuvieron aproximadamente 98,83 % de acetona, 0,80 % de agua, 0,27 % de DSP y 0,10 % de TFE-VAc (g por g de emulsión total).

## Ejemplo 10:

Estabilidad cinética de emulsiones que comprenden disolución no acuosa de fluoropolímero y disolución acuosa de fármaco

45 Para examinar la estabilidad cinética de las emulsiones del Ejemplo 9, cada emulsión se dejó reposar en una mesa durante cuatro horas, y entonces se inspeccionó visualmente. Todas las emulsiones mostraron una ausencia de precipitación o gelificación visible, que indica estabilidad cinética de la emulsión en este periodo de tiempo. Como prueba adicional de estabilidad, se pulverizó cada emulsión sobre un sustrato de prueba de aluminio usando un cepillo de aire Badger (modelo 350, Badger Air Brush Co., Franklin Park, IL) a una presión de 20 psi (0,138 MPa).

50 Como indicación adicional de la estabilidad de la emulsión, la punta no se obstruyó durante la prueba de pulverización para ninguna de las emulsiones.

Para examinar la estabilidad cinética a largo plazo de las emulsiones del Ejemplo 9, se dejaron reposar en una mesa durante 7 días. Después de 1 día, todas las emulsiones mostraron una ausencia de precipitación visible o

5 gelificación, que indica estabilidad cinética de la emulsión en este periodo de tiempo. Después de 7 días, habían gelificado las emulsiones que comprendían los copolímeros N° 100-1 y N° 100-2, mientras que las emulsiones que comprendían los copolímeros N° 100-0, N° 100-3 y N° 100-4 siguieron siendo estables. Todas las emulsiones se pulverizaron satisfactoriamente sobre un sustrato de prueba de aluminio a una presión de 20 psi (0,138 MPa) sin obstrucción o bloqueo de otro modo de la punta de pulverización, que incluye emulsiones que comprendían N° 100-1 y N° 100-2.

Como indican estos resultados, todas las emulsiones del Ejemplo 9 son emulsiones cinéticamente estables.

Ejemplo 11:

Contenido máximo de agua en emulsiones de fluoropolímero para alcanzar el punto de opacidad

10 Se disolvieron en acetona los copolímeros del Ejemplo 1, y entonces se añadió agua con agitación vigorosa para formar una emulsión. Se determinó el máximo de agua que se podía añadir a la emulsión por el siguiente procedimiento. Se preparó una disolución de polímero disolviendo 1,0 g de los copolímeros del Ejemplo 1 en 99,0 g de acetona para preparar una disolución al 1 % en peso. Se añadieron 2,0 g de esta disolución de polímero a un vial de 20 mL, y se añadió gota a gota agua desionizada con agitación vigorosa para formar una emulsión. Se continuó  
15 añadiendo agua gota a gota hasta que la emulsión se volvió opaca. Se determinó que esta cantidad de agua era el máximo contenido de agua que podría tolerar la emulsión clara cinéticamente estable de copolímero, y se llama el punto de opacidad. Los resultados muestran que las emulsiones preparadas con el copolímero 100-3, que tiene el mayor contenido de acetato de vinilo y peso molecular, toleraron más agua que las emulsiones preparadas con los otros copolímeros, y por tanto, tiene un mayor punto de opacidad.

20 Tabla 4. Contenido máximo de agua de emulsiones de TFE-VAc

Copolímero N°	100-1	100-2	100-3	100-4
% en peso de agua	23,0 %	22,1 %	27,6 %	22,0 %

Ejemplo 12: (no según las reivindicaciones)

Preparación de embólicos que comprenden emulsiones de fluoropolímero de TFE-VOH

25 Se examinaron *in vitro* embólicos que comprendían emulsiones de TFE-VOH usando el siguiente procedimiento general. Se mezcló disolvente orgánico, que incluye DMSO, trietilenglicol (TEG, Fluka), polietilenglicol 200 (PEG200, Spectrum) y propilenglicol (PG, Aldrich) con agua en % en peso variable para formar una mezcla disolvente/agua. Se pesó TFE-VOH (sintetizado según el Ejemplo 8) en un vial de vidrio, y se añadió al vial una masa conocida de mezcla de disolvente/agua. El vial se calentó a 80 °C con volteo suave durante dos horas para emulsionar el copolímero y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La emulsión se extruyó por una aguja de jeringa de 22 ga en placas de Petri llenas con solución salina tamponada con fosfato (PBS), tras lo cual la mezcla de disolvente/agua  
30 difundió de la emulsión. Se evaluó la capacidad de la emulsión para formar un bolo coagulado coherente en la punta de la aguja, sin dispersión o formación de partículas. Para comparación, se prepararon y evaluaron similarmente disoluciones de copolímero disueltas en disolvente solo (sin agua).

Tabla 5. Diagrama de comparación de la formación de bolos

Tipo de embólico	Disolvente	% de agua	% en peso de copolímero	¿Se forma bolo?
Disolución	DMSO		5 %	no
Disolución	DMSO		8 %	sí
Disolución	DMSO		10 %	sí
Disolución	TEG		5 %	sí
Disolución	TEG		8 %	sí
Disolución	PEG200		5 %	no
Emulsión	DMSO/agua	40 %	6,5 %	sí
Emulsión	DMSO/agua	45 %	10 %	no
Emulsión	DMSO/agua	45 %	15 %	sí

Tipo de embólico	Disolvente	% de agua	% en peso de copolímero	¿Se forma bolo?
Emulsión	DMSO/agua	40 %	10 %	no
Emulsión	DMSO/agua	40 %	15 %	sí
Emulsión	TEG/agua	45 %	6,5 %	no
Emulsión	TEG/agua	45 %	8 %	no
Emulsión	TEG/agua	40 %	8 %	sí
Emulsión	PEG200/agua	40 %	8 %	sí
Emulsión	PG/agua	40 %	8 %	sí
Emulsión	PG/agua	30 %	6,5 %	sí

Ejemplo 13: (no según las reivindicaciones)

Máximo contenido de agua en emulsiones de embólicos de TFE-VOH

5 Se disolvió TFE-VOH (sintetizado según el Ejemplo 8) en DMSO para formar una disolución al 10 % en peso de disolución, y luego se añadió agua gota a gota con agitación vigorosa para formar una emulsión. Se determinó que el máximo de agua que se podría añadir gota a gota a la emulsión hasta que la emulsión fuera opaca era 47 % de agua. Este resultado muestra, en comparación con el Ejemplo 11, que la emulsión de copolímero de TFE-VOH podría tolerar significativamente más agua en comparación con las emulsiones de copolímeros de TFE-VAc antes de alcanzar el punto de opacidad.

10 Ejemplo 14: (no según las reivindicaciones)

Preparación de emulsiones que comprenden una disolución no acuosa de copolímero fluorado y una disolución acuosa de fármaco

15 Se examinaron *in vitro* embólicos que comprendían emulsiones que comprendían TFE-VOH usando el siguiente procedimiento general. Se preparó una disolución acuosa de fármaco disolviendo un agente de contraste de fase soluble en agua, iohexol USP (Omnipaque, GE Healthcare), en 60 % en peso de DMSO/40 % en peso de agua, a concentraciones de 140 y 240 mg L/mL. Se añadió el copolímero de TFE-VOH (sintetizado según el Ejemplo 8) a concentraciones de 6, 8 y 10 % en peso, y se calentó hasta 80 °C con volteo suave durante dos horas para formar emulsiones. Las emulsiones se extruyeron por un catéter de 2,5Fr (Rebar, EV3) en una placa de Petri llena de PBS. 20 Todas las emulsiones formaron una piel suave tras el contacto con el PBS, y formaron un bolo intacto coherente sin dispersión o particulación. Todos los bolos fueron radiopacos y visibles en fluoroscopia de exposición a disparo único 20 min después de la extrusión; después de 24 h, ya no fueron radiopacos bajo fluoroscopia de exposición a disparo único, que indica difusión del agente de contraste de fases del bolo.

Ejemplo 15: (no según las reivindicaciones)

Estabilidad cinética de emulsiones que comprenden fluoropolímero de TFE-VOH

25 Se dejó que emulsiones seleccionadas del Ejemplo 12 y Ejemplo 14 se asentaran sin alterar en una mesa. Como indicación de estabilidad cinética, se examinaron periódicamente para transparencia y para ausencia de precipitación, gelificación, separación de fases u opacidad. Las siguientes emulsiones, con y sin agente de contraste de fases de iohexol, fueron transparentes y fueron sin precipitación, gelificación, separación de fases u opacidad durante al menos 1 año, que indica estabilidad cinética a largo plazo.

30 Tabla 6. Emulsiones de TFE-VOH con estabilidad cinética en 1 año

Disolvente	% de agua	% en peso de copolímero	iohexol mg L/mL
DMSO/agua	40 %	8 %	*
PG/agua	40 %	8 %	*
PEG150/agua	40 %	8 %	*
TEG/agua	40 %	8 %	*

Disolvente	% de agua	% en peso de copolímero	iohexol mg L/mL
DMSO/agua	40 %	6 %	140
DMSO/agua	40 %	8 %	140
DMSO/agua	40 %	10 %	140
DMSO/agua	40 %	8 %	240
* Iohexol no añadido a la emulsión			

Ejemplo 16: (no según las reivindicaciones)

Embolización de un riñón ovino usando una emulsión que comprende disolución no acuosa de fluoropolímero y disolución acuosa de fármaco

5 Se examinó una emulsión de TFE-VOH *in vivo* para su capacidad para embolizar un órgano. Se anestesió una oveja doméstica hembra. Se accedió a una arteria renal por una arteria femoral usando técnicas de microcatéter. Se cebó un microcatéter de 2,5 Fr (Rebar, EV3) con una disolución de 60/40 % de DMSO/agua, y luego se insertó en la arteria renal. Se inyectó aproximadamente 1 mL de una emulsión que comprendía 6 % en peso de TFE-VOH (sintetizada según el Ejemplo 8) y 140 mg L/mL de iohexol (Omnipaque, GE Healthcare), en 60/40 % de DMSO/agua, en la arteria renal con visualización angiográfica.

10 La angiografía demostró la penetración distal de la emulsión sin pruebas de vasoespasm. El microcatéter se dejó *in vivo* durante 2 min para permitir que la emulsión extruida formara una piel y endureciera en un bolo embólico coherente. Después del tiempo de permanencia de 2 min, se extrajo el microcatéter, no hubo evidencia de que el bolo se hubiera adherido a la punta del catéter o le hubiera dado la vuelta a la arteria renal. Además, no hubo evidencia de que DMSO/disolución acuosa hubiera dañado el microcatéter u otro equipo quirúrgico. La angiografía de contraste confirmó la embolización del riñón. Las FIGS. 8(a) y 8(b) representan un riñón ovino pre- y posembolización, respectivamente.

Ejemplo 17: (no según las reivindicaciones)

20 Embolización de un riñón ovino usando una emulsión que comprende disolución no acuosa de fluoropolímero y disolución acuosa de fármaco

25 Se examinó *in vivo* una emulsión de TFE-VOH para su capacidad para embolizar una arteria. Se anestesió una oveja doméstica hembra. Se accedió a una arteria renal por una arteria femoral usando técnicas de microcatéter. Se cebó un microcatéter de 2,5 Fr (Rebar, EV3) con una disolución de 60/40 % de DMSO/agua, y luego se insertó en la arteria renal. Se inyectó aproximadamente 1 mL de una emulsión que comprendía 8 % en peso de TFE-VOH (sintetizada según el Ejemplo 8) y 240 mg L/mL de iohexol, disuelto en 60/40 % de DMSO/agua, en la arteria renal con visualización angiográfica.

30 La angiografía demostró la penetración distal de la emulsión sin pruebas de vasoespasm. El microcatéter se dejó *in vivo* durante 2 minutos para permitir que la emulsión extruida formara una piel y endureciera en un bolo embólico coherente. Después del tiempo de permanencia de 2 min, se extrajo el microcatéter, no hubo evidencia de que el bolo se hubiera adherido a la punta del catéter o le hubiera dado la vuelta a la arteria renal. Además, no hubo evidencia de que DMSO/disolución acuosa hubiera dañado el microcatéter u otro equipo quirúrgico. La angiografía de contraste confirmó la embolización del riñón.

Ejemplo 18:

35 Embolización de un riñón porcino usando una emulsión que comprende disolución no acuosa de fluoropolímero y disolución acuosa de fármaco

40 Se examinó *in vivo* una emulsión de TFE-VOH para su capacidad para embolizar una arteria. Se anestesió un cerdo doméstico hembra. Se accedió a una arteria renal por una arteria femoral usando técnicas de microcatéter. Se cebó un microcatéter de 2,8 Fr (Rebar, EV3) con una disolución de 60/40 % de PG/agua, luego se insertó en la arteria renal. Se inyectó aproximadamente 1 mL de una emulsión que comprendía 8 % en peso de TFE-VOH (sintetizada según el Ejemplo 8) y 140 mg L/mL de iohexol, disuelto en 60/40 % de PG/agua, en la arteria renal con visualización angiográfica. La angiografía demostró la penetración distal de la emulsión sin pruebas de vasoespasm. El microcatéter se dejó *in vivo* durante 2 min para permitir que la emulsión extruida formara una piel y endureciera en un bolo embólico coherente. Después del tiempo de permanencia de 2 min, se extrajo el microcatéter, no hubo evidencia de que el bolo se hubiera adherido a la punta del catéter o le hubiera dado la vuelta a la arteria renal. Además, no hubo evidencia de que PG/disolución acuosa hubiera dañado el microcatéter u otro equipo quirúrgico.

La angiografía de contraste confirmó la embolización del riñón. Las FIGS. 9(a) y 9(b) representan un riñón porcino pre- y posembolización, respectivamente.

Ejemplo 19: (no según las reivindicaciones)

5 Embolización de un tendón de la corva ovino usando una emulsión que comprende disolución no acuosa de fluoropolímero y disolución acuosa de fármaco

Se examinó *in vivo* una emulsión de TFE-VOH para su capacidad para embolizar un músculo. Se anestesió una oveja doméstica hembra. Se inyectó aproximadamente 1 mL de una emulsión del Ejemplo 17, en el tendón de la corva por una aguja de 18 ga con visualización angiográfica. La angiografía demostró la penetración distal de la emulsión sin pruebas de espasmo muscular. La angiografía de contraste confirmó la embolización del músculo.

10 Ejemplo 20: (no según las reivindicaciones)

Inyección de una emulsión que comprende disolución no acuosa de fluoropolímero y disolución acuosa de fármaco en una envoltura

Se examinó *ex situ* una emulsión de TFE-VOH para su capacidad para ser inyectada en una envoltura para ocluir una luz o espacio corporal

15 Se preparó una envoltura hecha de un tubo de película de ePTFE. El tubo de película de ePTFE se hizo de película de ePTFE de 12 mm de ancho envolviendo helicoidalmente un mandril de SST de 14 mm de diámetro en un modo diagonal a un ángulo de aproximadamente 20°. Entonces se sometieron el mandril y el tubo de película a un tratamiento térmico en un horno industrial Grieve modelo NT-1000 de 370 °C durante 15 minutos y se dejó que se enfriaran. Entonces se sacó del mandril el tubo de película y se estiró longitudinalmente hasta que el diámetro se redujo hasta aproximadamente 3 mm. Se ató un nudo en un extremo del tubo de película, y se cortó el exceso de material con tijeras a una longitud de aproximadamente 14 mm desde el nudo. Se fijó el extremo opuesto del tubo de película a una aguja de dispensación de adhesivo (Nordson EFD, East Providence, Rhode Island; número de pieza 7018068) con adhesivo de cianoacrilato y se envolvió de la misma película de ePTFE que antes. La envoltura resultante comprendió un tubo de película de ePTFE de aproximadamente 3 mm de diámetro, se selló en un extremo y se unió a una aguja de dispensación en el extremo opuesto, y fue distensible hasta aproximadamente 20 25 12 mm de diámetro por la inyección de medio de fluido por la aguja dispensadora en el tubo de película.

Se inyectaron aproximadamente 2 mL de una emulsión preparada según el Ejemplo 18 en la envoltura por la aguja dispensadora. La emulsión se inyectó fácilmente a través de la aguja dispensadora e hinchó parcialmente la envoltura. Se sumergió brevemente la envoltura en metanol para humedecer el ePTFE, entonces se transfirió inmediatamente a un vaso de precipitados lleno de agua desionizada. Se observó que el propilenglicol de la emulsión difundió a través del tubo de película de ePTFE en el agua desionizada. Se inyectó posteriormente aproximadamente 1 mL de agua desionizada en la envoltura, mientras que se sumergió en el vaso de precipitados. Se observó que la emulsión formó una masa esponjosa compatible dentro de la envoltura en el plazo de 10 minutos, sin precipitación o particulación observada que cruzara el tubo de película de ePTFE o escapara de otro modo de la envoltura. La FIG. 10 representa la emulsión preparada inyectada en una envoltura oclusiva.

35 Ejemplo 21:

Caracterización de la distribución de fármaco en una película recubierta formada de una emulsión de un agente soluble en agua dispersado en una disolución no acuosa de fluoropolímero

40 Se prepararon películas recubiertas de fármaco según los Ejemplos 2-5 y se denominaron respectivamente DS, VS, DE y VE. Se utilizó espectroscopía Raman confocal (LabRAM ARAMIS; Horiba Scientific; Kioto, Japón) sobre las películas para obtener mapas especiales del sustrato de ePTFE, contenido de DSP y copolímero usado en el recubrimiento. Estos datos de mapeo pueden inferir en la consistencia de cobertura del recubrimiento y el grado de uniformidad del contenido de fármaco. Las longitudes de onda para el copolímero y DSP fueron 631,2 y 532,0 cm<sup>-1</sup>, respectivamente.

45 La muestra DS, que comprendía una suspensión cinéticamente inestable de un fluoropolímero disuelto en un disolvente fluorado con un fármaco soluble en agua, no mostró esencialmente recubrimiento y ninguna cobertura de fármaco usando espectroscopía Raman confocal.

La muestra VS, que comprendía una suspensión cinéticamente inestable de un fluoropolímero disuelto en un disolvente orgánico de Clase 3 con un fármaco soluble en agua, mostró cobertura incoherente de fármaco, ya que cualquier fármaco presente se observó como pequeños agregados discretos usando espectroscopía Raman confocal.

50 La muestra DE, que comprendía una Emulsión cinéticamente inestable de un fluoropolímero y un disolvente fluorado combinados en una disolución acuosa de DSP, esencialmente no mostró fármaco usando espectroscopía Raman confocal.

La muestra VE, que comprendía una emulsión cinéticamente estable de un fluoropolímero disuelto en un disolvente orgánico de Clase III con un fármaco soluble en agua, mostró un alto grado de cobertura coherente con una distribución uniforme de fármaco a un alto contenido de fármaco, usando espectroscopía Raman confocal.

Ejemplo 22:

- 5 Síntesis de un copolímero que comprende tetrafluoroetileno y grupos funcionales que comprenden amina (TFE-VOH-AcAm)

Se preparó el fluoropolímero que contenía amina, poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico-co-vinil[aminobutiraldehído acetal])(TFE-VOH-AcAm), usando las siguientes condiciones.

- 10 Se disolvió el copolímero del Ejemplo 8 en metanol a 2,5 % p/v. A 50 g de esta disolución se añadieron 33 mL de agua DI con agitación con vórtex para producir una disolución homogénea. A esta disolución se añadió 0,153 g de aminobutiraldehído dimetil acetal (Aldrich) y 0,120 mL de una disolución al 37 % de HCl. Se hizo reaccionar la disolución con agitación bajo nitrógeno, 80 °C, durante 48 horas. Se añadió gota a gota hidróxido sódico desde una disolución 1 M hasta un pH de aproximadamente 9,0. Se recuperó el copolímero de TFE-VOH-AcAm resultante mediante la precipitación en abundante agua DI. Se filtró el precipitado, se redisolvió en metanol y se volvió a precipitar en abundante agua DI durante dos ciclos más. El producto final se secó a vacío a 60 °C durante 3 horas. FTIR y RMN de carbono confirmaron una estructura de producto que comprendía tetrafluoroetileno y grupos funcionales que comprendían amina asociada al esqueleto de polímero mediante grupos acetal.
- 15

Ejemplo 23:

Preparación de emulsiones que comprenden disolución no acuosa de fluoropolímero y disolución acuosa de fármaco

- 20 Se prepara una emulsión usando el siguiente esquema general. Se preparó una primera disolución disolviendo 0,1 g del copolímero de TFE-VOH-AcAm del Ejemplo 22 en 99,9 g de acetona para producir una disolución al 0,1 % en peso de polímero. Se forma una segunda disolución disolviendo 5,0 g de dexametasona fosfato sódico (DSP) (Spectrum, Gardena, CA) en 15,0 g de agua para producir una disolución al 25 % en peso de fármaco.

- 25 Se forma una emulsión añadiendo gota a gota 0,52 g de la disolución de fármaco a 50 g de la disolución de polímero con agitación vigorosa. Las emulsiones resultantes son de aspecto opaco, pero no experimentan separación de fases. Las emulsiones resultantes contienen aproximadamente 98,83 % de acetona, 0,80 % de agua, 0,27 % de DSP y 0,10 % de TFE-VOH-AcAm (g por g de emulsión total). La emulsión se agita durante aproximadamente 1 h usando una placa de agitación convencional. Cuando se detiene la agitación, no se observa que ocurra separación de fases o precipitación de DSP durante un periodo de al menos 15 minutos, y como tal se determina que es cinéticamente estable.
- 30

Ejemplo 24:

Estudio de M-DSC para evaluar el grado de mezcla molecular

Este ejemplo describe la mezcla molecular entre un copolímero fluorado y un fármaco soluble en agua cuando se recubre sobre un sustrato, como se mide por calorimetría diferencial de barrido modulada (M-DSC).

- 35 Se usó M-DSC para examinar el grado de mezcla molecular entre una fase de copolímero fluorado que comprende TFE-VAc y una fase de fármaco soluble en agua que comprende DSP, cuando se aplicó sobre un sustrato.

- 40 M-DSC es capaz de discriminar entre contribuciones termodinámicas y cinéticas a las propiedades térmicas de un polímero durante una rampa de calentamiento oscilante (véase, por ejemplo, JD Menczel, "Differential Scanning Calorimetry (DSC)", en Thermal Analysis of Polymers: Fundamentals and Applications, JD Menczel (Ed.), Wiley, 2009, pp 168-208, incorporado en el presente documento como referencia). El flujo de calor total se divide en flujos de calor reversibles (termodinámico) y no reversibles (cinético). El flujo de calor reversible se obtiene de la capacidad calorífica de la muestra; fenómenos tales como la separación/remezcla de dominios de copolímeros, desplegamiento/replegamiento de cadenas poliméricas, reorganización de fases de copolímeros y similares, contribuyen a una capacidad calorífica de exceso medida como una transición exotérmica invertida. Estas transiciones son acontecimientos reversibles que responden a la rampa de calor oscilante. Los flujos de calor no reversibles son los acontecimientos que no responden a la rampa de calor oscilante, que incluyen transiciones tales como la fusión medida como una transición endotérmica no reversible.
- 45

- 50 Se puede detectar la presencia o ausencia de interacciones a escala molecular entre la fase de copolímero fluorado y la fase de fármaco soluble en agua en los flujos de calor reversibles y no reversibles. Si la fase de fármaco soluble en agua es capaz de mezclarse a una escala molecular con la fase de copolímero fluorado, puede plastificar la cristalinidad del copolímero fluorado, y/o puede ayudar en la compatibilización de los segmentos fluorados y no fluorados de la cadena polimérica. Dichos acontecimientos son detectables en la transición endotérmica no reversible y/o en la transición exotérmica de inversión, respectivamente.

Se preparó sustrato recubierto "TFE-VAc recubierto". Se recubrió la Disolución V del Ejemplo 3 sobre una película de politetrafluoroetileno expandido (WL Gore & Associates, Inc.) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 para formar el sustrato recubierto "TFE-VAc recubierto". La masa de recubrimiento promedio de "TFE-VAc recubierto" fue aproximadamente 431 ug/cm<sup>2</sup> después del secado.

5 Se preparó el sustrato recubierto "Suspensión V" según el Ejemplo 3.

Se preparó el sustrato recubierto "Disolución V ESTABLE". A 100 g de Disolución V del Ejemplo 3 se añadió 1,0 g de dexametasona (Spectrum), para proporcionar una relación de 9 % de polímero de TFE-VAc: 91 % de dexametasona. La acetona es un disolvente para la dexametasona, y se observó que la dexametasona se disolvía completamente en la Disolución V. Se pulverizó la disolución sobre una película de politetrafluoroetileno expandido (WL Gore & Associates, Inc.) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 para formar el sustrato recubierto "Disolución V ESTABLE". La masa promedio de recubrimiento de la "Disolución V ESTABLE" fue aproximadamente 2720 ug/cm<sup>2</sup> después del secado.

Se preparó el sustrato recubierto "Emulsión V ESTABLE" según el Ejemplo 5.

15 Para el análisis de M-DSC, se examinaron 5-10 mg de muestras de cada sustrato recubierto usando el modelo N<sup>o</sup> Q2000 de M-DSC (TA Instruments, New Castle, DE), desde -20 °C hasta 100 °C, usando una rampa de calentamiento de 5 °C/min, con una tasa de oscilación de +/-0,5 °C cada 40 s. Después del calentamiento, las muestras se devolvieron hasta temperatura ambiente durante al menos 2 horas, y se analizaron una segunda vez.

20 TFE-VAc (como se sintetizó según el Ejemplo 1, N<sup>o</sup> 100-0, "resina de TFE-VAc") mostró una marcada exoterma reversible (capacidad calorífica de exceso) solapada con una marcada endoterma no reversible (transición de fusión) en el intervalo de temperatura de aproximadamente 45-55 °C. El politetrafluoroetileno expandido, PATT-D, DSP y dexametasona no muestran transiciones reversibles ni no reversibles en este intervalo de temperatura; así, cualquier transición observada en el intervalo de aproximadamente 45-55 °C fue únicamente atribuible al componente de copolímero de TFE-VAc.

25 La Figura 12 muestra la magnitud de la primera y segunda capacidad calorífica de exceso reversible (Cp1 y Cp2) y la primera y segunda transición de fusión no reversible (Hm1 y Hm2) de la primera y segunda serie de calentamiento para las muestras probadas, en el intervalo de aproximadamente 45-55 °C, normalizadas a la masa de TFE-VAc presente en cada muestra.

30 Cuando se disolvió TFE-VAc en disolvente y se aplicó sobre un sustrato ("TFE-VAc recubierto"), hubo una reducción en Cp1 (aproximadamente 75 %) y Hm1 (aproximadamente 45 %) en comparación con la resina de base ("TFE-VAc resina"). Este resultado indicó cierta pérdida de cristalinidad y cierta pérdida de capacidad calorífica de exceso de TFE-VAc atribuible a los procesos de disolución, pulverización y secado durante el recubrimiento. Sin embargo, la segunda serie de calentamiento (Cp2 y Hm2) del sustrato recubierto fue casi idéntica a la resina de base, que indica que el proceso de recubrimiento no afectó las propiedades térmicas inherentes de TFE-VAc.

35 Cuando se aplicó una suspensión de DSP soluble en agua en una disolución no acuosa de TFE-VAc sobre un sustrato ("Suspensión V"), la primera y segunda Cp y Hm fueron idénticas al sustrato que comprende solo TFE-VAc ("TFE-VAc recubierto"). Esto indicó que la fase de DSP no se mezcló a escala molecular a ningún grado apreciable con la fase de TFE-VAc y siguió separada en fases.

40 Cuando una disolución de dexametasona soluble en disolvente en una disolución no acuosa de TFE-VAc se aplicó sobre un sustrato ("Disolución V ESTABLE"), hubo una gran reducción en Hm1 y Hm2 (aproximadamente 90 %) y una desaparición de Cp1 y Cp2, cuando se comparó con "TFE-VAc recubierto" o con "Suspensión V". Estas reducciones indicaron que la mezcla ocurrió a escala molecular entre la fase de dexametasona y la fase de TFE-VAc, reduciendo la cristalinidad de la fase de TFE-VAc y aumentando la compatibilización de segmentos de la fase de TFE-VAc.

45 Cuando se aplicó una emulsión cinéticamente estable de DSP soluble en agua en agua y TFE-VAc no acuosa sobre un sustrato ("Emulsión V ESTABLE"), también mostró una gran reducción en Hm1 y Hm2 (aproximadamente 80 % y aproximadamente 70 %, respectivamente) y una desaparición de Cp1 y Cp2, cuando se comparó con "TFE-VAc recubierto" o con "Suspensión V". Otra vez, estas reducciones indicaron que la mezcla a escala molecular ocurrió entre la fase de DSP y la fase de TFE-VAc, reduciendo la cristalinidad y aumentando la compatibilización de segmentos de la fase de TFE-VAc. Esto es un resultado sorprendente e inesperado, ya que un experto habitual en la técnica predeciría que DSP y TFE-VAc serían incapaces de mezclarse a un nivel molecular, como se ilustra por "Suspensión V". Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que la emulsión ayuda en la mezcla a una escala molecular de la fase de DSP con la fase de TFE-VAc, un fenómeno que puede no ser obtenido usando una suspensión de DSP en TFE-VAc, independientemente de cómo de pequeñas o finamente suspensas puedan estar las partículas de DSP.

55

## REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de una emulsión de agua en disolvente que comprende un copolímero de tetrafluoroetileno disuelto en un disolvente orgánico miscible con agua, una fase acuosa y un agente que comprende uno de un agente soluble en agua y un agente hidrófobo, comprendiendo el método las etapas de:
- 5 a. disolver un copolímero de tetrafluoroetileno en un disolvente orgánico miscible con agua seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, acetona, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, sulfóxido de dimetilo, etanol, acetato de etilo, formiato de etilo, ácido fórmico, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo y acetato de metilo,
- 10 b. proporcionar una fase acuosa,
- c. disolver un agente que comprende uno de un agente soluble en agua y un agente hidrófobo, y
- d. combinar el copolímero de tetrafluoroetileno con el agente disuelto, de forma que la emulsión sea cinéticamente estable.
2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agente es un agente terapéutico, o es un complejo de inclusión que comprende un agente hidrófobo y un agente de complejación hidrófilo, o es un agente soluble en agua que se disuelve en la fase acuosa.
- 15 3. Un método de recubrimiento de un sustrato que comprende una emulsión de agua en disolvente que comprende las etapas de:
- 20 a. proporcionar una emulsión de agua en disolvente que comprende un copolímero de tetrafluoroetileno, una fase de disolvente que comprende un disolvente orgánico miscible con agua seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, acetona, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, sulfóxido de dimetilo, etanol, acetato de etilo, formiato de etilo, ácido fórmico, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo y acetato de metilo, un agente que comprende uno de un agente soluble en agua y un agente hidrófobo,
- 25 una fase acuosa, en donde dicha emulsión es cinéticamente estable;
- b. aplicar la emulsión de agua en disolvente al sustrato; y
- c. retirar el disolvente y agua.
4. El método de la reivindicación 3, en donde dicho agente es un complejo de inclusión que comprende un agente hidrófobo y un agente de complejación hidrófilo; o
- 30 en donde dicho agente es un agente terapéutico, opcionalmente en donde dicho agente terapéutico se selecciona de un grupo que consiste en agentes de contraste; proteínas y péptidos; anticoagulantes; inhibidores del crecimiento de células vasculares; analgésicos; antibióticos; agentes antiinflamatorios; células de mamífero; eucariotas; procariotas; células somáticas; células germinativas; eritrocitos; plaquetas; virus; priones; ADN; vectores de ARN; fracciones celulares; mitocondrias; agentes antineoplásicos; agentes antiproliferativos; agentes antimitóticos; agentes anestésicos; inhibidores de la prostaglandina; inhibidores de plaquetas; agentes citotóxicos; paclitaxel; sirolimus; agentes citostáticos; afectores de la proliferación celular; agentes vasodilatadores; cilostazol; carvedilol; antibióticos; y combinaciones de los mismos.
- 35 5. El método de la reivindicación 3, en donde dicha fase acuosa es inferior a aproximadamente 500 nm por espectroscopía Raman.
- 40 6. El método de la reivindicación 3, en donde dicho copolímero de tetrafluoroetileno comprende grupos funcionales seleccionados de un grupo que consiste en acetato, alcohol, amina y amida.
7. El método de la reivindicación 3, en donde dicho copolímero de tetrafluoroetileno es poli(tetrafluoroetileno-co-acetato de vinilo)(TFE-VAc); o
- en donde dicho copolímero de tetrafluoroetileno es poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico)(TFE-VOH); o
- 45 en donde dicho copolímero de tetrafluoroetileno es poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico-co-vinil[aminobutiraldehído acetal (TFE-VOH-AcAm)).
8. El método de la reivindicación 3, en donde dicha emulsión no se remueve o agita durante la aplicación sobre dicho sustrato.
9. El método de la reivindicación 3, en donde dicho copolímero de tetrafluoroetileno y dicho agente soluble en agua se distribuyen uniformemente sobre dicho sustrato.
- 50

10. El método de la reivindicación 3, en donde dicho sustrato se selecciona de un grupo que consiste en un dispositivo médico, un órgano y tejido, y combinaciones de los mismos, opcionalmente en donde dicho sustrato es un dispositivo médico, además opcionalmente:

5 en donde dicho dispositivo médico se selecciona del grupo que consiste en un injerto, prótesis endovascular, injerto de prótesis endovascular, parche vascular, parche de tejido blando, válvula del corazón, sutura, globo médico, filtro, catéter y una derivación implantable; o

en donde dicho dispositivo médico tiene una aplicación de un solo uso.

10 11. El método de la reivindicación 3, en donde dicha emulsión es capaz de ser aplicada sobre un dispositivo médico usando un único aplicador y en donde dicho único aplicador se selecciona de un grupo que consiste en una boquilla de pulverización, baño de inmersión, pipeta, dispensador, aguja, catéter, microcatéter, jeringa o miembro en forma de barrena; o

en donde dicha emulsión se ha aplicado a dicho dispositivo médico por al menos uno de recubrimiento por inmersión, pipeteado, pulverización y con cepillo.

12. Una emulsión de agua en disolvente que comprende:

15 un copolímero de tetrafluoroetileno disuelto en un disolvente orgánico miscible con agua seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, acetona, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, sulfóxido de dimetilo, etanol, acetato de etilo, formiato de etilo, ácido fórmico, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo y acetato de metilo;

20 una fase acuosa; y

un agente que comprende uno de un agente soluble en agua y un agente hidrófobo, en donde la emulsión es cinéticamente estable.

25 13. La emulsión de agua en disolvente de la reivindicación 12, en donde dicho agente es un complejo de inclusión que comprende un agente de complejación hidrófilo y un agente terapéutico hidrófobo, opcionalmente en donde dicho complejo de inclusión comprende una molécula de ciclodextrina y un terapéutico hidrófobo; o

30 en donde dicho agente es un agente terapéutico, opcionalmente en donde dicho agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en agentes de contraste; proteínas y péptidos; anticoagulantes; inhibidores del crecimiento de células vasculares; analgésicos; antibióticos; agentes antiinflamatorios; células de mamífero; eucariotas; procariotas; células somáticas; células germinativas; eritrocitos; plaquetas; virus; priones; ADN; vectores de ARN; fracciones celulares; mitocondrias; agentes antineoplásicos; agentes antiproliferativos; agentes antimitóticos; agentes anestésicos; inhibidores de la prostaglandina; inhibidores de plaquetas; agentes citotóxicos; paclitaxel; sirolimus; agentes citostáticos; afectores de la proliferación celular; agentes vasodilatadores; cilostazol; carvedilol; antibióticos; y combinaciones de los mismos.

35 14. La emulsión de agua en disolvente de la reivindicación 12, en donde dicho copolímero de tetrafluoroetileno comprende un grupo funcional seleccionado de un grupo que consiste en acetato, alcohol, amina y amida; o

en donde dicho copolímero de tetrafluoroetileno es poli(tetrafluoroetileno-co-acetato de vinilo) (TFE-VAc); o

en donde dicho copolímero de tetrafluoroetileno es poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico) (TFE-VOH); o

en donde dicho copolímero de tetrafluoroetileno es poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico-co-vinil[aminobutiraldehído acetal (TFE-VOH-AcAm)).

40 15. El método de la reivindicación 3, en donde dicho copolímero de tetrafluoroetileno y dicho agente se distribuyen uniformemente sobre dicho sustrato.

16. La emulsión de agua en disolvente de la reivindicación 12, en donde la emulsión es cinéticamente estable a 25 °C durante al menos 5 min sin remover o agitar; o

en donde la emulsión es cinéticamente estable a 25 °C durante al menos 4 meses sin remover o agitar.

45 17. La emulsión de agua en disolvente de la reivindicación 12, en donde dicha emulsión se aplica sobre un sustrato.

18. La emulsión de agua en disolvente de la reivindicación 17, en donde dicha emulsión se aplica sobre dicho sustrato usando un único aplicador que comprende uno de una boquilla de pulverización, baño de inmersión, aguja, catéter, microcatéter o miembro en forma de barrena.

50 19. La emulsión de agua en disolvente de la reivindicación 17, en donde dicho sustrato se selecciona de un grupo que consiste en un dispositivo médico, un órgano y tejido, y combinaciones de los mismos, opcionalmente en donde

dicho sustrato es un dispositivo médico, además opcionalmente en donde dicho dispositivo médico se selecciona de un grupo que consiste en un injerto, prótesis endovascular, injerto de prótesis endovascular, parche vascular, parche de tejido blando, válvula del corazón, sutura, globo médico, filtro, catéter y una derivación implantable, o en donde dicho dispositivo médico tiene una única aplicación de uso.

- 5 20. La emulsión de agua en disolvente de la reivindicación 17, en donde dicha emulsión no se remueve o agita durante la aplicación sobre dicho sustrato.

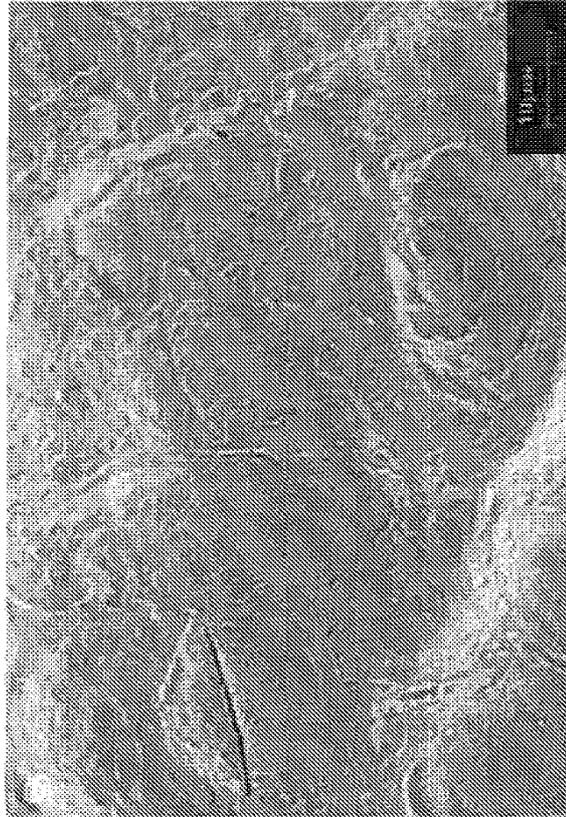


FIG. 1

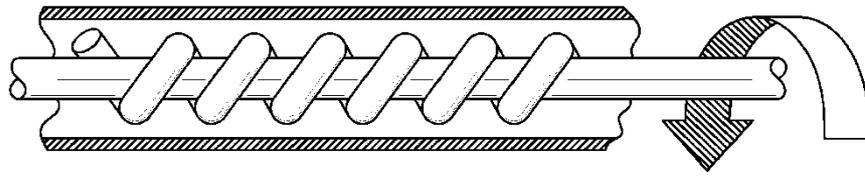


FIG. 2(a)

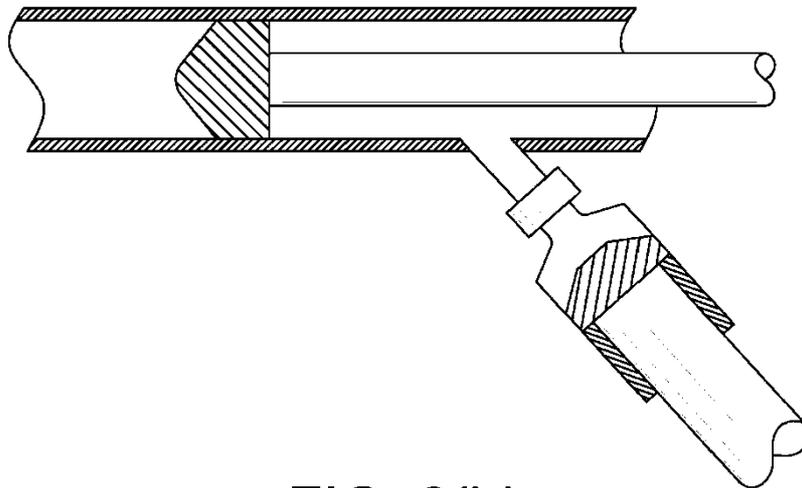


FIG. 2(b)

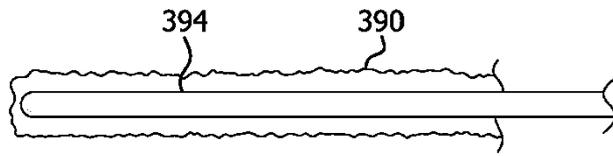


FIG. 3(a)

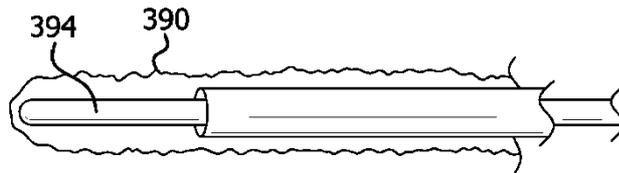


FIG. 3(b)

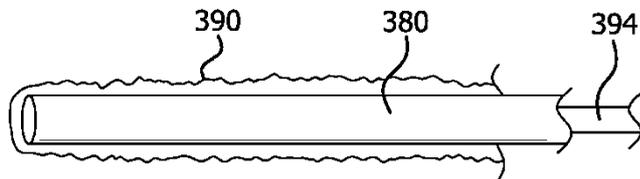


FIG. 3(c)

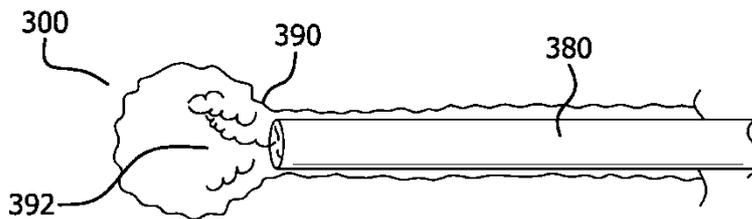


FIG. 3(d)

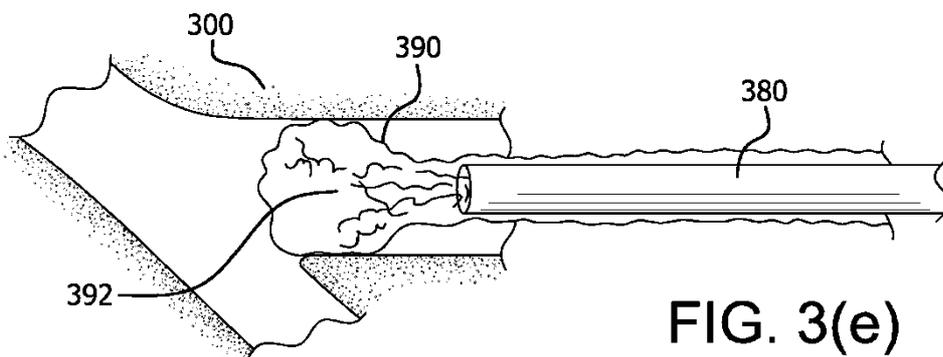


FIG. 3(e)

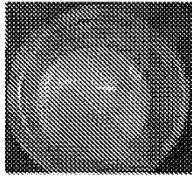


FIG. 4(a)

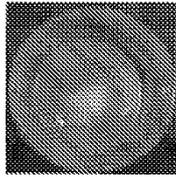


FIG. 4(b)

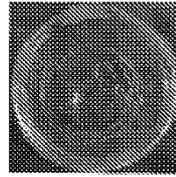


FIG. 4(c)

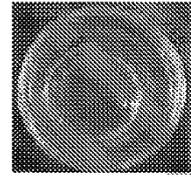


FIG. 4(d)

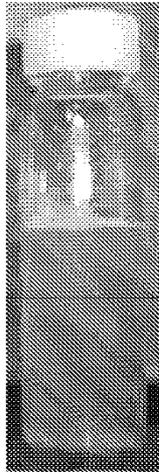


FIG. 5(a)(i)

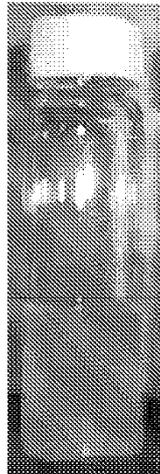


FIG. 5(b)(i)

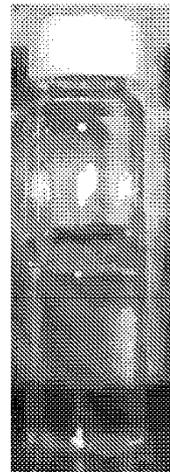


FIG. 5(c)(i)

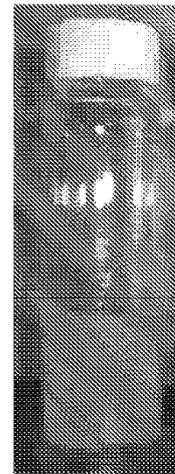


FIG. 5(d)(i)

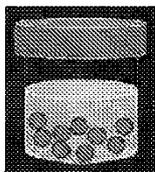


FIG. 5(a)(ii)

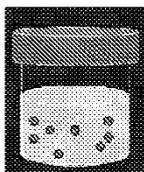


FIG. 5(b)(ii)

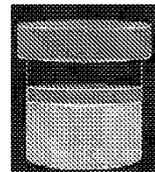


FIG. 5(c)(ii)

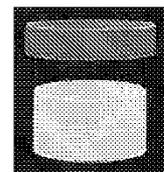


FIG. 5(d)(ii)

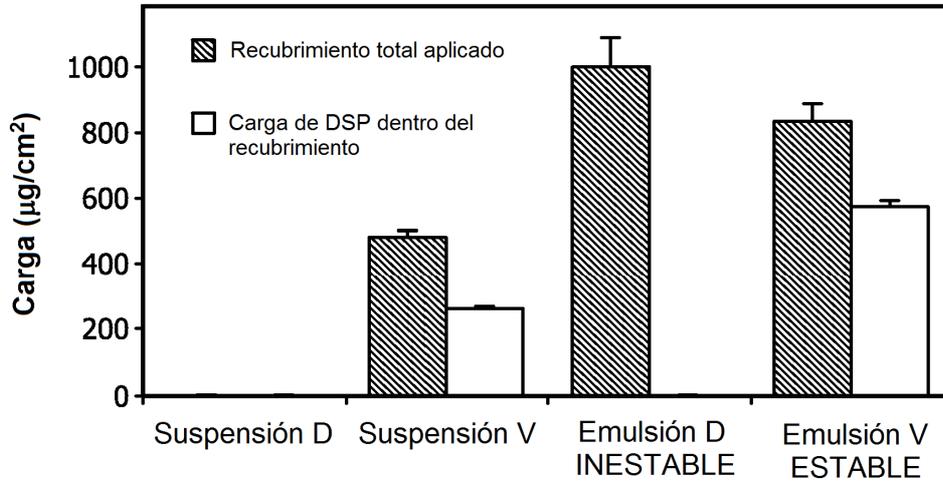


FIG. 6(a)

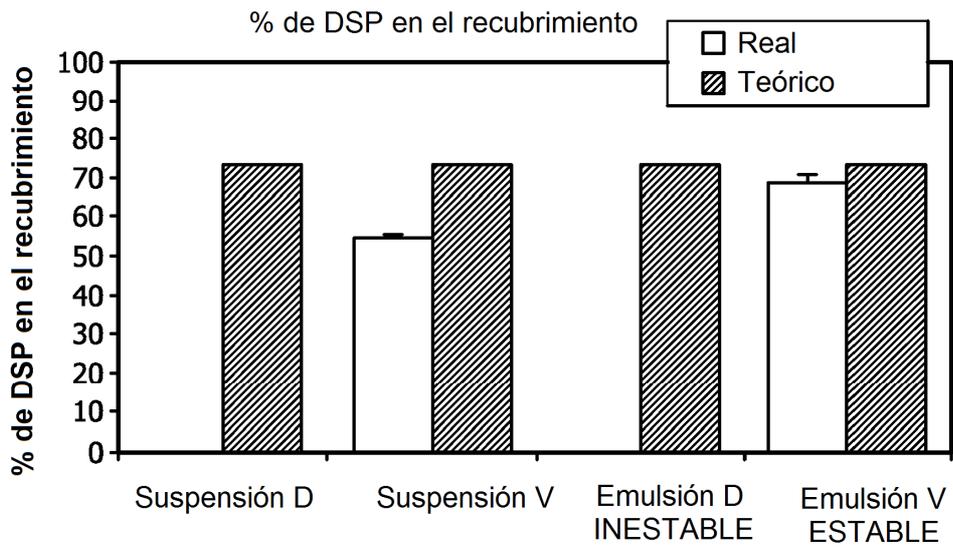


FIG. 6(b)



FIG. 7(a)

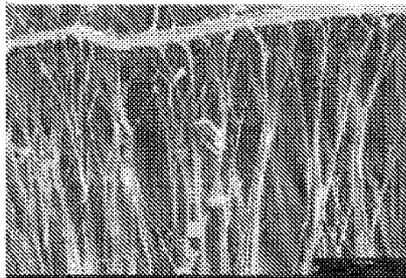


FIG. 7(b)

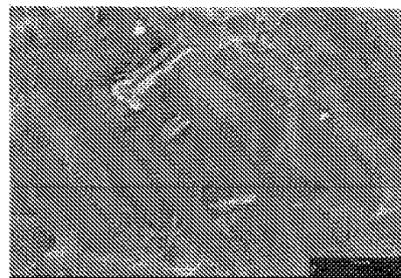


FIG. 7(c)

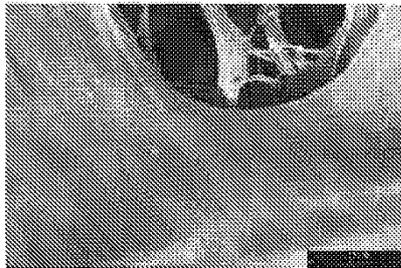


FIG. 7(d)

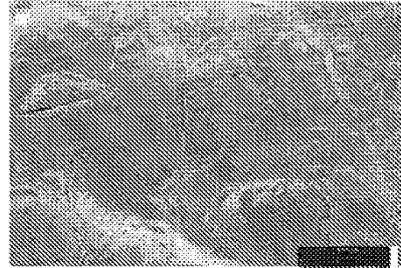


FIG. 7(e)

Preembolización  
de riñón ovino

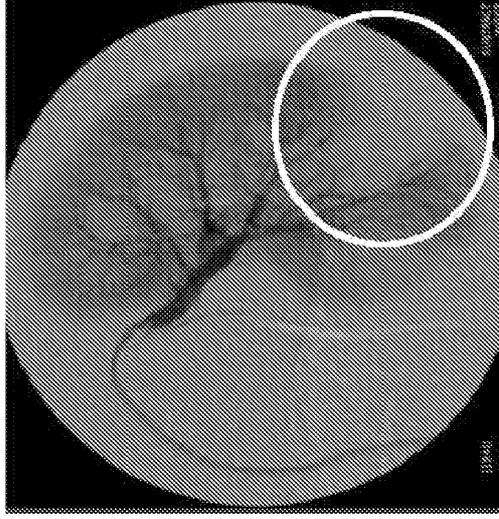


FIG. 8(b)

Preembolización  
de riñón ovino

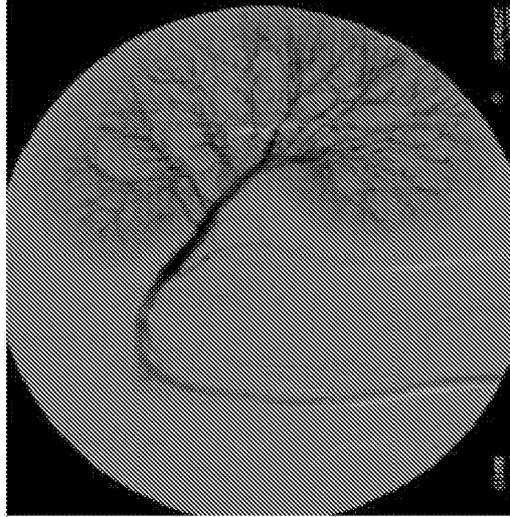


FIG. 8(a)

Posembolización  
de riñón porcino

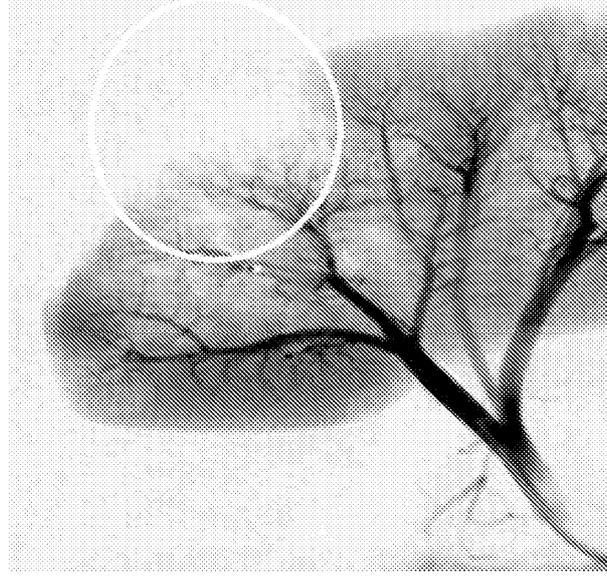


FIG. 9(b)

Preembolización  
de riñón porcino



FIG. 9(a)



**FIG. 10**

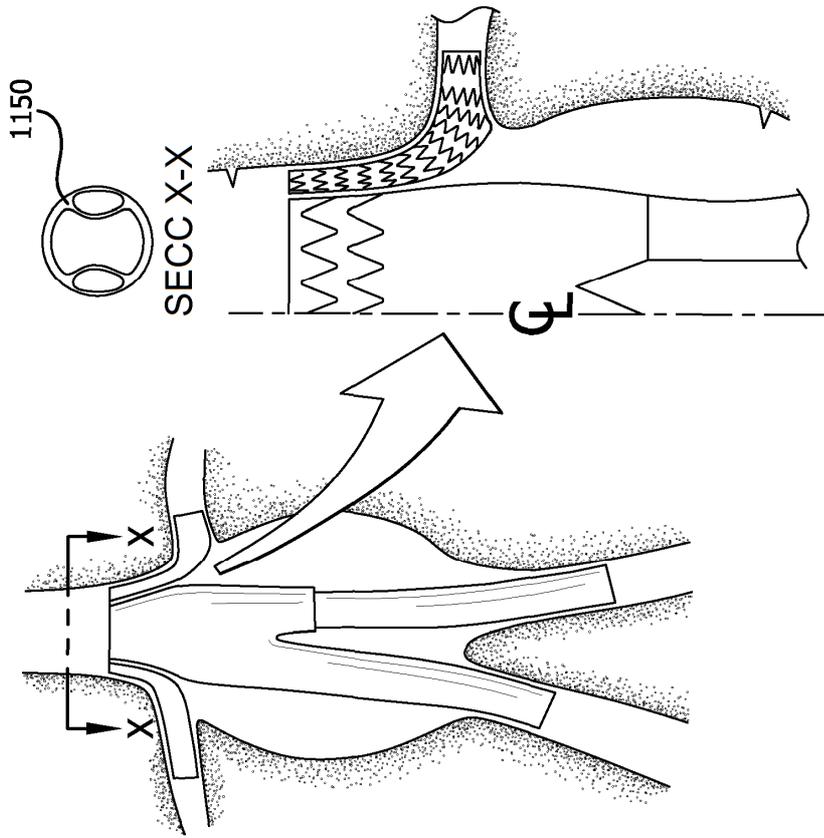


FIG. 11(a)

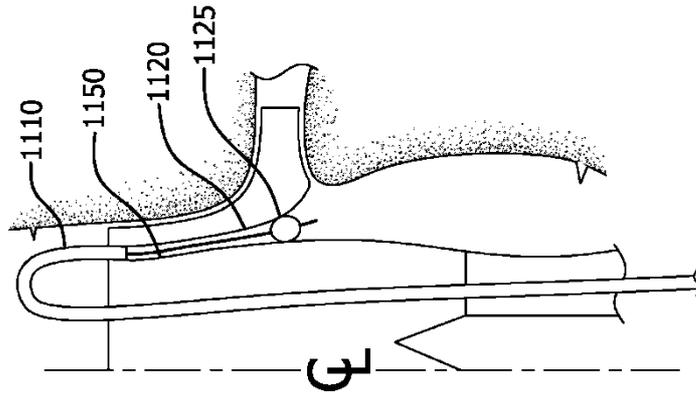


FIG. 11(c)

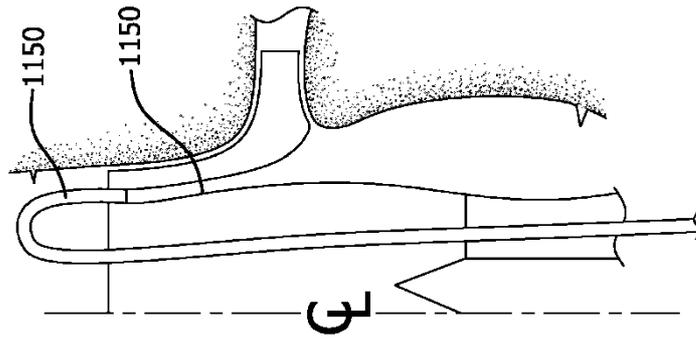


FIG. 11(b)

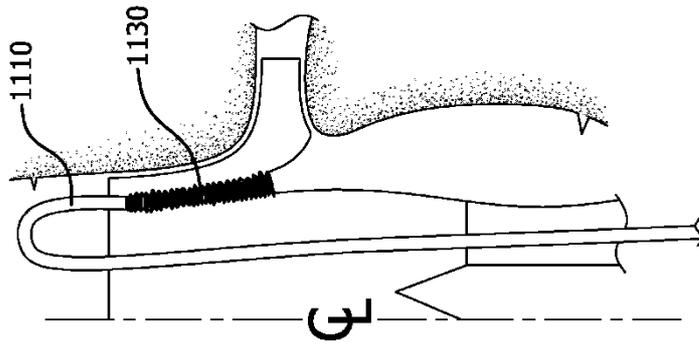


FIG. 11(e)

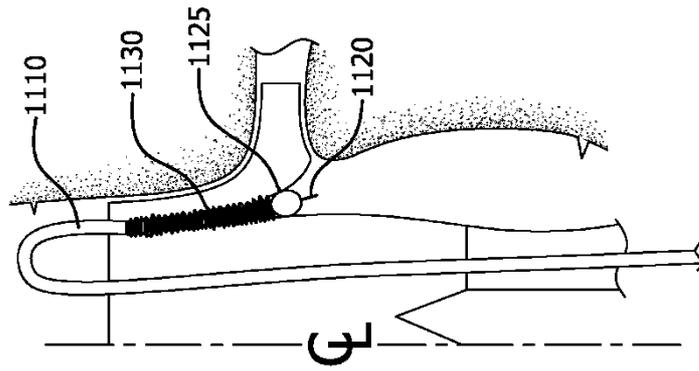


FIG. 11(d)

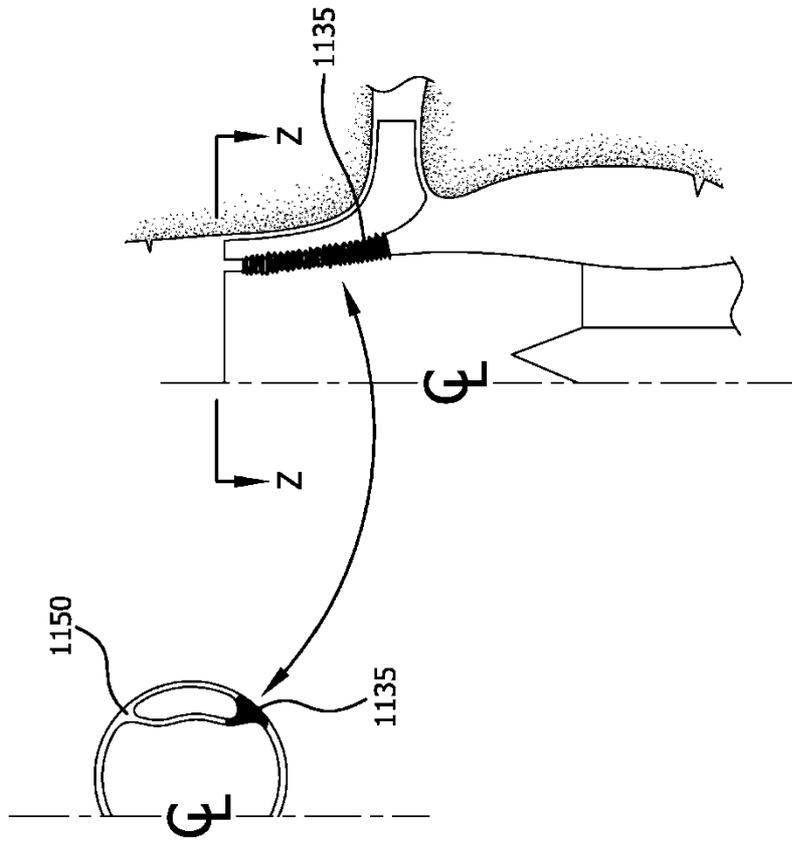


FIG. 11(f)

Capacidad calorífica de exceso, calor de fusión

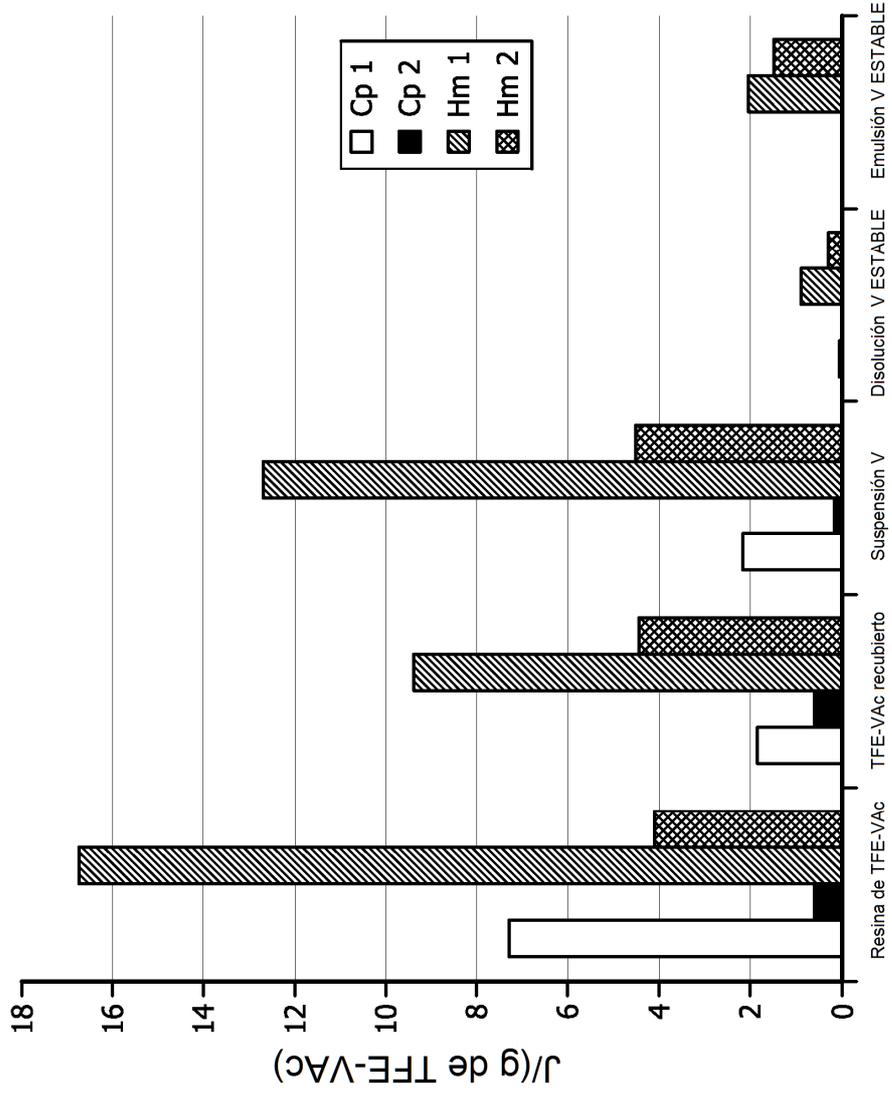


FIG. 12