

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 202**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/00** (2006.01)

**A61B 17/34** (2006.01)

**A61L 24/00** (2006.01)

**A61L 31/12** (2006.01)

**A61L 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2019 PCT/EP2019/050597**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2019 WO19138019**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2019 E 19702530 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024 EP 3737298**

54 Título: **Sistema para sellar un canal en tejido**

30 Prioridad:

**10.01.2018 EP 18151100**

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

**26.07.2024**

73 Titular/es:

**THE PROVOST, FELLOWS, SCHOLARS AND  
OTHER MEMBERS OF BOARD OF TRINITY  
COLLEGE DUBLIN (100.0%)  
College Green  
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**RYAN, GARRETT y  
MCGARVEY, COLM**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**ES 2 976 202 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

Sistema para sellar un canal en tejido

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sistema y dispositivo médico para realizar de forma segura procedimientos percutáneos mínimamente invasivos. Más específicamente, se refiere a un sistema y dispositivo médico para acceder a órganos, tejidos y cavidades internos sin riesgo de pérdida de fluido y/o gas. En particular, proporciona dispositivos para prevenir o reducir el riesgo de neumotórax o hemotórax durante procedimientos que requieren un acceso transtorácico con aguja. También se contemplan métodos para administrar un tapón de hidrogel viscoelástico que proporciona aposición con tejido a una profundidad objetivo en un órgano, tejido o espacio corporal.

10

Antecedentes de la invención

15

Una serie de procedimientos quirúrgicos requieren que un instrumento realice una punción en el cuerpo para acceder a una zona objetivo de tratamiento, por ejemplo, la perforación de la pared torácica para acceder a la cavidad torácica. El ejemplo más común es la biopsia pulmonar transtorácica por punción de aguja, en la que se utiliza una aguja especial para obtener una muestra de tejido de una masa de tejido presuntamente canceroso. Este procedimiento, que se presenta esquemáticamente en las Figuras 1A-1D (estado anterior de la técnica), normalmente es realizado por un radiólogo intervencionista utilizando una guía por TC (tomografía computarizada). Cuando la aguja de biopsia realiza una punción en la superficie exterior del pulmón, puede escaparse aire entre el pulmón y la pared torácica hacia un espacio conocido como la cavidad pleural. El aire separa gradualmente el pulmón de la pared torácica, provocando el colapso del pulmón, una complicación conocida como neumotórax. Si el neumotórax es de gran tamaño, puede provocar un dolor y angustia intensos en el paciente. Un neumotórax no resuelto puede tener como consecuencia el ingreso del paciente en un hospital para recibir un tratamiento y seguimiento y, a menudo, requiere la inserción quirúrgica de un drenaje torácico para extraer el aire de la cavidad pleural. El neumotórax puede provocar dolor y morbilidad considerables en el paciente, un incremento de ansiedad y estrés para el médico especialista que lo trata y costes innecesarios y sustanciales para el hospital. Aproximadamente el 33% de los pacientes sometidos a un procedimiento de biopsia pulmonar transtorácica desarrollarán un neumotórax y aproximadamente 1 de cada 3 de estos pacientes requerirá un drenaje torácico. Los métodos para prevenir el neumotórax son de gran interés debido a la morbilidad y gastos hospitalarios consiguientes. Se han descrito numerosos intentos en la bibliografía científica que centran su atención en taponar el tracto de la aguja de biopsia con un adhesivo o tapón mientras se retira la aguja de biopsia. Se han inyectado varias sustancias diferentes a este fin, incluidos una suspensión de esponja de gelatina, adhesivo de fibrina, sangre autóloga, mezcla de suero supranadante y sangre autóloga y espuma de colágeno. Estos intentos han demostrado ser ineficaces y no se han adoptado en general. Su falta de eficacia puede deberse a las propiedades físicas de las sustancias inyectadas y a la falta de control sobre el lugar de inyección. En las patentes estadounidenses n.º US 6.592.608 B2 y US 6.790.185 B1 se describen referencias adicionales que pueden ser apropiadas para el sellado pulmonar. Esta tecnología se ha comercializado como el dispositivo Biosentry™ de Surgical Specialties Corp. (Massachusetts, Estados Unidos de América, [www.biosentrysystem.com](http://www.biosentrysystem.com)). Otras publicaciones relevantes para el sellado en pulmones y tejidos incluyen las patentes estadounidenses n.º US 2016120528 A, US 2006025815 A, US 2013338636 A, US 2006009801 A, US 6770070 B, US 2017232138 A, US 2002032463 A y US 2009136589 A.

20

25

30

35

40

45

Existe una necesidad en la técnica de proporcionar un dispositivo médico, sistema y método que ayuden a superar al menos uno de los problemas mencionados anteriormente. Estos retos serán abordados por los dispositivos, sistemas y métodos que se divulgan en el presente.

Resumen de la invención

50

La presente invención proporciona un dispositivo para sellar un canal en tejido creado durante un procedimiento mínimamente invasivo que incluye un acceso percutáneo con aguja y cirugía mínimamente invasivos. La invención puede proporcionar un dispositivo para sellar un canal en tejido durante procedimientos que requieren acceso percutáneo con aguja a tejidos corporales para su diagnóstico o tratamiento. La presente invención puede abordar la necesidad de un dispositivo para reducir el riesgo de fuga de fluido y/o gas durante procedimientos que requieren acceso percutáneo con aguja, incluidos la biopsia con aguja, la localización de tejidos, la colocación de marcadores fiduciales y procedimientos de ablación entre los que se incluyen la ablación por microondas o radiofrecuencia y la crioablación. Entre los órganos de interés específicos propensos a fugas de fluido y aire figuran el pulmón, el hígado y el riñón. La presente invención puede abordar la necesidad de prevenir o reducir el riesgo de neumotórax y hemotórax durante los procedimientos de acceso transtorácico con aguja.

55

60

Opcionalmente, en cualquier aspecto, los métodos –ninguno de los cuales forma parte de la invención– implican la administración de un hidrogel viscoelástico de adelgazamiento por cizallamiento inyectable en una ubicación diana en

5 el tejido pulmonar en una ubicación apenas distal con respecto a la pleura visceral. Las propiedades físicas del hidrogel viscoelástico evitan que se infiltre en el tejido pulmonar y, en cambio, el hidrogel aparta el tejido de la aguja de administración, formando un tapón de sellado anular cerrado que rodea la aguja de administración situándola cerca de la pleura visceral dentro del pulmón o lindando con ella. El tapón de hidrogel es generalmente anular cuando se administra, pero puede tener otras formas, dependiendo de la forma, el número y la posición de las salidas de hidrogel en la aguja. Es deseable el uso de una salida de hidrogel en el lateral de la aguja para conseguir el tapón de sellado anular. Se ha descubierto que los hidrogeles viscoelásticos de adelgazamiento por cizallamiento son ideales para este propósito cuando exhiben la rigidez necesaria después de la administración de la aguja para evitar la infiltración del tejido. Posteriormente se puede hacer avanzar una cánula coaxial a lo largo de la aguja de administración y a través del tapón de sellado, de modo que el tapón de sellado forme un sello hermético contra la cánula coaxial. A continuación, se puede pasar una aguja de biopsia de pulmón a través de la cánula coaxial y tomar una biopsia de una lesión sospechosa sin ninguna fuga de aire del pulmón. Al retirar la cánula coaxial del pulmón, la viscoelasticidad del tapón de sellado causa el llenado rápido del tracto dejado por la retirada de la cánula y ejerce presión contra la pleura visceral, sellando así el orificio en la pleura.

15 De conformidad con la presente invención, se proporciona un sistema para sellar un canal en tejido pulmonar (por ejemplo, un canal creado durante un procedimiento percutáneo mínimamente invasivo) de conformidad con la reivindicación 1.

20 El hidrogel viscoelástico exhibe un módulo de almacenamiento ( $G'$ ) de al menos 400 Pa en viscoelasticidad dinámica medida con un reómetro a 1 Hz y una tasa de deformación del 1% a 25 °C.

25 En una realización, el hidrogel viscoelástico exhibe una tangente  $\delta$  ( $\tan \delta$ ) ( $G''/G'$ ) de 0,1 a 0,8 en viscoelasticidad dinámica medida por un reómetro a 1 Hz y una tasa de deformación del 1% a 25 °C.

30 En una realización, el hidrogel viscoelástico está configurado para exhibir un tiempo de residencia *in vivo* de al menos 1, 2 o 3 semanas. Esto permite que el gel persista en el tejido, mientras el tracto tisular de la aguja en el tejido sana. Por lo general, una semana es suficiente, pero se prefiere al menos dos semanas de tiempo de residencia *in vivo*. Los hidrogeles formados a partir de polímeros reticulados (o que comprenden polímeros reticulados) ayudan con el tiempo de residencia *in vivo*. Por ejemplo, mediante la creación de un hidrogel compuesto que contiene 4-5% de ácido hialurónico no reticulado y partículas de gelatina reticuladas (reticuladas mediante un tratamiento deshidratotérmico), se logró un tiempo de residencia *in vivo* de al menos dos semanas en un tracto de biopsia pulmonar por aguja.

35 El hidrogel viscoelástico inyectable (denominado en lo sucesivo "hidrogel viscoelástico", "hidrogel" o "gel") es generalmente un hidrogel de aposición con tejido que presenta propiedades suficientes que limitan su infiltración en el tejido, de manera que consigue apartar el tejido. De esta forma, el hidrogel puede crear su propio espacio discreto dentro de un tejido u órgano. Para lograr esto, las propiedades deben estar presentes al ingresar en la ubicación de inyección diana. Normalmente, el hidrogel viscoelástico exhibe un módulo de almacenamiento ( $G'$ ) de al menos 400 Pa (por ejemplo, 800-6000 Pa) y una tangente  $\delta$  ( $G''/G'$ ) de 0,1 a 0,8 en viscoelasticidad dinámica medida con un reómetro a 1 Hz y 1% de tasa de deformación a 25 °C.

40 Para mejorar las propiedades de aposición con tejido y formar un tapón uniforme que rodee la aguja, también es preferible que el hidrogel viscoelástico presente una rigidez frente a la compresión axial igual o mayor que el tejido parenquimatoso pulmonar, medida con una máquina de pruebas de compresión axial, por ejemplo, mediante el uso de una máquina de prueba universal Zwick con una celda de carga de 5 N a una tasa de deformación de 3 mm/min. El hidrogel viscoelástico debería tener preferentemente un módulo de compresión superior a 200 Pa, preferentemente superior a 400 Pa y más preferentemente superior a 800 Pa.

45 El hidrogel viscoelástico inyectable es un gel de adelgazamiento por cizallamiento. Por ejemplo, el hidrogel viscoelástico puede estar configurado para tener una viscosidad baja bajo tensiones de cizallamiento o velocidades de cizallamiento más altas (es decir, durante la inyección a través de una aguja), y una viscosidad más elevada (bajo tensiones de cizallamiento o velocidades de cizallamiento más bajas) después de la eliminación de la tensión de cizallamiento (es decir, una vez administrado a una ubicación diana del cuerpo). Ello permite que estos materiales creen un tapón de hidrogel singular en el lugar de administración. Los materiales que poseen estas propiedades se describen en los artículos de revisión *Shear-thinning hydrogels for biomedical applications* ("Hidrogeles de adelgazamiento por cizallamiento para aplicaciones biomédicas"), Soft Matter, (2012) 8, 260, *Injectable matrices and scaffolds for drug delivery in tissue engineering* ("Matrices y estructuras de soporte inyectables para la administración de fármacos en ingeniería de tejidos"), Adv. Drug Deliv. Rev. (2007) 59, 263-272, y *Recent development and biomedical applications of self-healing hydrogels* ("Desarrollo reciente y aplicaciones biomédicas de hidrogeles autorregeneradores"), Expert Opin. Drug Deliv. (2017) 23: 1-15. Normalmente, el hidrogel viscoelástico de adelgazamiento por cizallamiento presenta un módulo de almacenamiento ( $G'$ ) inferior a 200 Pa, preferentemente inferior a 100 Pa en viscoelasticidad dinámica a una frecuencia de 1 Hz y 100% de deformación.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel es autorregenerador. Esto se refiere a la capacidad del hidrogel de formar espontáneamente nuevos enlaces entre moléculas cuando los enlaces antiguos se rompen dentro del material.

5 Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico comprende aproximadamente 2-6% de polímero formador de hidrogel (p/v). Se ha descubierto que esta concentración resulta ideal para permitir la inyectabilidad a través de una aguja pulmonar y proporcionar propiedades de aposición con tejido, especialmente cuando el polímero es hialuronano.

10 Opcionalmente, en cualquier realización, el polímero formador de hidrogel es un glucosaminoglicano. Opcionalmente, en cualquier realización, el glucosaminoglicano es un hialuronano o una sal del mismo.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hialuronano es un hialuronano de alto peso molecular con un peso molecular superior a 1000 kDa (1 MDa).

15 Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel no está reticulado.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel está reticulado.

20 Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico es un hidrogel coloidal. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel coloidal se forma mediante la hidratación de partículas de polímero biocompatibles que son preferentemente insolubles en fluido biológico. Opcionalmente, en cualquier realización, el período de degradación de las partículas de polímero es preferentemente inferior a 1 año, más preferentemente inferior a 6 meses y más preferentemente inferior a 2 meses. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel coloidal comprende un polímero de origen biológico, por ejemplo, gelatina, colágeno, fibrina o ácido hialurónico. Opcionalmente, en cualquier realización, el polímero está reticulado. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel coloidal comprende aproximadamente 0,2-30%, 15-28% o 20-27% de polímero formador de hidrogel (p/v). Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel coloidal exhibe un módulo de almacenamiento ( $G'$ ) superior a 400 Pa, más preferentemente superior a 800 Pa, más preferentemente superior a 1000 Pa en viscoelasticidad dinámica medida por un reómetro a 1 Hz y una tasa de deformación del 1% a 25 °C.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico es multifásico, por ejemplo, un hidrogel bifásico, que comprende un hidrogel coloidal disperso en un hidrogel de fase continua. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel de fase continua puede estar formado por un hidrogel de hialuronano y puede estar presente en una concentración del 1-6%, preferentemente del 2-5%. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel de hialuronano puede no estar reticulado o estar ligeramente reticulado. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel coloidal puede estar presente en concentraciones del 0,2% al 30%, del 8% al 20%, del 8% al 15%, del 8% al 12% o aproximadamente un 10% de polímero formador de hidrogel (p/v). Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel coloidal se forma a partir de partículas de polímero hidratadas de <100  $\mu\text{m}$  de promedio de tamaño de partícula (por ejemplo, 5-99 micrómetros, 20-80 micrómetros o 30-80 micrómetros). Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel coloidal es insoluble en solución acuosa. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel coloidal se forma a partir de partículas de polímero reticulado. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel coloidal es un hidrogel de gelatina que comprende polvos de gelatina reticulados mediante un tratamiento deshidrotérmico (DHT) que tienen un promedio de tamaño de partícula ( $D_{50}$ ) de aproximadamente 10-100 micrómetros, 20-50 micrómetros o 30-40 micrómetros. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel bifásico exhibe un módulo de almacenamiento ( $G'$ ) superior a 400 Pa, más preferentemente superior a 800 Pa, más preferentemente superior a 1000 Pa, y una tangente  $\delta$  ( $G''/G'$ ) de 0,1 a 0,6 de viscoelasticidad dinámica medida con un reómetro a 1 Hz y una tasa de deformación del 1% a 25 °C. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel bifásico presenta una rigidez a la compresión axial igual o mayor que el tejido parenquimatoso pulmonar, según se mide utilizando una máquina de pruebas de compresión axial.

Opcionalmente, en cualquier realización, se desairea el hidrogel viscoelástico, lo que significa que se extrae el aire y/o el gas o, en otras palabras, se desgasifica.

55 Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel comprende un agente terapéutico.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel es biodegradable.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel comprende 2-6%, preferentemente 3-5% de hialuronano de alto peso molecular (p/v). Opcionalmente, en cualquier realización, se puede combinar el hidrogel de hialuronano con 0,2% a 30% de hidrogel coloidal para formar un hidrogel bifásico. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel coloidal comprende partículas de polímero que forman hidrogel. Opcionalmente, en cualquier realización, las partículas de polímero que forman hidrogel son partículas de gelatina, partículas de colágeno o partículas de hialuronano.

- 5 Opcionalmente, en cualquier realización, se puede proporcionar el hidrogel descrito en el presente en componentes separados, por ejemplo, en múltiples jeringas, y se pueden proporcionar los medios para permitir la mezcla de los componentes antes de la inyección a través de la jeringa.
- 10 Opcionalmente, en cualquier realización, el sistema y los métodos descritos en el presente incluyen una etapa inicial de suministro del hidrogel viscoelástico como un polvo deshidratado o semideshidratado y la reconstitución del polvo en un fluido adecuado para formar el hidrogel viscoelástico.
- 15 Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico es un hidrogel microporoso que puede describirse como hidrogeles con poros interconectados que se pueden colapsar de forma mecánica y recuperar de forma reversible. Cuando se administra el hidrogel mediante inyección con una aguja y una jeringa, el agua es exprimida a través de los poros, lo que hace que el hidrogel se colapse, permitiéndole pasar a través de la aguja. Una vez que el hidrogel ha salido de la aguja y se elimina la restricción mecánica impuesta por las paredes de la aguja, el hidrogel puede recuperar su forma original en el cuerpo de forma casi inmediata. Estos hidrogeles generalmente se comportan como una espuma y pueden comprimirse de forma reversible hasta un 90% de deformación sin causar daños permanentes a la red.
- 20 Opcionalmente, en cualquier realización, se proporciona el hidrogel viscoelástico en una jeringa configurada para una conexión fluidica a un extremo proximal de la aguja de administración de hidrogel.
- Opcionalmente, en cualquier realización, la jeringa comprende de 200  $\mu$ l a 5000  $\mu$ l de hidrogel viscoelástico, de 200  $\mu$ l a 2000  $\mu$ l de hidrogel viscoelástico o de 200  $\mu$ l a 1000  $\mu$ l de hidrogel viscoelástico.
- 25 Opcionalmente, en cualquier realización, el diámetro de la aguja de administración de hidrogel puede oscilar entre un calibre 10 y 24, preferentemente entre un calibre 16 y 20. Este es el rango típico de tamaño de aguja para procedimientos de diagnóstico pulmonar. Se pueden emplear agujas de administración más grandes (calibre 10-16) para otros procedimientos, incluidos procedimientos terapéuticos como la ablación pulmonar, hepática y renal. Se pueden utilizar agujas más pequeñas, de calibre superior a 20 o de calibre superior a 10, para otros procedimientos médicos.
- 30 Opcionalmente, en cualquier realización, la salida de hidrogel está separada en una ubicación proximal con respecto a la punta de perforación de la aguja. La posición de la salida de hidrogel en un lateral de la aguja permite la formación de un tapón de sellado anular cerrado alrededor de la aguja, y las propiedades viscoelásticas del hidrogel permiten que el tapón de sellado anular cambie de forma al extraer el dispositivo, de manera que se llene el orificio en el centro del tapón de sellado. Opcionalmente, en cualquier realización, la salida de hidrogel está separada una distancia, preferentemente de 1 mm a 15 mm o más preferentemente de 3 mm a 8 mm, desde una punta de perforación de la aguja.
- 35 Opcionalmente, en cualquier realización, la aguja de administración de hidrogel comprende una pluralidad de salidas de hidrogel dispuestas en un lateral de la aguja. Las salidas de hidrogel pueden estar dispuestas de forma radial alrededor de la circunferencia de la aguja. Las salidas de hidrogel pueden tener un perfil circular, en cuyo caso su tamaño puede oscilar entre 0,3 mm y 1,5 mm de diámetro dependiendo del diámetro de la aguja de administración de hidrogel. Las salidas de hidrogel también pueden tener perfiles no circulares y alargados.
- 40 Opcionalmente, en cualquier realización, la salida de hidrogel consiste en una región radiolúcida en la aguja de administración donde se ha extraído suficiente material mediante un proceso de corte o erosión para proporcionar un contraste en la radiopacidad entre la aguja de administración y la salida de hidrogel.
- 45 Opcionalmente, en cualquier realización, la cánula coaxial consiste en una abertura proximal a su punta distal. Esta abertura puede formar una región radiolúcida en la cánula coaxial al extraer suficiente material alrededor de la circunferencia de la cánula.
- 50 Opcionalmente, en cualquier realización, las regiones radiolúcidas de la aguja de administración y de la cánula coaxial están alineadas cuando la aguja de administración y la cánula están acopladas. Esto proporcionará una función de marcado alrededor de esta región radiolúcida durante el proceso de guía radiográfica y permitirá inyectar el hidrogel viscoelástico en esta ubicación.
- 55 Opcionalmente, en cualquier realización, se pueden crear la salida de hidrogel y la abertura de la cánula coaxial usando un perfil o patrón cortado a láser que extrae una parte de material de la pared de la aguja de administración para crear una vía a través de la cual el material de hidrogel puede fluir hacia el objetivo deseado. La extracción de una cantidad significativa de material proporcionará radiolucidez a esta parte del dispositivo y proporcionará información visual sobre la posición de la salida de hidrogel bajo guía por TC u otra modalidad de generación de imágenes. Se logra la
- 60

radiolucidez (menos radiopaco) mediante la extracción de una cantidad significativa de material de las paredes de la aguja utilizando el patrón cortado a láser sin afectar la integridad estructural de la aguja. Para mantener la estabilidad estructural se pueden emplear perfiles cortados a láser que comprenden triángulos circunferenciales y estructuras similares a las empleadas en los *stents* coronarios. También se puede emplear una tecnología alternativa de erosión de material para crear el patrón cortado.

Opcionalmente, en cualquier realización, el dispositivo médico comprende un mecanismo de posicionamiento ajustable configurado para limitar la profundidad de avance de la aguja de administración de hidrogel a través de la cánula coaxial, como lo indica una escala de medición que forma parte del dispositivo médico y que normalmente forma parte del mecanismo de posicionamiento.

Opcionalmente, en cualquier realización, el mecanismo de posicionamiento comprende una carcasa fija unida a la aguja de administración de hidrogel, un buje móvil montado en la aguja para facilitar un movimiento axial a lo largo de la aguja de administración de hidrogel con respecto a la carcasa fija y que tiene una cara más distal configurada para lindar con una cara proximal del conector *Luer Lock* de la cánula coaxial.

Opcionalmente, en cualquier realización, la escala de graduación está provista del mecanismo de posicionamiento ajustable y está configurada para indicar una profundidad de inyección P de la salida de hidrogel, mediante la cual la salida de hidrogel se coloca a una distancia P + X distal a la punta más distal de la cánula coaxial cuando la cara más distal del mecanismo de posicionamiento linda completamente con la cara proximal de la cánula coaxial.

Opcionalmente, en cualquier realización, el mecanismo de posicionamiento comprende una guía de profundidad de la cánula configurada para indicar una profundidad de inserción de la cánula coaxial con respecto a la aguja de administración en cuya profundidad de inserción el extremo más distal de la cánula avanza sobre la aguja de administración una distancia Y para cubrir la salida de hidrogel, en donde el mecanismo de posicionamiento está configurado de manera que el ajuste del mecanismo de posicionamiento para definir una profundidad de inserción predeterminada de la salida de hidrogel P + X ajusta proporcionalmente la profundidad de inserción predeterminada de la cánula Y indicada por la guía de profundidad de la cánula.

Opcionalmente, en cualquier realización, la guía de profundidad de la cánula comprende un brazo que está acoplado axialmente a la carcasa fija del mecanismo de posicionamiento para moverse con el mismo y que se extiende distalmente desde el buje móvil.

Opcionalmente, en cualquier realización, se proporciona una marca visible en la aguja de administración en una ubicación proximal con respecto a la punta de perforación, donde la distancia entre la marca visible y la punta (distancia indicada como H) es igual a la longitud de la cánula coaxial (longitud de la cánula coaxial = H). Puede usarse esta marca visible para indicar cuándo el extremo distal de la cánula coaxial está adyacente a la punta de perforación cuando la aguja de administración se inserta a través del lumen de la cánula coaxial.

Opcionalmente, en cualquier realización, el sistema comprende además una aguja central con punta distal de penetración configurada para su inserción a través del lumen interno de la cánula coaxial y su unión al conector *Luer Lock* de la cánula coaxial.

Opcionalmente, en cualquier realización, el sistema comprende además una jeringa configurada para una conexión fluidica a la aguja de administración de hidrogel, y en la que el hidrogel viscoelástico se proporciona en la jeringa.

De conformidad con un aspecto de la presente divulgación, se proporciona un dispositivo médico adecuado para administrar una sustancia a una ubicación diana dentro de un tejido, que comprende una cánula coaxial que tiene un lumen y una aguja de administración de hidrogel configurada para avanzar a través del lumen de la cánula coaxial, comprendiendo la aguja de administración de hidrogel una punta de perforación distal, una salida de hidrogel y un mecanismo de posicionamiento asociado con la aguja de administración de hidrogel que es ajustable axialmente para definir una profundidad de inserción predeterminada de la salida de la aguja con respecto al extremo más distal de la cánula coaxial.

Opcionalmente, en cualquier realización, se puede realizar una retroadaptación del mecanismo de posicionamiento a la aguja de administración de hidrogel.

Opcionalmente, en cualquier realización, el dispositivo médico está provisto de un dispositivo de medición que incluye una escala de medición configurada para proporcionar un medio para determinar la profundidad de inserción de la salida de la aguja con respecto al extremo más distal de la cánula coaxial. El dispositivo de medición puede incluir una regla, escala, calibrador, micrómetro u otro mecanismo de medición mecánico o digital.

Opcionalmente, en cualquier realización, el mecanismo de posicionamiento comprende una carcasa fija unida a la

aguja de administración de hidrogel, un buje móvil montado en la carcasa fija para facilitar un movimiento axial a lo largo del eje de la aguja y la carcasa fija y que tiene un extremo más distal configurado para lindar con un extremo proximal de la cánula coaxial, en donde la carcasa fija está configurada para cooperar con el buje móvil para facilitar un movimiento axial relativo a fin de definir la profundidad de ajuste predeterminada de la aguja.

5

Opcionalmente, en cualquier realización, la carcasa fija y/o el buje móvil comprenden una escala de medición y graduaciones configuradas para permitir al usuario ajustar la profundidad de inserción predeterminada de la aguja. Se puede emplear una escala micrométrica o escala Vernier con el mecanismo de posicionamiento, con un elemento de la escala provisto en la carcasa fija y el segundo elemento de la escala provisto en el buje móvil.

10

Opcionalmente, en cualquier realización, la carcasa fija y el buje móvil están acoplados coaxialmente entre sí, normalmente en un acoplamiento roscado.

15

Opcionalmente, en cualquier realización, el mecanismo de posicionamiento incluye un tornillo (mecanismo) de bloqueo, el cual se puede utilizar para fijar entre sí la carcasa fija y el buje móvil.

20

Opcionalmente, en cualquier realización, el mecanismo de posicionamiento está asociado con un extremo proximal de la aguja de administración y es ajustable axialmente para definir una profundidad de inserción predeterminada de la salida de la aguja de administración con respecto a la cánula coaxial, en cuya profundidad de inserción la salida de hidrogel está espaciada una distancia predeterminada desde el extremo más distal de la cánula coaxial, en donde el mecanismo de posicionamiento comprende una guía de profundidad de la cánula configurada para indicar una profundidad de inserción de la cánula con respecto a la aguja, a cuya profundidad de inserción se avanza el extremo más distal de la cánula sobre la aguja una distancia predeterminada para cubrir la salida de hidrogel, y en donde el mecanismo de posicionamiento está configurado de manera que el ajuste del mecanismo de posicionamiento para definir una profundidad de inserción predeterminada de la aguja ajusta proporcionalmente la profundidad de inserción predeterminada de la cánula y se indica mediante la guía de profundidad de la cánula.

25

Opcionalmente, en cualquier realización, la guía de profundidad de la cánula comprende un brazo que está unido a la carcasa fija del mecanismo de posicionamiento para moverse con el mismo y que se extiende distalmente del buje móvil.

30

Opcionalmente, en cualquier realización, la longitud del brazo distal del buje móvil es preferentemente igual a la profundidad de inserción de la cánula.

35

Opcionalmente, en cualquier realización, la guía de profundidad de la cánula está configurada para actuar como una guía para el movimiento axial distal de la cánula sobre la aguja de administración cuando se ha alcanzado la profundidad de inserción predeterminada de la cánula.

40

Opcionalmente, en cualquier realización, la guía de profundidad de la cánula comprende un elemento de extensión de la cánula ajustable axialmente que tiene un extremo más distal que linda con el extremo proximal de la cánula y un extremo proximal que se extiende proximalmente desde el buje móvil del mecanismo de posicionamiento, por lo que el movimiento distal del elemento de extensión de la cánula efectúa el movimiento distal de la cánula sobre la aguja. El mecanismo de posicionamiento está configurado de manera que cuando la carcasa fija y el buje móvil se ajustan para definir la profundidad de inserción predeterminada de la aguja, la distancia entre el extremo proximal del buje móvil del mecanismo de posicionamiento y el extremo proximal de la guía de profundidad de la cánula es preferentemente igual a la profundidad de inserción predeterminada de la cánula. El elemento de extensión de la cánula está montado coaxialmente en la aguja para facilitar un movimiento axial con respecto a la aguja e incluye una ranura alargada para acomodar el acoplamiento entre la carcasa fija y el buje móvil del mecanismo de posicionamiento.

45

50

Opcionalmente, en cualquier aspecto, la divulgación emplea una generación de imágenes, por ejemplo, una TC (tomografía computarizada), para colocar correctamente la aguja de administración de hidrogel y administrar hidrogel en una ubicación justamente distal de la superficie del pulmón (la pleura visceral). Se puede insertar una cánula coaxial en el músculo intercostal de la pared torácica con su extremo más distal en una ubicación proximal con respecto a la pleura parietal. Después de que se haya extraído el núcleo de la cánula coaxial, se puede tomar una imagen que proporcione una distancia P desde el extremo más distal de la cánula hasta la superficie del pulmón (o la cavidad pleural). Una aguja de administración de hidrogel que tiene un mecanismo de posicionamiento de profundidad ajustable puede entonces, antes de su inserción en la cánula, ajustarse de forma que cuando avance completamente a través de la cánula, la salida de hidrogel esté espaciada una distancia P + X desde el extremo más distal de la cánula, donde la distancia X es una distancia predeterminada dentro del tejido pulmonar en una ubicación distal con respecto a la superficie del pulmón (la pleura visceral). A continuación, se avanza la aguja de administración de hidrogel completamente a través de la cánula y el hidrogel se administra en la ubicación diana, formando un sello anular cerrado alrededor de la aguja. Después se puede avanzar la cánula coaxial a lo largo de la aguja y a través del sello, con la cánula preferentemente cubriendo la salida de hidrogel en la posición avanzada. El mecanismo de posición de la aguja

60

de administración de hidrogel puede tener una guía de profundidad de la cánula para ayudar al usuario a avanzar la cánula sobre la aguja de manera que cubra la salida de hidrogel mediante el avance de la cánula una distancia Y que es mayor que P + X. El mecanismo de posicionamiento puede configurarse de manera que su ajuste para posicionar correctamente la aguja durante el avance de la aguja a través de la cánula ajuste proporcionalmente la guía de profundidad de la cánula.

Opcionalmente, en cualquier realización, el mecanismo de posicionamiento está configurado para posicionar la salida de hidrogel en la aguja a una distancia (P + X) de preferentemente 3 mm a 30 mm, o más preferentemente, de 5 mm a 20 mm, desde el extremo más distal de la cánula cuando la aguja está completamente avanzada dentro de la cánula.

Opcionalmente, en cualquier realización, el dispositivo comprende un bloqueo de profundidad de la cánula configurado para fijar la posición axial de la cánula coaxial con respecto al paciente. Se puede colocar el bloqueo de profundidad de la cánula adyacente a la piel del paciente y se puede fijar a la piel del paciente usando un adhesivo para la piel. La cánula coaxial puede insertarse a través del bloqueo de profundidad de la cánula y se puede fijar el bloqueo de profundidad de la cánula a la cánula mediante un tornillo, un collar u otro medio de sujeción, los cuales fijan la aguja coaxial e impiden que se inserte más profundamente en el paciente.

Opcionalmente, en cualquier realización, el dispositivo comprende un brazo de bloqueo configurado para acoplar el bloqueo de profundidad de la cánula al dispositivo de administración y fijar la posición axial del dispositivo de administración con respecto al paciente. El brazo de bloqueo puede estar unido a cualquier parte del mecanismo de posicionamiento y puede ser extraíble.

Opcionalmente, en cualquier realización, el extremo proximal de la aguja de administración de hidrogel comprende un conector *Luer Lock* configurado para unirse a un dispositivo de administración de sustancia, por ejemplo, una bomba o jeringa que contiene un depósito que contiene la sustancia, como por ejemplo un hidrogel.

En otro aspecto, se proporciona un sistema que comprende un dispositivo médico de conformidad con la invención y una aguja de biopsia central configurada para avanzar a través de la cánula coaxial.

Opcionalmente, en cualquier realización, el sistema comprende una aguja central configurada para avanzar a través de la cánula coaxial y para su uso en la generación de una trayectoria de biopsia a través de tejido. La aguja central normalmente comprende una única varilla alargada con una punta de perforación y comprende un conector *Luer Lock* macho unida a su extremo proximal. El conector *Luer Lock* macho está configurado para acoplarse al conector *Luer Lock* hembra de la cánula coaxial. Cuando se unen los conectores *Luer Lock* macho y hembra, la punta de perforación de la aguja central se extiende desde la punta más distal de la cánula coaxial, normalmente a una distancia de 1 mm a 6 mm.

Opcionalmente, en cualquier realización, el sistema comprende un hidrogel viscoelástico (por ejemplo, un hidrogel viscoelástico) apropiado para su inyección a través de la aguja de administración de hidrogel.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico es un hidrogel de adelgazamiento por cizallamiento.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico es un hidrogel de hialuronano.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico exhibe un módulo de almacenamiento ( $G'$ ) superior a 400 Pa, más preferentemente superior a 800 Pa, más preferentemente superior a 1000 Pa, y una tangente  $\delta$  ( $G''/G'$ ) de 0,1 a 0,6 en viscoelasticidad dinámica medida con un reómetro a 1 Hz y una tasa de deformación del 1% a 25 °C.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico comprende aproximadamente 3-6% de polímero formador de hidrogel (p/v).

La divulgación proporciona un método para administrar un hidrogel viscoelástico (por ejemplo, un hidrogel viscoelástico) en una ubicación diana en el pulmón de un paciente en un lugar adyacente a la pleura visceral del pulmón, y este método comprende los pasos de:

insertar una cánula coaxial en una pared torácica de un paciente de modo que el extremo más distal de la cánula coaxial esté dispuesto en una ubicación proximal a la pleura parietal;

tomar una primera imagen de una parte del pulmón del paciente en la que se muestran el pulmón, la pared torácica y la cánula coaxial dispuesta en la pared torácica;

usar la primera imagen para determinar una distancia P desde el extremo más distal de la cánula coaxial hasta la trayectoria diana en el pulmón;

proporcionar una aguja de administración de hidrogel que comprende una salida de hidrogel y un mecanismo de posicionamiento configurado para ajustar la profundidad de inserción de la aguja cuando se avanza completamente a través de la cánula coaxial;

accionar el mecanismo de posicionamiento de la aguja de administración de hidrogel para ajustar la profundidad de inserción de la aguja de forma que cuando la aguja esté completamente avanzada en la cánula coaxial, la salida de hidrogel esté separada una distancia de  $P + X$  desde el extremo más distal de la cánula;  
 avanzar la aguja completamente a través de la cánula; e  
 5 inyectar un tapón de hidrogel a través de la aguja en la ubicación diana para formar un tapón de sellado que rodea la aguja y opcionalmente linda con la pleura visceral.

Opcionalmente, en cualquier realización, se determina la distancia  $P$  midiendo una distancia desde el extremo más distal de la cánula hasta la cavidad pleural. La cavidad pleural puede definirse por la interfaz entre el pulmón y la pared torácica. Se puede añadir una distancia predefinida dentro del pulmón  $X$  a la distancia medida  $P$  para tomar como diana una profundidad de inyección conocida dentro del pulmón.  
 10

Opcionalmente, en cualquier realización, el método puede incluir un paso adicional de avanzar la cánula coaxial distalmente sobre la aguja de inyección de hidrogel y a través del tapón de sellado.  
 15

Opcionalmente, en cualquier realización, el mecanismo de posicionamiento puede incluir una guía de profundidad de la cánula configurada para indicar una profundidad de inserción predeterminada de la cánula con respecto a la aguja, a cuya profundidad de inserción el extremo más distal de la cánula avanza sobre la aguja a una distancia mayor que  $X$  para cubrir la salida de hidrogel, en el que el paso de hacer avanzar la cánula coaxial distalmente sobre la aguja de inyección de hidrogel y a través del tapón de sellado es guiado por la guía de profundidad de la cánula.  
 20

Opcionalmente, en cualquier realización, el método puede incluir un paso inicial de generación de imágenes de la pared torácica del paciente para determinar una profundidad adecuada para la inserción de la cánula coaxial en la pared torácica de forma que la aguja se encuentre a entre 1 mm y 15 mm de la pleura parietal.  
 25

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel es un hidrogel viscoelástico.  
 30

Opcionalmente, en cualquier realización, la aguja de administración de hidrogel comprende una salida de hidrogel dispuesta en un lateral de la aguja.  
 35

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para realizar una biopsia de pulmón con aguja que comprende los pasos de:

administrar un hidrogel viscoelástico (por ejemplo, un hidrogel viscoelástico) a una ubicación diana en el pulmón de un paciente en un lugar adyacente a la pleura visceral del pulmón;  
 35 avanzar la cánula coaxial distalmente sobre la aguja de inyección de hidrogel y a través del tapón de sellado;  
 extraer la aguja de administración de hidrogel a través de la cánula;  
 avanzar una aguja de biopsia a través de la cánula hasta un sitio de biopsia dentro del pulmón;  
 accionar la aguja de biopsia para tomar una muestra de tejido pulmonar en el sitio de biopsia;  
 40 retirar la aguja de biopsia a través de la cánula; y  
 retirar la cánula de forma que el tapón de sellado selle la pleura visceral.

Opcionalmente, en cualquier realización, después de extraer la aguja de administración de hidrogel y antes del avance de la aguja de biopsia, el método incluye los pasos de insertar una aguja central en la cánula coaxial, avanzar la aguja central y la cánula coaxial hasta el sitio de biopsia dentro del pulmón y extraer la aguja central.  
 45

Opcionalmente, en cualquier realización, antes de extraer la aguja de administración de hidrogel, el método incluye los pasos de avanzar la aguja de administración de hidrogel hasta el sitio de biopsia dentro del pulmón y después avanzar la cánula coaxial sobre la aguja de administración de hidrogel hasta el sitio de biopsia dentro del pulmón.  
 50

Opcionalmente, en cualquier realización, el paso de avanzar la cánula coaxial distalmente sobre la aguja de inyección de hidrogel hasta el sitio de biopsia en el pulmón está guiado por la guía de profundidad de la cánula.  
 55

Opcionalmente, en cualquier aspecto, la divulgación proporciona un método para realizar un procedimiento de biopsia con aguja de pulmón que comprende los pasos de:

inyectar un hidrogel viscoelástico (por ejemplo, un hidrogel viscoelástico) a través de una aguja de administración de hidrogel en el pulmón en un lugar adyacente a la pleura visceral del pulmón para formar un tapón de sellado que rodea la aguja y linda con la pleura visceral;  
 60 avanzar una cánula coaxial a lo largo de la aguja de administración de hidrogel y a través del tapón de sellado anular cerrado;  
 extraer la aguja de administración de hidrogel a través de la cánula;  
 avanzar una aguja de biopsia a través de la cánula hasta una ubicación diana dentro del pulmón;  
 accionar la aguja de biopsia para tomar una muestra de tejido pulmonar en la ubicación diana;  
 retirar la aguja de biopsia a través de la cánula; y

retirar la cánula de forma que el tapón de sellado selle la pleura visceral evitando un neumotórax.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para realizar un procedimiento de localización de nódulos pulmonares que comprende los pasos de:

- 5 inyectar un hidrogel viscoelástico (por ejemplo, un hidrogel viscoelástico de la invención) a través de una aguja de administración de hidrogel en el pulmón en un lugar adyacente a la pleura visceral del pulmón para formar un tapón de sellado que rodea la aguja y linda con la pleura visceral;
- 10 avanzar una cánula coaxial a lo largo de la aguja de administración de hidrogel y a través del tapón de sellado anular cerrado;
- 10 extraer la aguja de administración de hidrogel a través de la cánula;
- 10 avanzar una aguja de administración de tinción de tejido a través de la cánula hasta una ubicación diana dentro del pulmón;
- 10 accionar la aguja de tinción de tejido para tomar una muestra de tejido pulmonar en la ubicación diana;
- 15 retirar la aguja de tinción de tejido a través de la cánula; y
- 15 retirar la cánula de forma que el tapón de sellado selle la pleura visceral evitando un neumotórax.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método que comprende la administración de un hidrogel viscoelástico (por ejemplo, un hidrogel viscoelástico) en un pulmón de un paciente en un lugar adyacente a la pleura visceral del pulmón para formar un tapón de sellado completamente dentro del pulmón que linda con la pleura visceral.

- 20 Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico es un hidrogel de adelgazamiento por cizallamiento.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico es un hidrogel de hialuronano.

- 25 Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico es un hidrogel de hialuronano de alto peso molecular con un peso molecular superior a 1000 kDa.

Opcionalmente, en cualquier realización, la aguja de administración de hidrogel comprende una salida de hidrogel dispuesta en la punta más distal de la aguja.

- 30 Opcionalmente, en cualquier realización, la aguja de administración de hidrogel comprende una salida de hidrogel dispuesta en un lateral de la aguja.

- 35 Opcionalmente, en cualquier realización, la aguja de administración de hidrogel comprende una pluralidad de salidas de hidrogel dispuestas en un lateral de la aguja.

Opcionalmente, en cualquier realización, el tapón de sellado tiene un volumen de entre 100  $\mu$ l y 3000  $\mu$ l de hidrogel, de entre 100  $\mu$ l y 1000  $\mu$ l de hidrogel o de entre 200  $\mu$ l y 900  $\mu$ l de hidrogel.

- 40 Opcionalmente, en cualquier realización, los métodos de la divulgación suponen la administración de un volumen de entre 100  $\mu$ l y 3000  $\mu$ l de hidrogel. Opcionalmente, en cualquier realización, los métodos suponen la administración de un volumen de entre 100  $\mu$ l y 1000  $\mu$ l de hidrogel. Opcionalmente, en cualquier realización, los métodos suponen la administración de un volumen de entre 200  $\mu$ l y 900  $\mu$ l de hidrogel. Opcionalmente, en cualquier realización, los métodos suponen la administración de un volumen de entre 200 y 500  $\mu$ l de hidrogel.

- 45 Opcionalmente, en cualquier realización, se administra el hidrogel viscoelástico al pulmón a través de una aguja que tiene una punta de perforación y una salida de hidrogel dispuesta en un lateral de la aguja separada de la punta de perforación.

- 50 En otro aspecto, la divulgación proporciona un hidrogel viscoelástico para su uso en la formación de un tapón de sellado en un pulmón de un paciente con el fin de prevenir el neumotórax durante un procedimiento de biopsia de pulmón con aguja, en el que el tapón de sellado se administra al pulmón en un lugar adyacente y que linda con una pleura visceral.

- 55 Opcionalmente, en cualquier realización, se pasa la aguja de biopsia a través del tapón de sellado durante el procedimiento de biopsia con aguja.

Opcionalmente, en cualquier realización, se pasa una cánula coaxial a través del tapón de sellado y se pasa la aguja de biopsia a través del tapón de sellado mediante la aguja coaxial.

- 60 Opcionalmente, en cualquier realización, la ubicación diana en el pulmón está situada de 0,2 mm a 6,0 mm en una ubicación distal de la pleura visceral.

Opcionalmente, en cualquier realización, la ubicación diana para la administración del material de hidrogel se encuentra en la cavidad pleural. En este caso, la salida de hidrogel residirá dentro o a través de la cavidad pleural.

5 Opcionalmente, en cualquier realización, la aguja de administración de hidrogel puede tener una salida de hidrogel en la punta de la aguja en lugar de en el lateral. También es posible tener una salida de hidrogel en la punta de la aguja y/o en el lateral de la aguja. El dispositivo y sistema de administración descritos en el presente también pueden proporcionar una solución eficaz para prevenir hemorragias durante procedimientos que requieren acceso percutáneo mínimamente invasivo a otros órganos como el hígado y el riñón. Estos procedimientos pueden incluir el diagnóstico o tratamiento de parte o la totalidad de estos órganos.

10 Opcionalmente, en cualquier realización, se pueden usar el sistema y el hidrogel viscoelástico descritos en el presente para separar tejido durante un procedimiento quirúrgico. Esto puede ser necesario para crear una vía a través del tejido para un instrumento o para proteger el tejido de estímulos no deseados, como por ejemplo la ablación o la radioterapia de tumores. Para ello, se puede administrar un volumen mayor de hidrogel viscoelástico, por ejemplo, de 15 1-25 ml.

Opcionalmente, en cualquier realización, se pueden usar el sistema y/o el hidrogel viscoelástico descritos en el presente para llenar huecos en tejidos u órganos.

20 Opcionalmente, en cualquier realización, se pueden emplear el sistema y/o el hidrogel viscoelástico descritos en el presente en la prevención de la adhesión entre tejidos y órganos adyacentes.

25 Opcionalmente, en cualquier realización, se pueden emplear el sistema y/o hidrogel viscoelástico descritos en el presente como un vehículo de administración de fármacos. Se puede cargar el hidrogel viscoelástico con un fármaco o con cualquier otra sustancia que tenga actividad fisiológica que se difundirá lentamente desde el hidrogel después de su implantación en el cuerpo y se puede controlar la velocidad de difusión ventajosamente cambiando los parámetros de composición del hidrogel.

30 Opcionalmente, en cualquier realización, se pueden usar el sistema y el hidrogel viscoelástico descritos en el presente como un agente embólico para la oclusión de una arteria o vena. Se puede implementar el hidrogel viscoelástico en una arteria o vena para ocluir el flujo de sangre, ya sea de forma temporal o permanente. De esta manera, se puede utilizar el hidrogel para tratar enfermedades venosas, por ejemplo, aneurismas, varices, insuficiencia venosa, venas dilatadas y ectasias.

35 En una realización alternativa, se puede emplear el dispositivo de administración para administrar hidrogeles no viscoelásticos u otras sustancias a una ubicación diana en el pulmón, la cavidad torácica o en otros órganos, cavidades y vasos de un paciente. Estas sustancias pueden incluir agentes poliméricos biocompatibles, partículas, esferas, pequeños globos expandibles, construcciones cargadas de células, agentes terapéuticos, agentes de quimioterapia y suspensiones.

40 Opcionalmente, en cualquier realización, pueden crearse los dispositivos y componentes descritos en el presente utilizando materiales biocompatibles que incluyen polímeros, metales y cerámicas. Los polímeros pueden incluir polieteretercetona, tereftalato de polietileno, nailon, poliimididas, poliuretanos, poliésteres, Pebax® y copolímeros de los mismos. Los metales pueden incluir acero inoxidable, nitinol, titanio y cromo-cobalto. Las agujas y la cánula también pueden comprender secciones cortadas con láser total o parcialmente flexibles y secciones trenzadas para proporcionar flexibilidad. Las agujas y la cánula también pueden ser alargadas y flexibles, como por ejemplo en los conjuntos de tipo catéter.

50 En una realización preferida, las composiciones del sistema, o el sistema en su conjunto, pueden proporcionarse estériles para un uso clínico. Se puede preparar la jeringa llena de hidrogel mediante un proceso de formulación, mezcla, llenado y envasado asépticos. La jeringa de llenado de hidrogel también puede esterilizarse terminalmente mediante un proceso de esterilización por calor o vapor, por ejemplo, en un autoclave. También se puede realizar la esterilización del sistema mediante procesos de esterilización conocidos en el campo, incluida la esterilización mediante óxido de etileno, peróxido de hidrógeno, rayos gamma y haz electrónico.

55 Opcionalmente, en cualquier realización, se pueden proporcionar los componentes del sistema en un envase adecuado para la esterilización que incluye, entre otros, un estuche, un envase blíster, una bolsa, un equipo de procedimiento, una cubeta, un envase tipo almeja (*clamshell*), un envase *skin-pack*, una bandeja (incluida la tapa), una caja de cartón y una funda para aguja. Se pueden ensamblar todos los componentes del sistema como un solo dispositivo envasado. Alternativamente, se pueden preparar y esterilizar por separado múltiples envases que contienen los diferentes componentes del sistema. Los componentes del sistema pueden incluir, entre otros, la cánula coaxial con aguja central, la aguja de administración de hidrogel, el bloqueo de profundidad de la cánula, el brazo de bloqueo, una o varias jeringas rellenas de hidrogel viscoelástico, jeringas vacías, agujas hipodérmicas, bisturíes, marcadores de piel, guías

60

radiopacas, tijeras, agujas de biopsia, paños quirúrgicos, solución antiséptica, hisopos, soportes para hisopos, esponjas, solución salina y recipientes para tejidos histológicos.

5 Opcionalmente, en cualquier realización, puede configurarse la guía de profundidad de la cánula para una retroadaptación a la aguja de administración de hidrogel. Esto resulta útil, ya que permite colocar la guía de profundidad de la cánula cuando sea necesario y extraerla cuando ya no se necesite.

10 Opcionalmente, en cualquier realización, la guía de profundidad de la cánula puede comprender un elemento de acoplamiento o bloqueo configurado para bloquear la aguja de administración a la cánula coaxial en su segunda posición.

15 Opcionalmente, en cualquier realización, los métodos descritos en el presente incluyen un paso inicial de lavar la jeringa con gel (o solución salina o agua) antes de insertar la aguja en el cuerpo. La jeringa también puede lavarse con el hidrogel antes de su inserción en el cuerpo.

Opcionalmente, en cualquier realización, la punta de perforación de la aguja de administración está diseñada para evitar el sangrado al insertarse en el pulmón. Por ejemplo, puede tener un perfil de punta de aguja atraumático que no corta, tal como una aguja de estilo de punta de lápiz o similar que ayudará a prevenir el sangrado.

20 Opcionalmente, en cualquier realización, la punta de perforación está diseñada con un perfil biselado afilado para minimizar daños a las capas pleurales parietal y visceral a medida que la aguja avanza a través de estas hacia el pulmón.

25 Opcionalmente, en cualquier realización, la punta de la aguja de administración puede ser roma. Opcionalmente, en cualquier realización, la salida de hidrogel puede estar en una posición distal con respecto a la punta roma. Opcionalmente, en cualquier realización, la punta de la aguja de administración puede configurarse con una punta de aguja de Veress que combina un núcleo roma accionado por resorte y una punta de perforación afilada.

30 Opcionalmente, en cualquier realización, la aguja de administración es de un solo lumen. Opcionalmente, en cualquier realización, la aguja de administración comprende un tubo de múltiples lúmenes. El tubo de múltiples lúmenes puede ser un único tubo o puede comprender múltiples tubos individuales dentro de otro lumen (por ejemplo, una aguja de acero inoxidable). Los tubos pueden estar conectados a diferentes salidas de administración. Por ejemplo, un tubo puede estar conectado a una salida de administración que está en una posición distal con respecto a la punta de la aguja, mientras que el otro lumen puede estar conectado directamente a la punta de la aguja. Se pueden usar lúmenes de administración individuales para administrar el hidrogel, introducir instrumentos, medir valores (presión, temperatura, impedancia), extraer tejido (por ejemplo, punción-aspiración por aguja fina (PAAF) o biopsia por punción con aguja gruesa). Los tubos también pueden usarse para administrar agentes reticulantes, agentes quimioterapéuticos y soluciones celulares (por ejemplo, células madre).

40 Opcionalmente, en cualquier realización, la aguja de administración puede comprender un único tubo. Opcionalmente, el tubo único puede comprender una punta de penetración de tejido. Opcionalmente, la aguja de administración puede comprender dos o más tubos unidos entre sí, por lo que el tubo distal puede formar una punta de penetración de tejido. Los diversos tubos utilizados para formar la aguja de administración pueden estar fabricados con materiales de contraste de radiodensidad, por ejemplo, acero inoxidable o polímero.

45 Opcionalmente, en cualquier realización, la aguja de administración puede estar provista de un lumen central que le permite pasar sobre un alambre guía. Se puede proporcionar el alambre guía para acceder a cavidades o lúmenes corporales.

50 Opcionalmente, en cualquier realización, a la aguja de administración y la cánula coaxial se les pueden otorgar propiedades atraumáticas y de prevención de fricción mediante el uso de recubrimientos de superficie y modificaciones de superficie, como por ejemplo recubrimientos a base de etileno politetrafluorado y silicona. Opcionalmente, en cualquier realización, la cánula coaxial puede estar provista de un perfil de corte en bisel, corte en filete o corte en bisel de 45 grados en su punta más distal para facilitar la fuerza de inserción a través de los tejidos del cuerpo.

55 Opcionalmente, en cualquier realización, la aguja de administración de hidrogel y la cánula coaxial pueden estar provistas de marcas de graduación externas en sus superficies exteriores para controlar la profundidad de inserción en el tejido y también para determinar la posición de la cánula coaxial en relación con la aguja de administración. Se pueden crear estas graduaciones de profundidad mediante marcado láser, tampografía o una técnica similar.

60 Normalmente existe un espacio de 5-10 mm entre las marcas de graduación.

Opcionalmente, en cualquier realización, los métodos descritos en el presente incluyen un paso de aspiración para garantizar que no se perfore ningún vaso sanguíneo importante. Se puede realizar este paso de aspiración cuando se

inserta la aguja de administración en la ubicación diana y antes de inyectar el tapón de hidrogel. Esto puede ser deseable para limitar o evitar que cualquier hidrogel se introduzca en la vasculatura, lo que puede tener como consecuencia una embolia pulmonar. La aspiración de sangre oscura sería una indicación de que se ha perforado un vaso sanguíneo importante.

5 Opcionalmente, en cualquier realización, puede configurarse la jeringa llena de hidrogel empleada para requerir aspiración antes de la inyección del material de hidrogel. A tal fin, se puede incorporar un mecanismo en la jeringa para restringir el accionamiento hacia adelante del émbolo de la jeringa hasta que se haya realizado un accionamiento de aspiración de retracción.

10 Opcionalmente, en cualquier realización, el sistema descrito en el presente puede incluir una jeringa vacía adicional con el fin de realizar el paso de aspiración.

15 Opcionalmente, en cualquier realización, el dispositivo puede contener una llave de paso médica de 2 o 3 vías unida de manera fluidica al dispositivo de administración. Se pueden unir cualquiera o ambas de la jeringa llena de hidrogel y la jeringa de aspiración al dispositivo de administración a través de la llave de paso médica, la cual se puede accionar para cambiar y restringir la ruta de administración de fluido entre la jeringa de aspiración y la jeringa llena de hidrogel. Esto puede proporcionar la ventaja de permitir un paso de aspiración e inyección más rápido y reducir el tiempo de permanencia en el pulmón antes de la inyección del tapón de hidrogel.

20 Opcionalmente, en cualquier realización, la jeringa es una jeringa ergonómica para mejorar la capacidad de administración. Se describen ejemplos en la patente n.º US20090093787 A1, *Ergonomic Syringe* ("Jeringa ergonómica") y la patente n.º US6616634 B2, *Ergonomic Syringe* ("Jeringa ergonómica"). El sistema también puede incluir un adaptador de jeringa ergonómico que puede montarse en la jeringa. Se describe un ejemplo en la patente n.º USD675317 S1, *Ergonomic syringe adapter* ("Adaptador de jeringa ergonómico"). La jeringa puede incluir un mecanismo para inyectar el hidrogel viscoelástico a alta presión. Este puede adoptar la forma de un dispositivo de asistencia de jeringa.

30 Opcionalmente, en cualquier realización, la aguja coaxial puede tener un elemento de válvula/sellado interno que evite la introducción de cualquier gel en la aguja coaxial.

Opcionalmente, en cualquier realización, se puede emplear la aguja de administración de hidrogel como aguja central dentro de la aguja coaxial.

35 Opcionalmente, en cualquier realización, el mecanismo de posicionamiento también comprende un mecanismo de disparo, por ejemplo, un mecanismo de disparo con resorte, para hacer avanzar rápidamente la aguja de administración a través de la cánula coaxial hasta una profundidad predeterminada. La distancia requerida puede ser una distancia establecida para la profundidad de penetración o puede ajustarse para tener en cuenta la posición de la cánula coaxial en relación con el sitio de inyección diana. Se puede posicionar el dispositivo usando mediciones tomadas mediante la generación de imágenes.

40 El sistema, dispositivo y métodos de la divulgación pueden emplear una aguja coaxial con un núcleo que tiene un marcador radiolúcido para una determinación más precisa de la posición.

45 Opcionalmente, en cualquier realización, se puede proporcionar un elemento de bloqueo con el mecanismo de posicionamiento de la aguja de administración para permitir el bloqueo y desbloqueo del mecanismo de posicionamiento de la aguja de administración. Este elemento permitiría que el mecanismo de posicionamiento fuera independiente de la aguja de administración, de modo que pueda usarse con agujas de administración de diferentes longitudes y sea compatible con cánulas coaxiales de diferentes longitudes.

50 Opcionalmente, en cualquier realización, puede proporcionarse el dispositivo de administración en una configuración alargada y flexible, de modo que pueda pasar a través de un endoscopio para realizar inyecciones a profundidades de inyección predeterminadas a través de un endoscopio. Los elementos alargados pueden incluir la cánula coaxial y los elementos de aguja de administración del dispositivo de administración.

55 Opcionalmente, en cualquier realización, el dispositivo de administración puede estar provisto de uno o múltiples elementos de administración de energía que pueden administrar suficiente energía a una ubicación diana para provocar un efecto terapéutico. Los elementos pueden colocarse en la punta más distal de la aguja, o en ubicaciones proximales a la punta más distal. La energía administrada puede ser en forma de energía eléctrica, de radiofrecuencia, térmica (incluido el efecto de calentamiento y enfriamiento), de microondas, de onda corta o acústica. El dispositivo de administración de energía puede conectarse en su extremo proximal a una fuente de energía que puede incluir capacidades de control y retroalimentación. Se pueden incorporar canales de irrigación en el dispositivo de administración para proporcionar refrigerante al sitio de tratamiento durante el tratamiento. Una aplicación típica de

60

este tratamiento incluye la ablación de cáncer.

Opcionalmente, en cualquier realización, el dispositivo de administración puede estar provisto de sensores para proporcionar retroalimentación sobre los parámetros locales y/o del tejido circundante, incluidos parámetros eléctricos, químicos, ópticos, acústicos, mecánicos y térmicos. Los sensores pueden estar dispuestos en ubicaciones cercanas, distales y proximales con respecto a la salida de hidrogel.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para realizar un procedimiento pulmonar (por ejemplo, una biopsia de pulmón o un procedimiento de ablación pulmonar), el cual comprende los siguientes pasos:  
 avanzar una cánula coaxial hacia el interior del pulmón, en donde una parte distal de la cánula coaxial tiene una o más aberturas en una pared lateral de la misma;  
 avanzar una aguja de procedimiento pulmonar a través de la cánula hasta un sitio de procedimiento dentro del pulmón;  
 accionar la aguja de procedimiento pulmonar para realizar un procedimiento pulmonar en el sitio de procedimiento;  
 retirar la aguja de procedimiento pulmonar a través de la cánula;  
 avanzar una aguja de administración de hidrogel a través de la cánula coaxial, en donde una parte distal de la aguja de administración de hidrogel tiene una o más aberturas en una pared lateral de la misma correspondientes a una o más de las aberturas en la pared lateral de la cánula coaxial;  
 alinear la abertura o aberturas de la cánula coaxial y la aguja de administración de hidrogel;  
 inyectar en el pulmón un hidrogel viscoelástico (por ejemplo, un hidrogel viscoelástico) a través de una o más salidas en la aguja de administración de hidrogel y una o más salidas de la cánula coaxial para formar un tapón de sellado que rodea la cánula coaxial y normalmente linda con la pleura visceral; y  
 retirar la cánula coaxial y la aguja de administración de hidrogel a través del tapón de sellado.

En una realización, el hidrogel viscoelástico se administra en una ubicación adyacente a la pleura visceral del pulmón. En una realización, la aguja de procedimiento pulmonar es una aguja de biopsia. En una realización, la aguja de procedimiento pulmonar es una sonda de ablación de tejido.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un hidrogel viscoelástico compuesto que comprende una fase polimérica continua y una fase polimérica dispersa. En una realización, la fase dispersa es un polímero coloidal. Entre los ejemplos figuran gelatina o colágeno. En una realización, el hidrogel viscoelástico comprende entre 2-20% de polímero coloidal. En una realización, el hidrogel viscoelástico comprende entre 5-15% de polímero coloidal. En una realización, el hidrogel viscoelástico comprende entre 8-12% de polímero coloidal. En una realización, el hidrogel viscoelástico comprende aproximadamente un 10% de polímero coloidal. En una realización, el polímero coloidal comprende gelatina o colágeno. En una realización, el polímero de fase continua comprende o consiste en ácido hialurónico (HA) (u otro glucosaminoglicano). En una realización, el hidrogel viscoelástico comprende aproximadamente 2-6% de polímero de fase continua (es decir, HA). En una realización, el hidrogel viscoelástico comprende aproximadamente 3-5% de polímero de fase continua (es decir, HA). En una realización, el hidrogel viscoelástico comprende aproximadamente 4-5% de polímero de fase continua (es decir, HA). En una realización, el polímero de fase continua (es decir, HA) no está reticulado o está ligeramente reticulado.

En una realización, la divulgación proporciona un hidrogel viscoelástico compuesto que comprende una fase polimérica continua que comprende 2-6% de polímero (es decir, HA) y una fase polimérica dispersa que comprende 2-20% de polímero coloidal (es decir, gelatina) en forma de micropérlas de polímero reticuladas que normalmente tienen un promedio de dimensión inferior a 100 micrómetros.

En una realización, la divulgación proporciona un hidrogel viscoelástico compuesto que comprende una fase polimérica continua que comprende 2-6% de HA y una fase polimérica dispersa que comprende 5-15% de polímero coloidal en forma de micropérlas de polímero reticuladas que tienen un promedio de dimensión inferior a 100 micrómetros.

Breve descripción de las Figuras

Figuras 1A-1D. Una serie de vistas laterales que ilustran un procedimiento de biopsia con aguja transtorácica y demuestran cómo se produce el neumotórax (estado anterior de la técnica).

Figuras 2A-2D. Una serie de vistas laterales que ilustran realizaciones del dispositivo de administración y un método para administrar un tapón de hidrogel en una ubicación diana en el pulmón.

Figuras 3A-3B. Una serie de vistas laterales que ilustran realizaciones del dispositivo de administración.

Figuras 4A-4F. Una serie de vistas laterales que ilustran un método para administrar un tapón de hidrogel en una ubicación diana en el pulmón utilizando el dispositivo de administración.

Figuras 5A- 5B. Una serie de vistas laterales que ilustran realizaciones del dispositivo de administración.

- Figuras 6A-6B. Una serie de vistas laterales que muestran varias realizaciones del dispositivo de administración.
- 5 Figuras 7A-7B. Una serie de vistas laterales que ilustran diferentes configuraciones de posicionamiento del dispositivo de administración.
- Figuras 8A-8H. Una serie de vistas laterales que ilustran un método para administrar un tapón de hidrogel en una ubicación diana en el pulmón utilizando el dispositivo de administración.
- 10 Figura 9. Una sección de una TC que muestra una cánula coaxial en la pared torácica proximal a la cavidad pleural en un cerdo.
- Figura 10. Una sección de una TC que muestra una aguja de administración y un tapón de hidrogel inyectado en el pulmón de un cerdo.
- 15 Figuras 11A-11B. Vistas laterales de la posición del tapón de hidrogel en relación con diferentes realizaciones del dispositivo de administración y la cavidad pleural.
- Figuras 12A-12C. Una serie de imágenes que ilustran una muestra de tejido pulmonar fijada con etanol con un tapón de hidrogel.
- 20 Figuras 13A1-13B2. Una serie de vistas laterales que muestran una realización del dispositivo de administración con una guía de profundidad de la cánula en una ubicación proximal con respecto al mecanismo de medición.
- 25 Figuras 14A-14H. Una serie de vistas laterales que ilustran un método para administrar un tapón de hidrogel a una ubicación diana en el pulmón usando una realización del dispositivo de administración.
- Figuras 15A-15C. Una serie de vistas laterales que ilustran una realización del dispositivo de administración con mecanismo de posicionamiento roscado.
- 30 Figura 16. Una vista lateral de una realización del dispositivo de administración con elementos e indicadores electrónicos de posicionamiento y medición.
- Figura 17. Una vista lateral de una realización del dispositivo de administración con un elemento de visualización y medición de la presión pleural.
- 35 Figuras 18A-18E. Configuración experimental y resultados de una serie de experimentos para evaluar la eficacia de diferentes elementos del tapón de hidrogel.
- 40 Figura 19. Gráfico de viscosidad en comparación con velocidad de cizallamiento para hidrogeles de ácido hialurónico con diferentes concentraciones.
- Figura 20. Gráfico de barras que muestra el módulo de compresión de los hidrogeles de ácido hialurónico con diferentes concentraciones en comparación con el tejido pulmonar.
- 45 Figuras 21A-21C. Serie de gráficos que presentan las propiedades viscoelásticas dinámicas dependientes de la frecuencia de los hidrogeles de ácido hialurónico con diferentes concentraciones.
- Figura 22. Gráfico que muestra las propiedades viscoelásticas dinámicas dependientes de la deformación de los hidrogeles de ácido hialurónico con diferentes concentraciones.
- 50 Figura 23A-23B. Gráfico que ilustra las propiedades viscoelásticas dinámicas de un hidrogel de ácido hialurónico de 50 mg/ml sometido a una tasa de deformación escalonada.
- 55 Figuras 24A-24C. Configuración experimental y resultados del posicionamiento de un tapón de hidrogel y análisis volumétrico generado utilizando un modelo CAD 3D.
- Figuras 25A-25C. Una serie de vistas laterales que ilustran un método para administrar un tapón de hidrogel a una ubicación diana en el pulmón después de un procedimiento de biopsia.
- 60 Figuras 26A-26C. Una serie de vistas laterales que ilustran una realización del dispositivo de administración con una abertura lateral en la cánula coaxial.

Figuras 27A-27B. Una serie de vistas laterales que ilustran una realización del dispositivo de administración con un mecanismo de disparo.

#### Descripción detallada de la invención

5 La alta eficacia demostrada por los ejemplos de realización descritos en el presente se debe a las propiedades viscoelásticas únicas del hidrogel administrado. Un hidrogel tiene propiedades de flujo y elásticas. La elasticidad es deformación reversible; es decir, el cuerpo deformado recupera su forma original. Se pueden estudiar las propiedades mecánicas de un sólido elástico aplicando una tensión y midiendo la deformación del tensor de deformaciones. Las propiedades de flujo se definen por la resistencia al flujo (es decir, la viscosidad) y se pueden medir determinando la resistencia al flujo cuando un fluido es sometido a fuerza de cizallamiento entre dos superficies. Las propiedades físicas de un gel por viscoelasticidad se pueden expresar mediante características viscoelásticas dinámicas como el módulo de almacenamiento ( $G'$ ), el módulo de pérdida ( $G''$ ), la tangente delta ( $\tan \delta$ ) y similares. El módulo de almacenamiento caracteriza la firmeza de una composición y describe el almacenamiento de energía a partir del movimiento de la composición. El módulo viscoso también se conoce como módulo de pérdida porque describe la energía que se pierde como disipación viscosa. La  $\tan \delta$  es la relación entre el módulo viscoso y el módulo elástico,  $\tan \delta = G''/G'$ . Un módulo de almacenamiento alto y un módulo de pérdida bajo indican una elasticidad elevada, es decir, un gel duro. A la inversa, un módulo de pérdida alto y un módulo de almacenamiento bajo indican un gel con viscosidad elevada.

20 Cuando se usa el hidrogel descrito en el presente como un material biomédico, por ejemplo, un tapón de hidrogel biodegradable para su uso en la periferia del pulmón para prevenir neumotórax, se considera que el aumento de la rigidez y del módulo de almacenamiento del gel puede provocar una mejora en el sellado y el efecto barrera entre tejidos. También contribuirá a una duración prolongada (mayor retención) en el sitio diana, especialmente si la elasticidad es superior a la elasticidad de los tejidos circundantes. La naturaleza fluida del hidrogel se debe a su elevada  $\tan \delta$  y en reposo esto permite mejorar la aposición con el tejido circundante. Esta propiedad de flujo también proporciona al hidrogel su capacidad de autorregeneración.

30 Por lo tanto, es preferible que el gel para dichos usos tenga una elasticidad y viscosidad bien equilibradas. Si la viscosidad de cizallamiento cero del hidrogel es demasiado elevada y si el gel no presenta suficientes propiedades de adelgazamiento por cizallamiento, puede ser demasiado difícil inyectarlo a través del dispositivo de administración en el sitio diana. Es posible que el gel no muestre una aposición fácil con respecto a tejido circundante para formar una barrera contra la fuga de fluidos. Además, es posible que el gel no fluya fácilmente de regreso al tracto de la aguja una vez que se ha extraído la aguja. Por otro lado, si la  $\tan \delta$  excede 0,8, el gel se comporta como una solución y puede infiltrarse en el tejido circundante o ser expulsado del tracto de la aguja. Es decir, se considera que el hidrogel descrito en el presente tiene las propiedades fisicoquímicas y reológicas más adecuadas como tapón viscoso para una biopsia de pulmón.

40 Por tanto, el término "hidrogel viscoelástico" se refiere a un hidrogel que presenta propiedades viscoelásticas. En general, tiene un módulo de almacenamiento ( $G'$ ) preferentemente superior a 400 Pa, más preferentemente superior a 800 Pa, e incluso más preferentemente superior a 1000 Pa. El hidrogel viscoelástico puede exhibir una tangente delta ( $\tan \delta$ ;  $G''/G'$ ) de entre 0,01 y 0,8, preferentemente de entre 0,1 y 0,5, y más preferentemente de entre 0,2 y 0,5 en viscoelasticidad dinámica a una frecuencia de 1 Hz. Preferentemente, el hidrogel viscoelástico exhibe un módulo de pérdida ( $G''$ ) de 200 a 6000 Pa, más preferentemente de 400 a 2000 Pa, en viscoelasticidad dinámica a una frecuencia de 1 Hz a 25 °C. El hidrogel viscoelástico puede estar libre de reticulación, estar ligeramente reticulado o estar muy reticulado para proporcionar características apropiadas, por ejemplo, para aumentar su módulo de almacenamiento ( $G'$ ) o para aumentar su tiempo de residencia *in vivo*.

50 Tal y como se utiliza en el presente, el término "adelgazamiento por cizallamiento" aplicado a un hidrogel significa que cuando se aplica una tensión de cizallamiento al hidrogel, el módulo de almacenamiento ( $G'$ ) se reduce, la  $\tan \delta$  aumenta y la viscosidad general se reduce. Esta propiedad proporciona propiedades inyectables al hidrogel. También permite inyectarlo a través de una aguja de calibre estrecho, por ejemplo, las que se utilizan en procedimientos mínimamente invasivos como la biopsia de pulmón (calibre 17-20) o la ablación pulmonar (calibre 10-14). El hidrogel de adelgazamiento por cizallamiento descrito en el presente normalmente exhibe un rango de módulo de almacenamiento ( $G'$ ) de 1-100 Pa, preferentemente de 1-50 Pa en viscoelasticidad dinámica a una frecuencia de 1 Hz y 100% de deformación. Además, el hidrogel descrito en el presente tiene propiedades autorregeneradoras y conserva su alto módulo de almacenamiento ( $G'$ ) y módulo de pérdida ( $G''$ ) cuando se elimina la tensión de cizallamiento.

60 El hidrogel descrito en el presente posee capacidades de adelgazamiento por cizallamiento. Es decir, cuando se aplica una tensión de cizallamiento, el módulo de almacenamiento ( $G'$ ) se reduce, la  $\tan \delta$  aumenta y la viscosidad general se reduce. Esta propiedad permite que los geles puedan inyectarse a través de una aguja de calibre estrecho, como por ejemplo las que se utilizan en procedimientos mínimamente invasivos como la biopsia de pulmón. El gel descrito en el presente presenta las propiedades físicas con intervalos de un módulo de almacenamiento ( $G'$ ) inferior a 100 Pa, preferentemente inferior a 50 Pa en viscoelasticidad dinámica a una frecuencia de 1 Hz y 100% de deformación.

Además, los geles descritos en el presente presentan propiedades de recuperación tixotrópica rápida y retienen su alto módulo de almacenamiento ( $G'$ ) y módulo de pérdida ( $G''$ ) inmediatamente después de la eliminación de la alta velocidad de cizallamiento.

- 5 La medición de la viscoelasticidad dinámica y la viscosidad dinámica se realizó con un reómetro Modelo AR2000, fabricado por TA Instruments, en las siguientes condiciones.

Método de medición: método de prueba de oscilación, control de deformación.

Temperatura de medición: 25 °C.

- 10 Geometría: ángulo cono-placa de 4°.

Geometría de medición: 4 cm.

Espacio de truncamiento: 112  $\mu\text{m}$ .

Frecuencia: 1Hz.

- 15 Tal y como se utiliza en el presente, el término "autorregeneración" aplicado a un hidrogel viscoelástico se refiere a la capacidad del hidrogel para reconstituirse. La "autorregeneración" también puede describirse como la capacidad del hidrogel de formar espontáneamente nuevos enlaces cuando los enlaces antiguos se rompen dentro del material. Por ejemplo, cuando se administra un tapón de sellado anular de hidrogel viscoelástico alrededor de una aguja de administración, un hidrogel viscoelástico autorregenerador volverá a fluir una vez que se extraiga la aguja para formar un tapón de sellado no anular, que normalmente consiste en una matriz cohesiva con un cuerpo único.

- 20 Opcionalmente, en cualquier realización, el tapón de hidrogel de sellado debería poder autorregenerar un canal a través de su centro independientemente de su entorno *in vivo*. Con esto nos referimos a la capacidad del hidrogel para llenar el canal a través de un mecanismo de flujo viscoelástico dependiente del tiempo.

- 25 Opcionalmente, en cualquier realización, el tapón de hidrogel de sellado debería poder autorregenerar un canal a través de su centro dependiendo de su entorno *in vivo*. Las tensiones del entorno *in vivo* ejercidas sobre el tapón de hidrogel pueden mejorar su capacidad de autorregeneración en un período más corto en comparación con un tapón ininterrumpido.

- 30 Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel debería poder autorregenerarse por su propio peso sin ninguna influencia del entorno circundante. Esto se puede demostrar creando una masa singular del hidrogel, por ejemplo, una esfera del hidrogel creada usando aproximadamente 0,5 ml de hidrogel. Se puede crear un canal cilíndrico a través del centro de la esfera pasando una aguja de calibre 17 por su centro y retrayendo la aguja. Se puede colocar la esfera con el canal cilíndrico a través de su centro en reposo sobre un banco con el eje del canal cilíndrico perpendicular a la curvatura. Se puede realizar un seguimiento del tamaño del canal a lo largo del tiempo. Por lo que respecta a los hidrogeles viscoelásticos descritos en esta invención, específicamente los hidrogeles que comprenden un 2-6% de ácido hialurónico, se realizan las siguientes observaciones: inicialmente será visible el canal en la bola, pero con el transcurso del tiempo (1-15 minutos, dependiendo de la formulación del hidrogel), este canal se cerrará a medida que el hidrogel se autorregenera. Esto se debe al flujo del hidrogel dependiente del tiempo.

- 35 Opcionalmente, en cualquier realización, parte o la totalidad del hidrogel viscoelástico comprende un hidrogel de hialuronano. El polímero de hialuronano forma una fase continua en toda la matriz tridimensional. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico es un hidrogel de hialuronano de alto peso molecular. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico es un hidrogel de adelgazamiento por cizallamiento (la viscosidad disminuye bajo la deformación por cizallamiento). Entre los ejemplos de materiales poliméricos que pueden emplearse para preparar un hidrogel viscoelástico figuran el hialuronano, especialmente el hialuronano de alto peso molecular. Se describen otros materiales de hidrogel adecuados para su uso en la presente invención en los artículos de revisión *Shear-thinning hydrogels for biomedical applications* ("Hidrogeles con adelgazamiento por cizallamiento para aplicaciones biomédicas"), Soft Matter, (2012) 8, 260, *Injectable matrices and scaffolds for drug delivery in tissue engineering* ("Matrices y estructuras de soporte inyectables para la administración de fármacos en la ingeniería de tejidos"), Adv Drug. Deliv. Rev. (2007) 59, 263-272, y *Recent development and biomedical applications of self-healing hydrogels* ("Desarrollo reciente y aplicaciones biomédicas de hidrogeles autorregeneradores") Expert Opin. Drug Deliv. (2017) 23: 1-15.

- 55 Tal y como se utiliza en el presente, los términos "hialuronano", "ácido hialurónico" o "HA" se refieren al glucosaminoglicano aniónico no sulfatado que forma parte de la matriz extracelular en humanos y consiste en un disacárido repetitivo  $\rightarrow 4$ - $\beta$ -D-GlcpA-(1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-GlcpNAc-(1 $\rightarrow$ , o cualquier sal del mismo. El hialuronano es la base conjugada del ácido hialurónico. Sin embargo, los dos términos se usan indistintamente. Cuando se usa una sal de ácido hialurónico, la sal es generalmente una sal de sodio, aunque la sal se puede emplear como sales de calcio o potasio. Se puede obtener el ácido hialurónico o hialuronano de cualquier fuente, incluidas fuentes bacterianas. La sal de sodio del ácido hialurónico de *Streptococcus equi* es comercializada por Sigma-Aldrich con la referencia de producto 53747-1G y 53747-10G. Se describe la producción microbiana de ácido hialurónico en Liu *et al.* (Microb. Cell Fact.

2011; 10:99). El término también incluye derivados del ácido hialurónico, por ejemplo, ácido hialurónico derivatizado con grupos catiónicos como se divulga en las patentes n.º US2009/0281056 y US2010/0197904, y otros tipos de derivados funcionalizados, por ejemplo, los derivados descritos en Mena *et al.* (J. Biotechnol. Biomaterial S3:001 (2011)), Schante *et al.* (Carbohydrate Polymers 85 (2011)), EP0138572, EP0216453, EP1095064, EP0702699, EP0341745, EP1313772 y EP1339753.

Se puede clasificar el ácido hialurónico según su peso molecular: peso molecular alto (preferentemente >1000 kDa (1 Mda)), peso molecular medio (preferentemente 250-1000 kDa), peso molecular bajo (preferentemente 10-250 kDa) y ácido oligohialurónico (preferentemente <10 kDa). En el pasado se ha informado sobre el efecto del peso molecular en la viscosidad del hidrogel de ácido hialurónico. La rigidez y viscosidad del gel final dependen del peso molecular y de la concentración de la solución. Al estudiar las propiedades reológicas del ácido hialurónico con diferentes pesos moleculares, *Rheological and cohesive properties of hyaluronic acid* ("Propiedades reológicas y cohesivas del ácido hialurónico"), J. Biomed. Mat. Res., 76A, 4, Págs. 721-728, Falcone *et al.* descubrieron que el ácido hialurónico de alto peso molecular es considerablemente más cohesivo que el de bajo peso molecular. Se ha demostrado que la presencia de hidrogeles de ácido hialurónico de alto peso molecular en el lugar de una herida tiene como consecuencia una reducción de las cicatrices. Se ha demostrado que el ácido hialurónico de alto peso molecular es antiinflamatorio, mejora la angiogénesis y mejora la inmunosupresión. Jiang *et al.* descubrieron que se ha demostrado que el ácido hialurónico de alto peso molecular protege contra la apoptosis epitelial en lesiones pulmonares, *Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan* ("Regulación de la lesión pulmonar y reparación por receptores tipo Toll y hialuronano", Nature Medicine (2005) 11, 11 1173-1179. Asimismo, se ha utilizado la inhalación de ácido hialurónico de alto peso molecular para tratar afecciones pulmonares como la rinofaringitis bacteriana, la bronquitis crónica, la fibrosis quística y el asma. En algunas realizaciones, las composiciones de ácido hialurónico del hidrogel están libres de reticulación y de otros agentes terapéuticos. Los hidrogeles basados en ácido hialurónico con características potencialmente adecuadas para esta aplicación se describen en la patente n.º US9492474B2, *Compositions of hyaluronan with high elasticity and uses thereof* ("Composiciones de hialuronano con alta elasticidad y usos de las mismas"). En el presente se describe un material, Elastovisc™, que comprende ácido hialurónico de alta concentración y peso molecular. Su uso previsto es para ser inyectado en las articulaciones con el fin de aliviar el dolor y tratar la osteoartritis.

Tal y como se utiliza en el presente, el término "hidrogel de hialuronano" incluye preferentemente una red tridimensional de polímeros de hialuronano en un medio de dispersión acuosa. El polímero de hialuronano forma una fase continua en toda la matriz tridimensional. Opcionalmente, en cualquier realización, los polímeros de hialuronano no están reticulados. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel está libre de un agente reticulante. Opcionalmente, en cualquier realización, la matriz se forma con un homopolímero, normalmente un homopolímero de ácido hialurónico. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel es un sistema de gel único que está sustancialmente libre de otros polímeros. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel tiene un pH equilibrado o tamponado para igualar el pH del entorno fisiológico. Opcionalmente, en cualquier realización, la matriz está ligeramente reticulada. Para este fin se puede utilizar cualquier agente reticulante conocido por su capacidad de reticular el ácido hialurónico. Los agentes reticulantes pueden incluir epiclorhidrina, divinilsulfona, 1,4-bis(2,3-epoxipropoxi) butano (o 1,4-bis(glicidiloxi) butano o 1,4-butanodiol diglicidil éter = BDDE), 1,2-bis(2,3-epoxipropoxi) etileno, 1-(2,3-epoxipropil)-2,3-epoxiciclohexano.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico puede comprender un hidrogel con múltiples componentes, que se refiere a al menos dos hidrogeles que se mezclan y dispersan uniformemente para formar una mezcla de hidrogel homogénea. Cada hidrogel formará una fase continua en toda la mezcla de hidrogel. Esta construcción también puede denominarse red de polímero semiinterpenetrante (hidrogel) o red de polímero interpenetrante (hidrogel) que comprende dos o más hidrogeles. Por ejemplo, se puede mezclar un hidrogel de hialuronano (la concentración puede oscilar entre 1-5%) con un hidrogel de metilcelulosa (la concentración puede oscilar entre 3-15%). De la misma manera, se pueden combinar más de dos hidrogeles para formar una única red cohesiva mediante la cual cada hidrogel proporciona propiedades mejoradas a la red general. Pueden proporcionarse las propiedades de cada hidrogel para aumentar la rigidez y viscosidad, para proporcionar una inyectabilidad mejorada (adelgazamiento por cizallamiento), para proporcionar una autorregeneración mejorada, para prolongar el tiempo de residencia del hidrogel *in vivo* (biodegradación), para proporcionar propiedades hemostáticas, para proporcionar propiedades antibacterianas, para proporcionar propiedades antiinflamatorias, para proporcionar propiedades anticoagulantes, para proporcionar propiedades procoagulantes, para proporcionar color y capacidad de marcado (bajo detección visible y radiográfica), para proporcionar algún efecto diagnóstico o terapéutico (por ejemplo, quimioterapia), para proporcionar resistencia a temperaturas extremas (frío y calor), para proporcionar una biocompatibilidad mejorada y para mejorar la capacidad de fabricación y la preparación del hidrogel en general. Uno o más de estos hidrogeles pueden reticularse para proporcionar propiedades mejoradas, por ejemplo, para aumentar el tiempo de residencia del hidrogel *in vivo*.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico es un "hidrogel coloidal", que se refiere a una composición que comprende pequeñas subunidades de hidrogel que se combinan para formar una matriz cohesiva homogénea. En un hidrogel coloidal, la solución o medio de dispersión a los que se hace referencia es típicamente

agua o solución salina, pero puede ser otro fluido biocompatible. Normalmente se forma el hidrogel coloidal hidratando partículas de polímero biocompatibles micronizadas o de tamaño nanométrico, por ejemplo, nanopartículas, micropartículas, microcápsulas, microfibras, microesferas y/o partículas fragmentadas. Las partículas pueden ser de forma y tamaño regulares o irregulares. Entre los ejemplos de polímeros figuran proteínas seleccionadas de entre la gelatina, el colágeno (por ejemplo, el colágeno soluble), la albúmina, la hemoglobina, el dextrano, el fibrinógeno, la fibrina, la fibronectina, la elastina, la queratina, la laminina, la caseína y derivados y combinaciones de los mismos. El polímero puede comprender un polisacárido, como por ejemplo un glucosaminoglicano (por ejemplo, ácido hialurónico, hilano o sulfato de condroitina), un derivado de almidón, un derivado de celulosa, un derivado de hemicelulosa, xilano, agarosa, alginato, quitosano y combinaciones de los mismos. Como alternativa adicional, el polímero puede comprender un polímero formador de hidrogel no biológico, como por ejemplo polietilenglicoles, poliácridatos, polimetacrilatos, poliácridamidas, polímeros de polivinilo, polilactidaglicólidos, policaprolactonas, polioxitilenos y derivados y combinaciones de los mismos. Estas partículas pueden ser capaces de reticularse mediante diversos medios conocidos en la técnica, incluida la reticulación física (calor, frío, radiación) y química. Por ejemplo, el polímero reticulado puede comprender un polvo de gelatina reticulado mediante un tratamiento deshidrotérmico en virtud del cual la gelatina se vuelve insoluble por deshidratación a temperaturas elevadas durante un período prolongado. Normalmente se utilizan temperaturas superiores a 100 °C para este proceso y se puede emplear calor seco o calentamiento al vacío. El grado de reticulación resultante de una mayor deshidratación del polvo de gelatina influye en el grado de hinchamiento por absorción de agua. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico comprende aproximadamente 0,2-30%, 15-28% o 20-25% de polímero formador de hidrogel (p/v).

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico es un hidrogel "bifásico", el cual se refiere a un hidrogel formado mediante la combinación (por mezcla o mixtura) de un hidrogel coloidal con un hidrogel de fase continua. El hidrogel coloidal formará una fase uniformemente dispersa en la fase continua de hidrogel. Se puede utilizar una variedad de polímeros biodegradables naturales y sintéticos para formar la fase continua de hidrogel. Un ejemplo son los glucosaminoglicanos, por ejemplo, el hialuronano y sus derivados. El hialuronano puede estar preferentemente no reticulado o posiblemente ligeramente reticulado para conservar sus propiedades viscoelásticas, especialmente su adelgazamiento por cizallamiento y su capacidad de autorregeneración. Opcionalmente, en cualquier realización, el hialuronano puede proporcionarse en concentraciones del 1-6% y preferentemente del 3-5%. Opcionalmente, en cualquier realización, el hialuronano dominaría las propiedades reológicas del hidrogel bifásico. También son adecuados una variedad de polímeros biodegradables para formar la fase de hidrogel coloidal, como se ha descrito anteriormente (el colágeno y la gelatina constituyen dos ejemplos). Se puede añadir la fase de hidrogel coloidal en cantidades suficientes para proporcionar la ventaja de un mayor tiempo de residencia del hidrogel *in vivo*. Esto puede permitir el tiempo necesario para la curación del tejido. Un beneficio adicional es que un mayor tiempo de residencia puede proporcionar una función de marcado a largo plazo del lado de la biopsia para su uso en cirugía toracoscópica asistida por video (VATS, *video-assisted thoracoscopic surgery*). Un polímero adecuado es uno que es insoluble en un entorno acuoso y se puede conseguir mediante reticulación del polímero por medios convencionales. Un ejemplo sería la gelatina reticulada mediante un tratamiento deshidrotérmico. Cabe señalar que, al introducir una cantidad demasiado grande de la fase de hidrogel coloidal, se puede poner en peligro la inyectabilidad y la capacidad de autorregeneración de dichas composiciones. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel "bifásico" puede comprender un hidrogel coloidal en concentraciones del 0,2-30%, del 15-28% o del 20-25% de polímero formador de hidrogel (p/v).

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico exhibe un módulo de almacenamiento ( $G'$ ) superior a 400 Pa, más preferentemente superior a 600 Pa, más preferentemente superior a 800 Pa, más preferentemente superior a 1000 Pa. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico exhibe una  $\tan \delta$  ( $G''/G'$ ) de 0,01 a 0,8, más preferentemente de 0,1 a 0,6 en viscoelasticidad dinámica medida con un reómetro a 1 Hz y una tasa de deformación del 1% a 25 °C.

Opcionalmente, en cualquier realización, se puede proporcionar el hidrogel viscoelástico como un polvo que se reconstituye en un fluido fisiológicamente aceptable, por ejemplo, agua, solución salina, sangre autóloga o plasma autólogo antes del procedimiento quirúrgico. También se pueden emplear fluidos sintéticos como PEG de bajo peso molecular y glicerol. El polvo puede comprender cualquier polímero biocompatible o combinaciones de polímeros apropiados. En una realización, puede proporcionarse el polvo en la aguja de administración de hidrogel. En una realización, puede proporcionarse el polvo en una jeringa, proporcionándose un fluido de reconstitución apropiado en una segunda jeringa. En una realización, el polvo tiene un tamaño de partícula promedio de 1-500, 10-100 o 30-40 micrómetros. El polvo puede ser regular e irregular en forma, morfología y distribución de tamaño y puede formarse mediante trituración u otros medios conocidos en la técnica. En determinados casos, se puede controlar la hidratación del polvo variando el nivel de deshidratación de las partículas de polvo, como en el caso de materiales basados en sustancias colagenosas, por ejemplo, colágeno o gelatina.

Opcionalmente, en cualquier realización, se puede proporcionar el hidrogel descrito en el presente en componentes separados, por ejemplo, en múltiples jeringas, y se pueden proporcionar los medios para permitir la mezcla de los componentes antes de la inyección a través de la jeringa. Se pueden proporcionar agentes reticulantes en uno o más

de estos componentes para proporcionar las características de material necesarias para lograr un hidrogel de adelgazamiento por cizallamiento y autorregenerador. Se puede lograr la mezcla alternando el contenido entre las jeringas y se puede emplear un mezclador estático para acelerar este proceso.

5 En cualquier realización, se puede proporcionar la composición de hidrogel viscoelástico en un tampón fisiológico, por ejemplo, un tampón de fosfato o un tampón de bicarbonato. En algunas realizaciones, el pH de la composición se encuentra entre 7 y 9 o entre 7,5 y 8,5. En algunas realizaciones, el pH de la composición es 8,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición es 7,5. En algunas realizaciones, el pH de la composición es 8,5. Si es necesario, se puede agregar ácido (como HCL) o base (como NaOH) a la composición para alcanzar el pH deseado.

10 En una realización específica, el hidrogel de ácido hialurónico descrito en el presente consiste esencialmente en ácido hialurónico presente en una concentración de 50 mg/ml (o aproximadamente 5% en p/v) y que tiene un peso molecular promedio de 1-2 Mda. Los intervalos intermedios a los valores citados también tienen por objeto formar parte de esta invención. Por ejemplo, el contenido de hialuronano en las composiciones descritas en el presente puede estar entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 15% (peso/volumen), entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 10% (peso/volumen), entre aproximadamente el 3,5% y aproximadamente el 9% (peso/volumen), entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 8% (peso/volumen), o entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 7% (peso/volumen). Deberá apreciarse además que la cantidad de hialuronano en un volumen particular también puede expresarse por medios alternativos (por ejemplo, gramo/litro o mol/litro). Una persona con conocimientos básicos en la materia sabría cómo convertir los diversos medios para expresar la cantidad de hialuronano en un volumen particular.

Como se usa en el presente, el término "tapón de sellado", "tapón de hidrogel" o "tapón de gel" se refiere a un único cuerpo de hidrogel viscoelástico, por ejemplo, hidrogel de ácido hialurónico, que es adecuado para su administración a través de una aguja a un lugar en el pulmón y que tiene suficiente viscoelasticidad para apartar el tejido que rodea la aguja y fusionarse para formar un único tapón de sellado anular cerrado alrededor de la aguja. Las propiedades viscoelásticas y la rigidez del gel evitan la infiltración del tejido, lo que permite que el gel forme una oposición con precisión al tejido y forme un sello eficaz alrededor de la aguja y posteriormente de la cánula, evitando así que el aire de los pulmones se escape más allá del tapón. El comportamiento viscoelástico del hidrogel permite que el tapón anular se fusione al retirar la cánula, llenando el orificio en el tapón anular y ejerciendo presión sobre la pleura visceral para sellarla después de retirar la cánula coaxial.

Opcionalmente, en cualquier realización, el tapón de hidrogel debe exhibir un comportamiento de "hinchamiento limitado", lo que significa que su tamaño aparente no debe aumentar en gran medida cuando se coloca *in vivo*, por ejemplo, debajo de la superficie del pulmón para evitar un neumotórax. Un tapón de hidrogel que se hincha en un grado significativo puede causar efectos fisiológicos o biológicos no deseados. Se prevé cierto hinchamiento de los hidrogeles *in vivo*, pero para preservar el tejido nativo, se debe limitar el hinchamiento del tapón de hidrogel. Se puede caracterizar el hinchamiento formando un tamaño predeterminado de esfera de hidrogel, por ejemplo, creando una esfera a partir de 500 µl de hidrogel mediante rodamiento y colocando esta bola de hidrogel en una solución acuosa. Este volumen de 500 µl equivaldrá inicialmente a una esfera con un diámetro de aproximadamente 10 mm. La solución acuosa puede ser una solución salina o de fluido corporal simulado y también puede contener la actividad enzimática correcta que se encuentra *in vivo*. Posteriormente se puede controlar el tamaño, la forma y la disolución de la bola de hidrogel durante un período de tiempo prolongado. La relación de hinchamiento se puede determinar a partir de:

$$\text{Hinchamiento (\%)} = (W_s - W_d) / W_d \times 100$$

45 [W<sub>d</sub> = Peso del polímero; W<sub>s</sub> = peso del polímero hinchado]

Preferentemente, la relación de hinchamiento no debería exceder el 250%, más preferentemente no debería exceder el 150% y más preferentemente no debería exceder el 130%. Se puede determinar la degradación de la muestra comparando el peso seco del polímero a lo largo del tiempo. Se puede determinar el peso seco liofilizando las muestras. Se puede inferir la tasa de degradación a partir del peso restante del hidrogel:

$$\text{Hidrogel restante (\%)} = (W_2 - W_1) / W_1 \times 100$$

55 [W<sub>1</sub> = Peso seco original del polímero; W<sub>2</sub> = peso seco del polímero dependiente del tiempo]

Se pueden combinar diferentes materiales poliméricos con propiedades termosensibles, de adelgazamiento por cizallamiento, de memoria de forma y biológicas para producir hidrogeles compuestos con propiedades mejoradas para esta aplicación. Las mejoras pueden incluir la biocompatibilidad mejorada, la inyectabilidad, la viscosidad, la biodegradación alterada, la unión del fármaco, la adhesión tisular, la cohesividad, la estabilidad de la capacidad de sellado y la hidrofiliidad. La gelatina y el ácido hialurónico constituyen dos ejemplos. Entre las sustancias que pueden combinarse con estos polímeros figuran la metilcelulosa, la celulosa oxidada, la carboximetilcelulosa y el ácido carboxílico.

Opcionalmente, en cualquier realización, se forma el hidrogel viscoelástico a partir de una sustancia termosensible. Una gama de hidrogeles termosensibles adecuados para este propósito han sido descritos previamente por Klouda: *Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications: a seven year update* ("Hidrogeles termosensibles en aplicaciones biomédicas: una actualización de siete años"), Eur. J. Pharm. Biopharm. 2015 97(PtB) 339-49; y por Ruel-Gariépy: *In situ-forming hydrogels – review of temperature-sensitive systems* ("Formación *in situ* de hidrogeles: revisión de sistemas sensibles a la temperatura"), Eur. J. Pharm. Biopharm. 2005 58 409-426. Revisten especial interés los poloxámeros, una familia de copolímeros tribloque no iónicos con un bloque central de óxido de polipropileno (PPO) hidrofóbico flanqueado por dos bloques de óxido de polietileno (PEO) hidrofílico. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América ha designado el poloxámero 407 como ingrediente inactivo para diferentes tipos de preparaciones. En concentraciones de solución superiores al 20%, el poloxámero 407 sufre una gelificación termorreversible entre la temperatura ambiente y corporal. La adición de ácido hialurónico a soluciones de poloxámero para formar hidrogeles termosensibles para aplicaciones de administración de fármacos ha sido descrita por Moyol *et al.*: *A novel poloxamer/hyaluronic acid in situ forming hydrogel for drug delivery: rheological, mucoadhesive and in vitro release properties* ("Un nuevo hidrogel de poloxámero/ácido hialurónico de formación *in situ* para la administración de fármacos: propiedades reológicas, mucoadhesivas y de liberación *in vitro*"), Eur. J. Pharm. Biopharm. 2008 70 199-206.

Opcionalmente, en cualquier realización, se puede formar el hidrogel viscoelástico mezclando una cantidad de un hidrogel termosensible con una cantidad de hidrogel de adelgazamiento por cizallamiento, como por ejemplo el ácido hialurónico, para aumentar la rigidez final del hidrogel, influir en su biodegradación y su biocompatibilidad. Esta adición proporcionará el beneficio adicional de que tendrá poco impacto en la fuerza de inyección requerida para inyectar el hidrogel a través de la aguja de administración.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico puede incluir un medio de contraste que se refiere a un aditivo que se puede incluir en el gel en una cantidad apropiada que permite contrastar el hidrogel con el tejido circundante. De esta manera, el tapón de hidrogel y la ubicación inyectada pueden identificarse visualmente y/o constituir un objetivo, por ejemplo, durante el procedimiento quirúrgico o durante un procedimiento quirúrgico de seguimiento. La identificación puede ser visual o mediante sistemas de guía como TC, ecografías o fluoroscopia. Los aditivos que se pueden añadir al hidrogel en diferentes concentraciones para lograr un contraste visual eficaz incluyen medios de contraste iónicos y no iónicos, azul de metileno, carmín índigo, azul de toluidina, linfazurina, hemotoxilina, eosina, verde de indocianina (ICG, *indocyanine green*), tinta china, polvos basados en carbono como negro de carbón, nanotubos de carbono y grafeno, y polvos cerámicos como óxido de aluminio, dióxido de titanio y fosfatos de calcio. El hidrogel también puede comprender agentes marcadores detectables adicionales. El agente marcador detectable adecuado para su uso en el hidrogel descrito en el presente puede incluir cualquier composición detectable por medios espectroscópicos, fotoquímicos, bioquímicos, inmunoquímicos, eléctricos, ópticos o químicos. En el estado de la técnica es conocida una amplia variedad de marcadores detectables apropiados, entre los que figuran marcadores luminiscentes, marcadores de isótopos radiactivos y marcadores enzimáticos. Estos agentes marcadores pueden mezclarse con el hidrogel o conjugarse químicamente con las moléculas de hidrogel.

Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico puede comprender un agente terapéutico o un agente biológicamente activo. Los agentes terapéuticos que pueden estar unidos o integrados en el hidrogel incluyen, entre otros, analgésicos, anestésicos, antifúngicos, antibióticos, antiinflamatorios, antihelmínticos, antídotos, antieméticos, antihistamínicos, antihipertensivos, antipalúdicos, antimicrobianos, antioxidantes, antipsicóticos, antipiréticos, antisépticos, antiartríticos, antituberculosos, antitusivos, antivirales, fármacos cardioactivos, catárticos, agentes quimioterapéuticos, agentes de formación de imágenes coloreadas o fluorescentes, corticoides (por ejemplo, esteroides), antidepresivos, depresivos, medios de diagnóstico, diuréticos, enzimas, expectorantes, hormonas, hipnóticos, minerales, suplementos nutricionales, parasimpaticomiméticos, suplementos de potasio, sensibilizadores de radiación, un radioisótopo, sedantes, estimulantes, simpaticomiméticos, tranquilizantes, antiinfecciosos urinarios, vasoconstrictores, vasodilatadores, vitaminas, derivados de xantina y similares. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel descrito en el presente comprende uno o más anestésicos. Entre los ejemplos de anestésicos figuran, entre otros, la proparacaína, la cocaína, la procaína, la tetracaína, la hexilcaína, la bupivacaína, la lidocaína, el benoxinato, la mepivacaína, la prilocaína, el mexiletano, la vadocaína y la etidocaína. Opcionalmente, en cualquier realización, el hidrogel viscoelástico puede comprender además agentes espumantes, estabilizadores de espuma, tensioactivos, espesantes, diluyentes, lubricantes, agentes humectantes o plastificantes.

Opcionalmente, en cualquier realización, parte o la totalidad del hidrogel viscoelástico puede ser "biodegradable" y estar configurado para degradarse con el paso del tiempo *in vivo*. Se pueden configurar diferentes fases o componentes del hidrogel viscoelástico para degradarse a diferentes velocidades. Las sustancias biodegradables son eliminadas preferentemente por el organismo sin provocar una respuesta inflamatoria o inmunitaria. Para el hidrogel viscoelástico descrito en el presente, el período de tiempo para la biodegradación completa puede ser inferior a 1 año, preferentemente inferior a 1 mes, más preferentemente inferior a 1 semana y más preferentemente inferior a 72 horas. El beneficio adicional de un período de degradación rápido es que permite que el tejido pulmonar vuelva a la normalidad

y previene la formación excesiva de tejido cicatrizal en el sitio de administración. Además, limitar el tiempo de residencia y la formación de tejido cicatrizal garantiza que la administración del tapón de hidrogel no interfiera con el análisis radiológico de seguimiento de la lesión pulmonar sospechosa. Los sistemas no reticulados pueden dar como resultado un período de residencia *in vivo* más rápido en comparación con los sistemas reticulados. Los hidrogeles de ácido hialurónico de alto peso molecular (>1000 kDa) y alta concentración (40-60 mg/ml) descritos en el presente tienen un período de degradación inferior a 1 semana y también inferior a 72 horas. Son posibles períodos de degradación más largos modificando la estructura molecular del ácido hialurónico nativo mediante reticulación o por otros medios. También son posibles períodos de degradación más prolongados combinando el hidrogel de ácido hialurónico con uno o más hidrogeles o hidrogeles coloidales para formar un hidrogel compuesto. Uno de los hidrogeles permanecerá en el sitio diana durante un período más largo mientras el otro es eliminado. Por ejemplo, el hidrogel de ácido hialurónico se puede combinar con un polímero reticulado (por ejemplo, hialuronano, hilano, colágeno o gelatina) para formar un hidrogel compuesto. Se puede configurar el polímero reticulado para que tenga un tiempo de residencia superior a 1 semana y, a menudo, superior a 2 semanas mediante el uso de diversas modalidades de reticulación conocidas en la técnica. Los reticulantes empleados como parte de los precursores de materiales implantables pueden incluir aldehídos, polialdehídos, ésteres y otras funciones químicas adecuadas para reticular la proteína o proteínas. También se pueden emplear métodos de reticulación física, por ejemplo, sometiendo los polímeros a calor, frío o radiación. Se pueden añadir agentes reticulantes para mejorar la cohesión, la rigidez, la resistencia mecánica y las propiedades de barrera.

Como se usa en el presente, el término "tiempo de residencia *in vivo*" aplicado a un tapón de sellado de hidrogel viscoelástico se refiere al período de tiempo que el tapón de sellado de 0,1-1 ml, preferentemente 0,2-0,8 ml y más preferentemente 0,3-0,5 ml, persiste en el tejido pulmonar *in vivo* sin ninguna pérdida significativa de integridad estructural. El tiempo de residencia *in vivo* debería ser suficiente para permitir que se produzca la curación del orificio en la pleura visceral e idealmente para permitir que se produzca la curación del tejido pulmonar circundante. Más adelante se describen métodos para aproximar el tiempo de residencia *in vivo* de los hidrogeles. Para lograr un tiempo de residencia *in vivo* apropiado que permita que se produzca la regeneración, el hidrogel puede comprender ciertos materiales no modificados (incluidas proteínas) que tienen un tiempo de residencia más prolongado. Entre los ejemplos figuran el colágeno, la celulosa oxidada, el almidón y la matriz extracelular (MEC). Se ha descubierto que los hidrogeles reticulados que se describen en el presente tienen un tiempo de residencia *in vivo* de más de 2 semanas. Opcionalmente, el hidrogel viscoelástico de adelgazamiento por cizallamiento puede tener un tiempo de residencia *in vivo* de al menos 1 semana, preferentemente al menos 2 semanas e idealmente al menos 3 semanas.

En cualquier realización, el mecanismo de posicionamiento puede ser ajustable para variar la profundidad de inserción de la aguja de administración a través de la cánula coaxial cuando se avanza completamente a través de la cánula (en un primer ajuste), y después guiar la profundidad de inserción de la cánula coaxial sobre la aguja (en un segundo ajuste posterior). El primer movimiento posiciona la aguja en el tejido para administrar la sustancia (hidrogel) al pulmón y formar un tapón de sellado, y el segundo ajuste hace avanzar la cánula sobre la aguja a través del tapón de sellado para cubrir la salida de hidrogel. Se puede preestablecer el mecanismo de posicionamiento para definir una profundidad de inserción predeterminada X. La profundidad de inserción predeterminada X es generalmente la profundidad a la que la salida de hidrogel en la aguja está situada en una posición diana en el tejido pulmonar, por ejemplo, en una ubicación justo distal con respecto a la pleura visceral. El mecanismo de posicionamiento generalmente incluye una guía de profundidad de la cánula que está configurada para proporcionar una indicación a un usuario de la profundidad de inserción de una cánula Y a la que el extremo más distal de la cánula ha pasado a través del tapón de sellado. El mecanismo de posicionamiento está configurado de manera que cuando un usuario ajusta la profundidad de inserción de la aguja, también se ajusta la guía de profundidad de la cánula. En cualquier realización, el mecanismo de posicionamiento puede comprender un buje móvil que se puede mover axialmente a lo largo de la aguja desde una posición distal que proporciona una primera profundidad de inserción y una posición proximal que permite una segunda profundidad de inserción mayor que la primera profundidad de inserción. El mecanismo de posicionamiento puede comprender una carcasa fija unida a la aguja de administración de hidrogel, un buje móvil montado en la aguja para su movimiento axial a lo largo de la aguja y que tiene un extremo más distal configurado para lincar con un extremo proximal de la cánula coaxial, en donde la carcasa fija está configurada para cooperar con el buje móvil para un movimiento axial relativo para definir la profundidad de ajuste predeterminada de la aguja. El mecanismo de posicionamiento puede comprender una guía de profundidad de la cánula que comprende un brazo que está unido a la carcasa fija del mecanismo de posicionamiento para moverse con el mismo y que se extiende distalmente del buje móvil. La longitud del brazo distal del buje móvil es preferentemente igual a la profundidad de inserción de la cánula. En general, la cánula se inserta primero en el tejido muscular proximal a la cavidad pleural y después se toma una imagen para determinar la distancia P entre el extremo más distal de la cánula y la cavidad pleural a lo largo de la dirección diana en el pulmón. Esta distancia P se usa después para ajustar el mecanismo de posicionamiento usando una escala 20 y 16A en el mecanismo de posicionamiento de manera que cuando la aguja esté completamente insertada en la cánula, la salida de hidrogel esté dispuesta en la posición diana a una distancia P + X. Este ajuste ajusta automáticamente la guía de profundidad de la cánula para proporcionar una indicación al usuario de la profundidad de inserción de la cánula Y.

Opcionalmente, en cualquier realización, los procedimientos descritos en el presente requieren una guía por imágenes, por ejemplo, una imagen generada mediante TC, fluoroscopia o ecografía. Los métodos descritos en el presente pueden implicar tomar una o más imágenes del pulmón/músculo intercostal para ayudar con el procedimiento. Inicialmente se puede tomar una imagen para determinar la profundidad de inserción inicial de la cánula. Se puede tomar una imagen cuando la cánula coaxial está en su primera posición para determinar una distancia P desde el extremo más distal de la cánula hasta el órgano deseado a lo largo de la trayectoria deseada de la aguja. Los métodos descritos en el presente pueden implicar tomar una imagen adicional del pulmón para determinar la distancia a la que se debe avanzar la cánula hacia el órgano objetivo, de modo que la cánula se coloque en la punta de la aguja de administración. Generalmente, estas imágenes se tomarán bajo la guía de un radiólogo intervencionista y un radiógrafo.

#### Ejemplificación

La invención se describirá a continuación haciendo referencia a ejemplos específicos. Estos son meramente a modo de ejemplo y solo tienen fines ilustrativos: no pretenden limitar de ninguna manera el alcance del monopolio reivindicado ni de la invención descrita. Estos ejemplos constituyen el mejor modo actualmente contemplado para poner en práctica la invención.

En las Figuras 1A-1D (estado anterior de la técnica) se ilustra el mecanismo de neumotórax resultante de una biopsia con aguja transtorácica. En la Figura 1A se ilustra una sección transversal de la cavidad torácica A, la cual comprende el músculo de la pared torácica (pecho) B, las costillas C, el tejido pulmonar D y la cavidad pleural E definida por la membrana serosa de la pared torácica (pleura parietal F) y la membrana serosa del pulmón (pleura visceral G). Durante un procedimiento de biopsia pulmonar (Figura 1B), se avanzan percutáneamente una aguja central H y una cánula coaxial I a través de la piel O y a través de la cavidad pleural E hacia un nódulo pulmonar sospechoso J. En la Figura 1C, la aguja central H ha sido retirada y reemplazada con una aguja de biopsia K que se avanza a través de la cánula 2 y obtiene una muestra de tejido del nódulo pulmonar sospechoso J. Como se ilustra en la Figura 1D, la extracción de la aguja de biopsia K y la cánula I deja un vacío L en el tejido pulmonar D y también deja un orificio L1 en la pleura visceral G. El tejido muscular denso de la pared torácica B se contrae alrededor del vacío causado por la extracción de las agujas. Sin embargo, los orificios L y L1 creados por las agujas de biopsia en el tejido pulmonar D y la pleura visceral G no se sellan completamente. Debido al gradiente de presión entre el tejido pulmonar D y la cavidad pleural E, el aire escapa a través del orificio L1 creado en la pleura visceral G y entra en la cavidad pleural E, creando una acumulación de aire en la cavidad pleural E conocida como neumotórax M. Si se perfora un vaso sanguíneo de tamaño significativo durante el procedimiento de biopsia, la cavidad pleural también puede llenarse de sangre, una condición conocida como hemotórax. La prevalencia del hemotórax no es tan elevada como la del neumotórax. El hemotórax o neumotórax M puede crecer hasta alcanzar un tamaño suficiente como para provocar el colapso parcial o total del pulmón y causar dificultades respiratorias y la necesidad de tratamiento.

Por lo que respecta a las Figuras 2A-2E, en las mismas se presenta un método para superar las deficiencias del estado anterior de la técnica. En las Figuras 2A-2E se describe un método para administrar un tapón de hidrogel viscoelástico a una ubicación diana en el pulmón. Esta realización emplea un sistema de dispositivo médico que comprende una cánula coaxial 2 que tiene un extremo más distal 2A y un conector proximal, como por ejemplo un conector *Luer Lock* 2B, una aguja central 3 y una aguja de administración de hidrogel 4 que tiene una punta de perforación de tejido distal 5 y una salida de hidrogel 6 dispuesta en un lateral de la aguja proximal a la punta de perforación 5. El sistema también contiene una jeringa 15 con un depósito 15b lleno de material de hidrogel viscoelástico que incluye cualquiera de los descritos en el presente. La jeringa puede sustituirse por cualquier bomba, émbolo, mecanismo de avance de fluido o elemento apropiado para administrar un hidrogel viscoso.

Como se muestra en la Figura 2A, se insertan el conjunto de aguja central 3 y cánula 2 en la pared torácica del paciente hasta una profundidad en la que el conjunto está situado en la pared torácica B y no penetra el pulmón D. Una cánula coaxial 2 se refiere a un dispositivo de aguja que tiene un lumen interior configurado para recibir un dispositivo de penetración, por ejemplo, una aguja central 3 donde la aguja central y la cánula 2 ensambladas pueden usarse para introducirse a través de la superficie de la piel en el pecho. Generalmente, la cánula coaxial tiene un tamaño de calibre de 10 a 19. En realizaciones adicionales, la cánula coaxial también puede denominarse funda, introductor, conjunto obturador/estilete, catéter guía, trócar, dispositivo de puerto u otro dispositivo médico de introducción conocido en la técnica.

Como se muestra en la Figura 2B, se ha retirado la aguja central 3 de la cánula 2 y se hace avanzar una aguja de administración de hidrogel 4 a través de la cánula 2. La aguja de administración de hidrogel 4 normalmente tiene una punta de perforación y una salida de hidrogel 6 que típicamente está dispuesta en un lateral de la aguja proximal a la punta de perforación 5, por ejemplo, a 0,5-15 mm de la punta de perforación 5. La aguja de administración 4 tiene un extremo más distal configurado para su inserción en el cuerpo y un extremo proximal que durante el uso es colocado fuera del cuerpo. La aguja generalmente está fabricada con metal, aunque el mecanismo de posicionamiento (ajuste) puede estar fabricado con plástico, polímero o metal. La aguja puede comprender un tubo de polímero en su extremo

proximal y puede incluir un conector *Luer Lock* para facilitar la conexión fluidica de la aguja (o parte del tubo de polímero) a una bomba o jeringa 15. Generalmente, la aguja de administración de hidrogel 4 es de un calibre 13 a 20. La aguja de administración de hidrogel 4 se inserta a una profundidad en la que la salida de hidrogel 6 se coloca en el tejido pulmonar en una ubicación distal con respecto a la cavidad pleural E y la pleura visceral G. Se puede lograr el posicionamiento de la salida de hidrogel 5 en esta ubicación diana mediante guía por TC empleando un marcador radiopaco o radiolúcido 32 en la aguja de administración que se puede colocar a una distancia X conocida de la salida 6 del hidrogel. Mediante la superposición del marcador radiolúcido 32 con la cavidad pleural E, la salida de hidrogel se puede colocar a una distancia X predeterminada dentro del pulmón D con respecto a la cavidad pleural E. La cavidad pleural E es un espacio muy delgado de aproximadamente 25 µm de anchura y a menudo se denomina cavidad virtual. Como se puede observar más adelante en la Figura 7, se puede distinguir la cavidad pleural E bajo guía por TC como la transición entre el pulmón (área oscura) y la pared torácica (área brillante). Se puede lograr el posicionamiento del marcador radiolúcido 32 sobre la cavidad pleural E mediante un escaneado gradual y un ajuste fino de la aguja 4, o mediante un ajuste fino bajo guía fluoroscópica continua.

Como se muestra en la Figura 2C, una jeringa 15 con un depósito lleno de hidrogel 15B está unida a la aguja de administración 4 mediante un conector *Luer Lock* 12. A continuación, se inyecta una cantidad predefinida de hidrogel viscoelástico en el pulmón a través de la salida de hidrogel 6 para formar un tapón de sellado viscoelástico anular cerrado 7 alrededor de la aguja de administración 4. Después de este paso, se avanza la cánula coaxial 2 sobre la aguja de administración 4 a través del tapón de sellado 7 y hacia el nódulo pulmonar sospechoso J. Se retira la aguja de administración de hidrogel 4 dejando la cánula 2 con el tapón de sellado de hidrogel circundante 7 en su lugar para la recepción de una aguja de biopsia de pulmón K. Como se muestra en la Figura 2D, después se puede hacer avanzar una aguja de biopsia de pulmón K a través de la cánula 2 y llevar a cabo una biopsia de pulmón. Se retiran la aguja de biopsia K y la cánula 2 una vez realizada la biopsia. Como se muestra en la Figura 2E, el tapón de sellado 7 permanece en posición en el tejido pulmonar después de que se hayan retirado las agujas. Debido a las propiedades físicas del material de hidrogel viscoelástico, el tapón de sellado 7 refluye al espacio dejado por las agujas, además de sellar el orificio L1 dejado en la pleura visceral G por la cánula coaxial 2. Estos pasos describen un método para realizar una biopsia de pulmón con menor probabilidad de causar un neumotórax. La eficacia del tapón de sellado 7 depende de su capacidad para impedir que el aire del tejido pulmonar aireado D salga del orificio L1 en la pleura visceral G.

Por diversas razones, puede resultar difícil posicionar el dispositivo de administración como se describe anteriormente. En primer lugar, es posible que el médico especialista no disponga de guía fluoroscópica, de modo que la aguja de administración 4 con la banda marcadora 32 no pueda posicionarse con precisión. En segundo lugar, puede ser perjudicial exponer al paciente a demasiadas TC y, como resultado, a una alta dosis de radiación para lograr la colocación precisa de la banda marcadora de la aguja 32. Además, el retraso en la colocación del tapón de hidrogel puede provocar un posible neumotórax mientras la aguja está en el tejido pulmonar desprotegido. A fin de alcanzar de manera rápida, fácil y precisa la profundidad de inyección requerida en el pulmón para que el hidrogel viscoelástico logre un sellado efectivo, se proporciona un mecanismo de posicionamiento con la aguja de administración de hidrogel 4, como se describirá más adelante.

Por lo que respecta a las Figuras 3A-3B y a las Figuras 4A-4F, en las mismas se ilustra un dispositivo médico en el que a las partes identificadas con respecto a las realizaciones anteriores se les asignan los mismos números de referencia. La Figura 3A muestra el dispositivo médico, indicado generalmente por el número de referencia 10, y que comprende una aguja de administración de hidrogel de un solo lumen 4 que tiene una punta de perforación distal 5, una salida de hidrogel 6 dispuesta en un lateral de la aguja en una ubicación proximal a la punta de perforación 5, una banda marcadora 32 dispuesta en la aguja en una ubicación proximal a la salida de hidrogel 6, un mecanismo de posicionamiento 8 dispuesto a lo largo de la aguja de administración 4 y un conector *Luer Lock* 12 unido al extremo proximal de la aguja de administración 4. Se proporciona una marca visible 32A en la aguja de administración 4 proximalmente a la punta de perforación 5, donde la distancia entre la marca visible 32A (distancia indicada como H) es igual a la longitud de la cánula coaxial 2. Puede usarse esta marca visible 32A para indicar cuándo el extremo distal de la cánula coaxial 2 está adyacente a la punta de perforación 5 cuando la aguja de administración 4 se inserta a través del lumen de la cánula coaxial 2. Se muestran los componentes del mecanismo de posicionamiento 8 en una vista en sección transversal con fines ilustrativos y estos incluyen un buje móvil 17 que puede deslizarse libremente a lo largo del eje de la aguja de administración 4. El buje móvil 17 es un cuerpo único de material que comprende un canal central a través del cual pasa la aguja de administración 4. Un tornillo de bloqueo roscado 18 está montado en el lateral del buje móvil 17 perpendicular al eje de la aguja de administración 4 y pasa a través del buje móvil 17 para acceder a la aguja de administración 4. La rotación del tornillo de bloqueo roscado 18 asegurará la posición axial del mecanismo de posicionamiento 8 en un punto elegido a lo largo de la aguja de administración 4. También se incluye con el dispositivo médico 10 una cánula coaxial 2 que incluye un lumen central que pasa desde el conector *Luer Lock* hembra 2B ubicado proximalmente hasta su cara más distal 2A. El lumen de la cánula coaxial 2 está configurado para aceptar el paso central de la aguja de administración 4. También se incluye en el dispositivo médico un dispositivo de medición 19 que incluye una escala de medición graduada 20. El dispositivo de medición 19 puede incluir una regla, un calibrador, un dispositivo de micrómetro o cualquier otra forma de mecanismo de medición mecánico o digital. El

propósito del dispositivo de medición 19 es posicionar la salida de hidrogel 6 a una distancia objetivo predeterminada de la cara más distal 2A de la cánula coaxial 2 cuando la aguja de administración 4 avanza a través de la cánula coaxial 2 y cuando la cara más distal 17A del mecanismo de posicionamiento 8 linda con el conector *Luer Lock* 2B de la cánula coaxial 2. Se puede bloquear el mecanismo de posicionamiento 8 a esta distancia objetivo usando el tornillo de bloqueo roscado 18. Como se conoce la longitud total de la cánula coaxial 2, el dispositivo de medición 19 puede tener esta longitud en cuenta al establecer una distancia objetivo de la salida de hidrogel desde la cara más distal 17A del mecanismo de posicionamiento 8. Puede configurarse el dispositivo de medición 19 para acoplarse y desacoplarse con la aguja de administración 4 y el buje de posicionamiento 8 a fin de facilitar su uso. (Se describe en mayor detalle el significado de las distancias P y X en las Figuras 4A-4F).

La Figura 3B muestra el dispositivo médico, indicado generalmente por el número de referencia 10, con elementos generalmente similares a los presentados en la Figura 3A. El mecanismo de posicionamiento 8 comprende dos partes acopladas (17 y 17B) con las dos partes libres para desplazarse a lo largo del eje de la aguja de administración 4. Las partes móviles (17 y 17B) se muestran en sección transversal con fines ilustrativos y poseen un lumen central para el paso de la aguja de administración. Las partes (17 y 17B) poseen un elemento de acoplamiento roscado 36 y comprenden un conjunto de tipo collar mediante el cual la rotación de una parte con respecto a la otra bloquea el mecanismo de posicionamiento 8 en la aguja de administración 4, restringiendo así su movimiento. Es posible que la aguja de administración no tenga una banda marcadora.

Por lo que respecta a las Figuras 4A-4F, se ilustra en las mismas el uso del dispositivo de las Figuras 3A-3B en un procedimiento de biopsia transtorácica.

Figura 4A: Bajo una guía por imágenes, como por ejemplo una guía por TC, una cánula coaxial 2 que contiene una aguja central 3 se alinea con un nódulo pulmonar sospechoso J y se avanza percutáneamente al interior de la pared torácica una distancia definida, de modo que la punta de la aguja central 3 quede dispuesta en el músculo torácico B en una ubicación proximal con respecto a la cavidad pleural E. Se puede determinar de antemano la distancia de avance requerida de la aguja mediante imágenes por TC de la pared torácica.

Figura 4B: Una vez colocada y alineada con la dirección objetivo, se extrae la aguja central 3 de la cánula coaxial 2 y se toma una imagen de TC de la pared torácica a lo largo del plano lateral central de la cánula 2 (véase la Figura 9). Utilizando el software de TC, se determina la distancia (P) desde el extremo más distal de la cánula 2A hasta la cavidad pleural E. Esta distancia suele oscilar entre 4 y 20 mm. La distancia P también se puede medir desde el extremo más distal de la cánula 2A hasta la superficie del pulmón (la pleura visceral G) si es visible en la TC.

Figura 4C: Se ajusta manualmente el mecanismo de posicionamiento 8 del dispositivo de administración 10 (como se presenta en la Figura 3A) de forma externa a la cánula coaxial moviendo el buje móvil 17 con respecto a la aguja de administración 4. Usando el dispositivo de medición 19 como se describe en la Figura 3A, se puede ajustar la distancia de la salida de hidrogel 6 desde la cara más distal 17A del mecanismo de posicionamiento 8 para que sea igual a:  $((\text{longitud de la cánula coaxial}) + P + X)$ , donde X es la profundidad de inyección deseada dentro del tejido pulmonar en una ubicación distal con respecto a la cavidad pleural E. Se puede bloquear el mecanismo de posicionamiento 8 en su posición usando el tornillo de bloqueo 18. Una vez que se ha establecido la profundidad de inyección requerida, la aguja de administración de hidrogel 4 del dispositivo médico 10 avanza completamente a través de la cánula coaxial 2 hasta que la cara más distal 17A del buje móvil 17 del mecanismo de posicionamiento 8 linda con el conector *Luer Lock* proximal 2B de la cánula coaxial 2. A esta profundidad, la salida de hidrogel 6 de la aguja de administración 4 se posiciona a una distancia de la punta más distal de la cánula 2A calculada por  $P + X$ , donde X es la profundidad de inyección deseada dentro del tejido pulmonar en una ubicación distal con respecto a la cavidad pleural E. Para esta aplicación específica, la profundidad deseada dentro del tejido pulmonar en una ubicación distal con respecto a la cavidad pleural puede ser de 0,1-10 mm, preferentemente de 1-3 mm.

Figura 4D: Se conecta una jeringa 15 con hidrogel de alta viscosidad al conector *Luer Lock* 12 del dispositivo y se inyecta un volumen de hidrogel de alta viscosidad a través de la aguja de administración 4, el cual sale a través de la salida de hidrogel 6. El hidrogel viscoelástico rodea la aguja y aparta el tejido pulmonar para formar un tapón de sellado viscoelástico anular singular 7 que rodea la aguja. Se avanzan la aguja de administración 4 y la cánula coaxial 2 a través del tapón de sellado viscoelástico 7 hacia una ubicación adyacente al nódulo pulmonar J guiándose por TC (paso no mostrado).

Figura 4E: Se ha extraído la aguja de administración 4 de la cánula coaxial 2 y se ha reemplazado con una aguja de biopsia central K para que se pueda realizar una biopsia del nódulo pulmonar sospechoso J.

Figura 4F: Se extraen la aguja de biopsia K y la cánula coaxial 2 del paciente y el tapón de sellado viscoelástico 7 llena el orificio L1 dejado por el dispositivo 10 en una ubicación distal con respecto a la pleura visceral G.

Por lo que respecta a las Figuras 5A-5B, 6A-6B y 7A-7B, en las mismas se ilustra un dispositivo médico en el que a

las partes identificadas con respecto a las realizaciones anteriores se les asignan los mismos números de referencia. La Figura 5A muestra el dispositivo médico, indicado generalmente por el número de referencia 10, que comprende una aguja de administración de hidrogel de un solo lumen 4 que tiene una punta de perforación distal 5, una salida de hidrogel 6 dispuesta en un lateral de la aguja en una ubicación proximal con respecto a la punta de perforación 5, un mecanismo de posicionamiento 8 dispuesto en un extremo proximal de la aguja de administración 4, y un conector *Luer Lock* 12 en el extremo proximal de la aguja de administración 4. El mecanismo de posicionamiento 8 está montado en el lado proximal de la aguja de administración 4, en una ubicación justo distal con respecto al conector *Luer Lock* 12. Se muestran los componentes del mecanismo de posicionamiento 8 en una vista en sección transversal con fines ilustrativos y estos incluyen una carcasa fija 16 que está unida a la aguja de administración 4 y un buje móvil 17 que se acopla con la carcasa fija 16 y puede deslizarse libremente a lo largo del eje de la aguja de administración 4, pero al que se le impide la rotación y el movimiento perpendicular al eje de la aguja de administración 4. (Se presenta más adelante, en las Figuras 6A-6B, una descripción detallada de los componentes del mecanismo de posicionamiento 8). Se proporciona un tornillo de bloqueo roscado 18 que se puede girar y apretar para mantener la posición del buje móvil 17 con respecto a la carcasa fija 16 (y la aguja de administración 4). Una escala graduada 20 está presente en el buje móvil 17 que se alinea con una marca de graduación o escala 16A en la carcasa fija 16 (al colocar las escalas graduadas 20, 16A en el mecanismo de posicionamiento 8, es posible eliminar el dispositivo de medición externo 19 que se describe en la Figura 3A).

En la Figura 5B se muestra el dispositivo médico, indicado generalmente por el número de referencia 10, que comprende características adicionales al dispositivo presentado en la Figura 5A. El dispositivo comprende una aguja de administración de hidrogel 4 que tiene una punta de perforación distal 5, una salida de hidrogel 6 dispuesta en un lateral de la aguja proximal a la punta de perforación 5, un mecanismo de posicionamiento 8 dispuesto en un extremo proximal de la aguja de administración 4, y un tubo de polímero 11 conectado fluidicamente al extremo proximal de la aguja que termina en un conector tal como un conector *Luer Lock* 12 configurado para acoplarse a una jeringa de administración de hidrogel 15. La aguja de administración 4 está configurada para avanzar a través de una cánula coaxial 2. La cánula coaxial normalmente comprende un tubo de acero inoxidable de un solo lumen con un conector *Luer Lock* proximal 2B y se presenta en una vista en sección transversal con fines ilustrativos. El dispositivo de administración 10 también puede incluir un bloqueo de profundidad de la cánula 25 a través del cual se puede insertar la cánula coaxial 2. El bloqueo de profundidad de la cánula 25 es un conjunto de varias partes que se puede bloquear en la cánula 2 y linda con la piel del paciente en su cara más distal para evitar el movimiento axial de la cánula 2. Se puede incluir un tornillo de bloqueo roscado 25A con el bloqueo de profundidad de la cánula 25 que se puede apretar sobre la cánula 2 para mantener su posición con respecto al bloqueo de profundidad de la cánula 25. Un brazo de bloqueo extraíble 26 está unido al bloqueo de profundidad y está configurado para fijar la posición axial del dispositivo de administración 10 con respecto al bloqueo de profundidad 25. El brazo de bloqueo 26 puede adoptar la forma de una varilla o tubo alargado estrecho y puede tener elementos cilíndricos o esféricos en ambos extremos que pueden "encajar a presión" tanto en el bloqueo de profundidad de la cánula 25 como en el mecanismo de posicionamiento 8. Esto permite acoplarlo y desacoplarlo con el conjunto. El dispositivo 10 también puede incluir un tubo de polímero 11 intermedio que conecta la aguja de administración 4 al conector *Luer Lock* 12. El tubo de polímero 11 puede estar fabricado con un tubo de polímero trenzado o rígido y estar termofijado y orientado en ángulo con respecto a la aguja de administración 4, preferentemente en ángulo recto con la aguja de administración 4. Esta característica proporciona la ventaja de que la unión de la jeringa 15 al conector *Luer Lock* 12 o su separación del mismo, así como el accionamiento de la jeringa 15 para inyectar el material de hidrogel, no dirigirá fuerza a lo largo del eje de la aguja de administración 4 y por lo tanto no desplazará en gran medida la profundidad de inyección de la salida de hidrogel 6. Por lo que respecta al mecanismo de posicionamiento 8 que se muestra en la Figura 5B, este comprende los siguientes elementos; una carcasa fija 16 está unida a la aguja de administración de hidrogel 4, un buje móvil 17 está montado en la aguja de administración 4 para un movimiento axial a lo largo de la aguja de administración 4 y con respecto a la carcasa fija 16. El buje móvil 17 está configurado para tener una cara más distal 17A configurada para lindar con un conector *Luer Lock* 2B proximal de la cánula coaxial 2. El movimiento axial de la carcasa fija 16 con respecto al buje móvil 17 varía la distancia que la salida de hidrogel 6 se extiende desde el extremo más distal de la cánula coaxial 2A. Se proporciona una serie de graduaciones de medición 20 a lo largo de una superficie del buje móvil 17 que se alinean con una marca de graduación 16A en la carcasa fija 16 para permitir al usuario ajustar el mecanismo de posicionamiento 8 y reflejar la profundidad deseada de la salida de hidrogel 6 con respecto a la punta más distal 2A de la cánula coaxial 2. El buje móvil 17 puede contener un conector *Luer Lock* macho dispuesto distalmente 38 y capaz de formar un interbloqueo con el conector *Luer Lock* hembra proximal 2B de la cánula coaxial 2.

Las Figuras 6A-6B presentan una vista despiezada de los componentes del dispositivo de administración 10, específicamente el mecanismo de posicionamiento 8 y cómo este se acopla a la aguja de administración 4. Se muestran los componentes del mecanismo de posicionamiento 8 en una vista en sección transversal con fines ilustrativos. El mecanismo de posicionamiento 8 comprende la carcasa fija 16, la cual está unida a la aguja de administración 4. La Figura 6A muestra que la carcasa fija 16 está permanentemente fijada o unida a la aguja de administración 4 mediante un adhesivo, tornillo, soldadura, proceso de sobremoldeado u otros medios. La carcasa fija 16 comprenderá preferentemente un componente moldeado por inyección. El buje móvil 17 puede moverse libremente a lo largo del eje de la aguja de administración 4 con respecto a la carcasa fija 16. El buje móvil 17 puede

contener un orificio pasante o canal para permitir a la aguja de administración 4 atravesarlo. También puede estar en una posición desplazada con respecto a la aguja de administración 4. El buje móvil 17 se acopla de manera deslizable para superponerse a la carcasa fija 16 a través de un elemento de interbloqueo. El elemento de interbloqueo puede tener un perfil en "T" en sección transversal e impide el desplazamiento del buje móvil 17 en cualquier dirección excepto la dirección axial (a lo largo del eje de la aguja de administración 4). El elemento de interbloqueo también evita la rotación del buje móvil 17. Este mecanismo es similar en función y forma a un calibrador Vernier: el buje móvil 17 se puede deslizar axialmente con respecto a la carcasa fija 16. Las marcas de graduación 16A y 20 en la carcasa fija 16 y el buje móvil 17 se superponen y alinean para proporcionar una indicación de la profundidad de administración de la salida de hidrogel 6 en relación con la cara más distal 17A del buje móvil 17. El buje móvil 17 puede bloquearse con respecto a la carcasa fija 16 mediante un elemento de bloqueo 18 que puede montarse en la carcasa fija 16 o en el buje móvil 17. El elemento de bloqueo 18 también puede comprender un mecanismo estilo collar u otros medios para restringir el movimiento entre la carcasa fija 16 y el buje móvil 17. En una realización adicional también es apropiado unir temporalmente la carcasa fija 16 a la aguja de administración 4. Se puede lograr la unión temporal de la carcasa fija 16 a la aguja de administración 4 con un mecanismo adicional, como por ejemplo un tornillo o collar de apriete.

La Figura 6B muestra una realización del mecanismo de posicionamiento 8 en virtud de la cual tanto la carcasa fija 16 como el buje móvil 17 comprenden estructuras de tipo cilíndrico o tubular que están configuradas para acoplarse entre sí a lo largo del eje de la aguja de administración 4. Ambas estructuras contienen un lumen interior a través del cual pasa la aguja de administración 4. De nuevo, las partes del mecanismo de posicionamiento 8, concretamente la carcasa fija 16 y el buje móvil 17, se muestran en sección transversal con fines ilustrativos. La carcasa fija 16 y el buje móvil 17 poseen un elemento de acoplamiento roscado 36 (que forma una serie de series de muescas circunferenciales espaciadas con precisión), por lo que la rotación del buje móvil 17 con respecto a la carcasa fija 16 efectúa el movimiento axial relativo de las partes a lo largo de la aguja de administración 4. La rotación del buje móvil 17 con respecto a la carcasa fija 16 modifica la distancia de la salida de hidrogel 6 desde la cara más distal 17A del buje móvil 17. Se puede posicionar el elemento de acoplamiento roscado 36 en las superficies internas o externas de ambas partes, pero normalmente la ubicación será opuesta entre las partes para fines de acoplamiento. Este mecanismo de posicionamiento 8 puede no requerir un mecanismo de bloqueo 18 para mantener la posición axial de la aguja de administración 4 debido al interbloqueo del elemento de acoplamiento roscado 36, pero también es posible incluir un elemento de bloqueo con este conjunto. Las marcas de graduación 16A y 20 en la carcasa fija 16 y el buje móvil 17 se superponen y alinean para proporcionar una indicación de la profundidad de administración de la salida de hidrogel 6 en relación con la cara más distal 17A del buje móvil 17.

Las Figuras 7A-7B presentan dos profundidades de posición diferentes para el mecanismo de posicionamiento 8 y demuestran cómo el mecanismo de posicionamiento 8 está configurado para un ajuste axial, de modo que pueda variar la distancia que la salida de hidrogel de la aguja de administración 6 se extiende desde la cánula coaxial 2. Por ejemplo, desde una primera configuración, como se presenta en la Figura 7A, en la que la salida de hidrogel 6 está espaciada una primera distancia  $P1 + X$  desde el extremo más distal de la cánula 2A, hasta una segunda configuración, como se presenta en la Figura 7B, en la que la salida de hidrogel 6 está espaciada una segunda distancia  $P2 + X$  desde el extremo más distal de la cánula 2A, en cuyo caso  $P2 > P1$ . Es evidente que el buje móvil 17 se acoplará y se superpondrá más completamente a la carcasa fija cuando el valor de P sea mayor. El mecanismo de posicionamiento 8 también puede incluir una guía de profundidad de la cánula 21 y una marca de profundidad opcional 21A en su extremo distal que proporciona una indicación de la profundidad a la que se debe avanzar la cánula coaxial 2 sobre la aguja de administración 4, de manera que se coloca el extremo más distal de la cánula 2A en una posición justo proximal con respecto a la punta de la aguja 5. La guía de profundidad de la cánula 21 comprende un brazo de extensión 21 montado en la carcasa fija 16 para su movimiento con la misma que se extiende distalmente sobre el conector *Luer Lock* hembra proximal de la cánula 2B en una distancia Y1 en la Figura 7A y en una distancia Y2 en la Figura 7B. El brazo de extensión de la guía de profundidad de la cánula 21 está diseñado para extenderse fuera y ser más estrecho que el conector *Luer Lock* proximal 2B de la cánula 2, de modo que no interfiera con el manejo y avance del conector *Luer Lock* proximal 2B y la cánula 2. El marcado de profundidad 21A puede incluir una ayuda visual, como por ejemplo una marca de color contrastante o una muesca física del brazo de extensión 21 para amplificar su capacidad de marcado de profundidad. El mecanismo de posicionamiento está configurado de modo que el movimiento de la aguja de administración 4 y la carcasa fija 16 con respecto al buje móvil 17 ajusta proporcionalmente la guía de profundidad de la cánula 21. Por lo tanto, por lo que respecta a la Figura 7A, cuando se ajusta el mecanismo de posicionamiento 8 para hacer avanzar la aguja de administración 4 a través de la cánula 2 una distancia P1, se ajusta la guía de profundidad de la cánula 21 para indicar una profundidad Y1. Asimismo, en la Figura 7B, cuando se ajusta el mecanismo de posicionamiento 8 para avanzar la aguja de administración 4 a través de la cánula coaxial 2 una distancia P2 –mayor que P1–, se ajusta la guía de profundidad de la cánula 21 para indicar una profundidad Y2 que es proporcionalmente mayor que Y1.

Por lo que respecta a las Figuras 8A-8H, en las mismas se ilustra el uso del dispositivo de las Figuras 5A-5B, 6A-6B y 7A-7B en un procedimiento de biopsia transtorácica.

Figura 8A: Bajo guía por TC, se alinea una cánula coaxial 2 que contiene una aguja central 3 con un nódulo pulmonar

sospechoso J y se avanza percutáneamente dentro de la pared torácica una distancia definida, de modo que la punta de la aguja central 3 quede dispuesta en el músculo torácico B en una ubicación proximal con respecto a la cavidad pleural E. Puede determinarse de antemano la distancia de avance de la aguja mediante imágenes de TC de la pared torácica. Una vez posicionado y alineado con la dirección objetivo, se mueve axialmente el bloqueo de profundidad de la cánula 25 a lo largo de la cánula hasta una posición en la que linda con la piel del paciente O, y se bloquea a la cánula 2 en esta posición apretando un tornillo que forma parte integral del bloqueo de profundidad de la cánula 25 (no mostrado). Si existe suficiente tracción entre la cánula coaxial 2 y el tejido circundante, puede que no sea necesario bloquearla al bloqueo de profundidad 25.

Figura 8B: Se extrae la aguja central 3 de la cánula coaxial 2 y se toma una imagen de TC de la pared torácica a lo largo del plano lateral central de la cánula 2 (véase la Figura 9). Utilizando el software de TC, se determina la distancia (P) desde el extremo más distal de la cánula 2A hasta la cavidad pleural E. Esta distancia suele oscilar entre 4-20 mm. También se puede medir la distancia P desde el extremo más distal de la cánula 2A hasta la superficie del pulmón (la pleura visceral G) si es visible en la TC.

Figura 8C: Se ajusta manualmente el mecanismo de posicionamiento 8 del dispositivo de administración 10 (como se presenta en la Figura 5A) moviendo el buje móvil 17 con respecto a la carcasa fija 16, de modo que la marca de graduación 16A se alinee con la distancia P (como se midió previamente) en la escala graduada 20. Se puede bloquear el mecanismo de posicionamiento 8 en su posición usando el elemento de bloqueo 18 si se requiere un bloqueo. La aguja de administración de hidrogel 4 del dispositivo médico 10 avanza completamente a través de la cánula coaxial 2 hasta que la cara más distal 17A del buje móvil 17 del mecanismo de posicionamiento 8 linda con el conector *Luer Lock* proximal 2B de la cánula coaxial 2. A esta profundidad, la salida de hidrogel 6 de la aguja de administración 4 se posiciona a una distancia de la punta más distal de la cánula 2A calculada por  $P + X$ , donde X es la profundidad de inyección deseada dentro del tejido pulmonar en una ubicación distal con respecto a la cavidad pleural E. Para esta aplicación particular, la profundidad deseada dentro del tejido pulmonar distal con respecto a la cavidad pleural es de 0, 1-6 mm, preferentemente de 1-3 mm.

Figura 8D: El brazo de bloqueo extraíble 26 se fija en su posición entre el bloqueo de profundidad de la cánula 25 y el buje móvil 17 del mecanismo de posicionamiento, fijando así la profundidad de la aguja 4. Una jeringa 15 con hidrogel viscoelástico está unida al conector *Luer Lock* 12 del dispositivo y se inyecta un volumen de hidrogel viscoelástico a través de la aguja de administración 4 para su salida a través de la salida de hidrogel 6. El hidrogel viscoelástico rodea la aguja y aparta el tejido pulmonar para formar un tapón de sellado viscoelástico anular singular 7 que rodea la aguja.

Figura 8E: Se afloja el bloqueo de profundidad de la cánula 25 para permitir el movimiento de la cánula 2. Se avanza la cánula 2 sobre la aguja de administración 4 hasta una profundidad indicada por el indicador de profundidad de la cánula 21A, en cuya posición se avanza el extremo más distal de la cánula 2A a través del tapón de sellado 7 hasta justo antes de la punta distal 5 de la aguja de administración 4 y cubriendo también la salida de hidrogel 6 en la aguja. En este punto, el tapón de sellado anular cerrado 7 forma un sello alrededor de la cánula 2.

Figura 8F: Se separa el brazo de bloqueo 26 del bloqueo de profundidad de la cánula 25 y se retrae el dispositivo de administración 10 de la cánula 2. Se reemplaza con la aguja central 3, la cual puede estar unida al conector *Luer Lock* 2B de la cánula 2.

Figura 8G: Se avanza la aguja central 3 y la cánula 2 hasta el nódulo pulmonar sospechoso J a través del tapón de sellado 7. De nuevo, este paso se realiza bajo guía por TC. Se extrae la aguja central 3 de la cánula 2 y se avanza la aguja de biopsia central K (o alternativamente una aguja de aspiración con aguja fina) a través de la cánula y se realiza una biopsia del nódulo pulmonar sospechoso J a través de la cánula 2.

Figura 8H: Se extraen la aguja de biopsia K y la cánula coaxial 2 del paciente y el tapón de sellado viscoelástico 7 llena el orificio L1 dejado por el dispositivo 10 en una ubicación distal con respecto de la pleura visceral G.

La Figura 9 es una sección parcial de una imagen de una TC que muestra la alineación de la cánula coaxial 2 en la pared torácica hacia el sitio previsto para la biopsia. Se ha extraído la aguja central de la cánula coaxial 2, como se ha descrito anteriormente en la Figura 8B, de modo que sea visible un borde plano en la punta distal 2A de la cánula coaxial 2. La TC se toma perpendicular al eje central de la cánula coaxial 2. Se define con facilidad la cavidad pleural E como el límite de la región oscura —el pulmón y la región gris— la pared torácica. Utilizando el software de TC, se puede determinar la distancia P desde la punta más distal de la cánula coaxial hasta el centro de la cavidad pleural E. El borde plano de la punta distal 2A de la cánula coaxial 2 permite determinar una distancia P precisa. En otras ocasiones, cuando el espacio E de la cavidad pleural aumenta de modo que el espacio físico (normalmente  $> 0,5$  mm) es más perceptible por una banda o espacio negro alrededor del pulmón, puede ser posible identificar la superficie del pulmón (la pleura visceral) de la superficie de la pared torácica (la pleura parietal). En estas ocasiones, es más apropiado medir la distancia P a la superficie del pulmón (el órgano). La superficie del pulmón también puede denominarse pleura visceral.

5 La Figura 10 es una sección de una TC que muestra una aguja de administración de hidrogel 4 calibre 18 que ha aplicado un tapón de hidrogel 7 a la periferia del pulmón debajo de la biopsia previa de la pleura visceral G en un estudio porcino *in vivo*. El peso del cerdo fue de aproximadamente 30 kg y el tapón viscoso comprendía aproximadamente 500  $\mu$ l de 50 mg/ml de hialuronato de sodio en agua, teniendo el hialuronato de sodio un peso molecular promedio de 1,8-2 MDa. Esta aguja de administración de hidrogel 4 está construida con secciones radiolúcidas y una banda marcadora radiopaca 32 para ayudar en la identificación de la ubicación de la salida de hidrogel 6 en relación con la cavidad pleural o la superficie del pulmón.

10 La Figura 11A es una ilustración esquemática detallada de la aguja de administración de hidrogel 4 *in situ* en el paciente después de administrar el tapón de hidrogel 7. La punta más distal 2A de la cánula coaxial 2 está colocada a una distancia P de la cavidad pleural en la pared torácica. B. Las distancias típicas para P son de 3-20 mm.

15 En otros casos y para otros procedimientos quirúrgicos, por ejemplo, cuando tienen como objetivo diferentes órganos, P puede representar la distancia desde la punta más distal de la cánula coaxial hasta cualquier interfaz de tejido, cavidad corporal, órgano o superficie exterior de vaso.

20 Se inserta la aguja de administración 4 a través de la cánula coaxial 2 en el tejido pulmonar D. Se coloca la salida de hidrogel 6 a una distancia X distal de la cavidad pleural E, o a una distancia P + X de la punta más distal de la cánula coaxial 2A. Las distancias típicas para X son 0,1-6 mm, preferentemente 1-4 mm.

25 La salida de hidrogel 6 también está situada a una distancia T del lado proximal de la punta de perforación de la aguja 5, equivalente al lado proximal de la región pulida de la punta de la aguja de perforación. Distancias típicas para T son 0,5-15 mm, preferentemente 1-7 mm.

La punta más distal 2A de la cánula coaxial 2 está situada a una distancia Y del lado proximal de la punta de la aguja 5, equivalente al lado proximal de la región pulida de la punta de la aguja. La distancia total para  $Y \approx P + X + T$ .

30 Existe una serie de ventajas cuando la salida de hidrogel 6 está situada a una distancia de la punta de la aguja 5 en relación con los procedimientos que requieren acceso transtorácico de la aguja. Si la salida de hidrogel 6 estuviera en el extremo de una aguja convencional con punta biselada, la punta afilada de la aguja quedaría muy cerca de la pleura visceral y la periferia del pulmón para administrar el tapón de hidrogel en la posición correcta. Durante este tiempo, existe una alta probabilidad de que la punta biselada afilada pueda lacerar la pleura visceral y el tejido pulmonar que está en movimiento constante debido a la respiración. Por lo tanto, es necesario colocar la punta afilada de la aguja a cierta distancia de la pleura visceral E. Además, tener la salida de hidrogel 6 a una distancia de la punta distal 5 también tiene la ventaja de crear un tapón de gel uniforme y concéntrico 7 alrededor de la aguja de administración 4.

35 La Figura 11B muestra otra realización que puede incluirse en cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente. En esta realización, la salida de hidrogel 6 está situada en la punta más distal 5 de la aguja de administración 4 y puede formarse mediante un pulido de múltiples biseles estándar o similar. En este escenario,  $Y \approx P + X$ .

40 Las Figuras 12A-12C son imágenes de una sección de tejido pulmonar extirpado y fijado con etanol después de la inyección de un tapón de hidrogel durante un procedimiento de biopsia percutánea. El tapón de hidrogel inyectado consiste en 500  $\mu$ l de 50 mg/ml de hialuronato de sodio en agua, teniendo el hialuronato de sodio un peso molecular promedio de 1,8-2 MDa. El gel ha sido creado con un 5% de tinta china en agua para fines de visualización. La Figura 12A muestra el tapón de gel visible debajo de la superficie del pulmón (rodeado por un círculo con línea discontinua). En la Figura 12B, la sección se diseccionó a lo largo del plano medio del tapón de gel utilizando un bisturí. La Figura 12C muestra una vista en primer plano del tapón de gel disecado. El proceso de fijación ha dejado el tapón de gel prácticamente intacto. Es evidente que el tapón de gel forma un cuerpo singular de material. Hay una demarcación clara entre el tejido pulmonar y el tapón, lo que implica que el material de gel viscoso no se infunde en el tejido pulmonar ni en el punto de inyección ni en ningún momento durante o después del procedimiento.

45 En las Figuras 13A1-13B2 se ilustra un dispositivo médico de conformidad con una realización adicional de la invención, indicada generalmente por el número de referencia 70, y en el que a las partes identificadas con respecto a la realización anterior de las Figuras 8A-8H se les asignan los mismos números de referencia. Esta realización es similar a la realización de las Figuras 8A-8H, pero tiene una guía de profundidad de la cánula alternativa proporcionada por un elemento de extensión de la cánula 31 que tiene un extremo más distal 31A que linda con el conector *Luer Lock* proximal de la cánula 2B y un extremo proximal 31B que se extiende en una ubicación proximal con respecto a la carcasa fija 16 del mecanismo de posicionamiento 8. El elemento de extensión de la cánula 31 es un cuerpo con ranura o lumen central para acomodar el paso central de la aguja de administración 4. Está montado coaxialmente en la aguja de administración 4 para un movimiento axial con respecto a la aguja de administración y el mecanismo de posicionamiento 8. El elemento de extensión de la cánula 31 también comprende una ranura alargada axialmente para

5 permitir el acoplamiento entre la carcasa fija 16 y la aguja de administración 4. En la primera posición mostrada en la Figura 13A1, el extremo más distal del elemento de extensión de la cánula 31A está alineado con el extremo más distal del buje móvil 17A. Un cierre a presión o elementos de interferencia en el extremo distal del elemento de extensión de la cánula 31A pueden sujetarlo al extremo más distal del buje móvil 17A. En esta posición, el extremo proximal del elemento de extensión de la cánula 31B está separado una distancia  $Y_1$  de la carcasa fija 16. En la segunda posición mostrada en la Figura 13A2, se ha avanzado hacia adelante el elemento de extensión de la cánula 31, de modo que empuja la cánula 2 hacia adelante. En su posición más avanzada, el extremo proximal 31B linda con el extremo más proximal de la carcasa fija 16. En esta posición, el extremo más distal de la cánula 2A cubre la aguja de administración 4 y la salida de hidrogel 6 hasta su punta distal de perforación 5, pero sin llegar a cubrir esta última. Como se ilustra en la Figura 13B1, se ajusta el mecanismo de posicionamiento 8 moviendo el buje móvil 17 con respecto a la carcasa fija 16, de modo que la aguja de administración 4 se mueva distalmente a través de la cánula coaxial 2 hasta la distancia  $P_2$ , como se indica en la escala de graduación 20 (donde  $P_2 > P_1$ ). En la posición  $P_2$ , la separación entre el buje móvil 17 y el extremo más distal del elemento de extensión de la cánula 31B aumenta proporcionalmente hasta una distancia  $Y_2$  (donde  $Y_2 > Y_1$ ). En la segunda posición mostrada en la Figura 13B2, se ha avanzado hacia adelante el elemento de extensión de la cánula 31, de modo que empuja la cánula 2 hacia adelante. En su posición más avanzada, el extremo proximal 31B linda con el extremo más distal de la carcasa fija 16. En esta posición, el extremo más distal de la cánula 2A cubre la aguja de administración 4 y la salida de hidrogel 6 hasta su punta distal de perforación 5, pero sin llegar a cubrir esta última. El mecanismo descrito en las Figuras 13A-13B actúa como una guía de profundidad para permitir al usuario avanzar la cánula 2 a la posición correcta, donde el extremo más distal de la cánula 2A está ubicado en la punta de la aguja 5 y cubre la salida de hidrogel 6 sin tocar físicamente la cánula 2.

En las Figuras 14A-14H se ilustra un método de uso del dispositivo de las Figuras 13A-13B que es sustancialmente el mismo que el método descrito con referencia a las Figuras 8A-8H. A continuación, se describe este procedimiento.

25 Figura 14A: Bajo guía por TC, una cánula coaxial 2 que contiene una aguja central 3 se alinea con un nódulo pulmonar sospechoso J y se avanza percutáneamente dentro de la pared torácica una distancia definida, de modo que la punta de la aguja quede dispuesta en el músculo torácico B en una ubicación proximal con respecto a la cavidad pleural E.

30 Figura 14B: Se extrae la aguja central 3 de la cánula coaxial 2 y se toma una imagen de TC de la pared torácica a lo largo del plano lateral central de la cánula coaxial 2. Utilizando el software de TC, se determina la distancia (P) desde el extremo más distal de la cánula 2A hasta la cavidad pleural E.

35 Figura 14C: Se ajusta el mecanismo de posicionamiento 8 del dispositivo de administración 10 (como se presenta en la Figura 13A1) moviendo el buje móvil 17 con respecto a la carcasa fija 16, de modo que la marca de graduación 16A se alinee con la distancia P (medida previamente) en la escala graduada 20. La aguja de administración de hidrogel 4 del dispositivo 70 avanza completamente a través de la cánula coaxial 2 hasta que la cara más distal 17A del buje móvil 17 linda con el conector *Luer Lock* proximal 2B de la cánula coaxial 2. La cara más distal 31A del elemento de extensión de la cánula 31 también linda con el conector *Luer Lock* proximal 2B. A esta profundidad, se posiciona la salida de hidrogel 6 de la aguja de administración 4 a una distancia del extremo de la cánula calculada por  $P + X$ . Esto equivale a la profundidad de inyección deseada para la salida de hidrogel 6 dentro del tejido pulmonar distal de la cavidad pleural E. El posicionamiento de una banda marcadora radiopaca 32 unida a la aguja de administración 4 en relación con la cavidad pleural E se puede utilizar para realizar ajustes a la profundidad final de la salida de hidrogel 6 si resulta necesario. Esto se conseguiría alineando la banda marcadora 32 con la cavidad pleural E.

45 Figura 14D: Se conecta una jeringa 15 rellena de material de hidrogel al conector *Luer Lock* 12 del dispositivo y se inyecta un volumen de hidrogel a través de la aguja de administración 4 para su salida a través de la salida de hidrogel 6 en la profundidad objetivo X, en una ubicación distal con respecto a la cavidad pleural E en el pulmón. El hidrogel viscoelástico rodea la aguja y aparta el tejido para formar un único tapón de sellado viscoelástico anular cerrado 7 que rodea la aguja.

50 Figura 14E: Todo el conjunto de dispositivo médico 10, incluida la cánula coaxial 2 y la aguja de administración 4 con el mecanismo de posicionamiento 8, se avanza al unísono hacia la lesión de biopsia diana J bajo guía por TC. Se coloca la punta de la aguja de perforación 5 adyacente al nódulo pulmonar J o en el nódulo pulmonar J (durante este proceso, se puede proporcionar un mecanismo para acoplar el conector *Luer Lock* hembra 2B de la cánula coaxial 2 con un conector *Luer Lock* macho en el extremo distal del mecanismo de posicionamiento 8 (no mostrado)).

60 Figura 14F: Se avanza el elemento de extensión de la cánula 31 de modo que su extremo proximal 31B linda con la cara proximal de la carcasa fija 16 del mecanismo de posicionamiento 8. A medida que el elemento de extensión de la cánula 31 se extiende a través del mecanismo de posicionamiento 8, su extremo más distal 31A linda con el conector *Luer Lock* 2B de la cánula y empuja la cánula 2 hacia adelante una distancia predeterminada. Esto tiene como resultado que la punta más distal 2A de la cánula coaxial 2 se posicione justo antes de la punta de la aguja de perforación 5 de la aguja de administración 4 y cubra la salida de hidrogel 6. Este paso es deseable, ya que posiciona la punta más distal 2A de la cánula, de manera que está adyacente al nódulo pulmonar J (o está dentro del nódulo pulmonar J) que

se va a someter a una biopsia. Estos pasos logran el reposicionamiento de la cánula coaxial 2 dentro del nódulo J sin necesidad adicional de mediciones desde el escáner de TC.

5 Figura 14G: El dispositivo de administración 70 ahora se ha extraído de la aguja coaxial 2 y se ha reemplazado con una aguja de biopsia K (en este caso una aguja central de biopsia) para realizar una biopsia del nódulo pulmonar J.

Figura 14H: Se extraen la aguja de biopsia K y la cánula coaxial 2 del paciente y el tapón de sellado viscoelástico 7 llena el orificio L1 dejado por el dispositivo 10 en una ubicación distal con respecto a la pleura visceral G.

10 En las Figuras 15A-15C se ilustra una realización del dispositivo médico que puede incorporarse en cualquier realización de la invención, indicada generalmente por el número de referencia 40, y en la que a las partes identificadas con respecto a la realización anterior de las Figuras 13A-13B se les asignan los mismos números de referencia. Esta realización puede ser utilizada con cualquiera de los dispositivos descritos en el presente y es similar a la realización de las Figuras 13A-13B, excepto en que la carcasa fija 16 y el buje móvil 17 del mecanismo de posicionamiento 8  
15 están provistos de un elemento de acoplamiento roscado 36 mediante el cual la rotación de la carcasa fija 16 con respecto al buje móvil 17 efectúa el movimiento axial relativo de las partes, similar a un dispositivo de micrómetro. En la Figura 15A se muestra una imagen del dispositivo 40 con el elemento de extensión de la cánula 31 en una primera posición, de modo que el conector *Luer Lock* proximal 2B de la cánula coaxial 2 linde con la cara más distal del buje móvil 17A. La cara más distal del elemento de extensión de la cánula 31 también está alineada con la cara más distal del buje móvil 17A. Se proporciona una escala graduada 20 en el buje móvil 17 y también se proporcionan marcas de graduación 16A en la carcasa fija 16. No se muestra la cánula coaxial 2 en sección transversal. La Figura 15B muestra una vista en sección transversal del dispositivo 40 de la Figura 15A. Es visible un elemento de acoplamiento roscado 36 dispuesto en la cara interna de la carcasa fija 16 y la cara externa del buje móvil 17. Se proporciona un resorte 39 para mantener la aguja de administración 4 lindando con la carcasa fija 16 del mecanismo de posicionamiento 8. El resorte 39 también ayuda a eliminar cualquier retroceso en el mecanismo roscado. El resorte 39 también actúa para proporcionar una resistencia a superar en la rotación de la carcasa fija 16 con respecto al buje móvil 17. La Figura 15C muestra una imagen del dispositivo 40 con el elemento de extensión de la cánula 31 en una segunda posición, de modo que la cánula coaxial 2 ha sido avanzada hasta la punta distal de perforación 5 de la aguja de administración 4 mediante el avance del elemento de extensión de la cánula 31 a su posición más avanzada, de forma que el extremo proximal 31B linde con el extremo más proximal de la carcasa fija 16.

En la Figura 16 se ilustra un dispositivo médico de conformidad con una realización adicional de la invención, indicado generalmente por el número de referencia 50, y en el que a las partes identificadas con respecto a la realización anterior de las Figuras 8A-8H se les asignan los mismos números de referencia. Esta realización es similar a la realización de las Figuras 8A-8H, pero incorpora adicionalmente un medidor de profundidad digital 51 y sensores 52  
35 utilizados para detectar y comparar las propiedades del tejido circundante como un medio para posicionar la salida de hidrogel 6 con respecto a la cavidad pleural y la pared torácica. La propiedad (parámetro) medida por los sensores puede ser eléctrica, química, óptica, acústica, mecánica y térmica. Los parámetros eléctricos del tejido pueden incluir bioimpedancia, capacitancia y resistencia. Los parámetros químicos del tejido pueden incluir el nivel de pH, la concentración sanguínea y la temperatura. Las propiedades ópticas pueden incluir radiotranslucidez y respuesta a la luz. Las propiedades mecánicas pueden incluir rigidez, flexibilidad, resistencia y elasticidad. Las propiedades térmicas pueden incluir conductividad térmica y temperatura. Los sensores empleados en el presente pueden configurarse para detectar un parámetro del tejido. Los siguientes términos pueden utilizarse indistintamente con "sensor": "transductor", "transmisor", "interruptor", "transistor" y "accionador". Se prevén varios tipos de sensores para su uso con el dispositivo de administración descrito en el presente. Los sensores pueden requerir o no una fuente de alimentación externa para funcionar. El sensor puede ser un sensor integrado, que tiene módulos de emisión de señales y de detección de señales. El sensor también puede comprender módulos de detección y emisión de señales separados que pueden estar dispuestos adyacentes entre sí, circunferencialmente alrededor de la aguja, o axialmente a lo largo de la aguja, o en cualquier otra disposición. El sensor puede comprender un sensor electrónico y puede configurarse para detectar una propiedad eléctrica del tejido, una propiedad mecánica del tejido o una propiedad química del tejido. Los sensores pueden ser externos a la aguja de administración 4, o estar encapsulados dentro de la aguja de administración 4. Los sensores pueden consistir en sensores de presión, por ejemplo, sensores de presión basados en SMEM configurados para detectar la fuerza ejercida por el tejido circundante sobre la aguja cuando la aguja está siendo insertada a través del tejido y hacia el sitio diana. Se puede proporcionar una unidad de control electrónico y una interfaz de usuario  
50 con el dispositivo, ya sea como parte del mecanismo de posicionamiento 8 o de forma externa al mecanismo de posicionamiento y conectada mediante un cable electrónico 54. La unidad de control electrónico y la interfaz de usuario 55 pueden funcionar con batería o cargarse con una fuente de alimentación externa. Se pueden proporcionar luces LED 53 y una pantalla electrónica 51 en la interfaz de usuario 55 para conferir la profundidad y las propiedades del tejido al médico especialista. Los sensores también pueden usarse con fines de diagnóstico en el sitio diana, por ejemplo, para diferenciar tejido maligno de tejido sano. El medidor de profundidad digital 51 y/o los sensores 52 y los elementos adicionales presentados en la Figura 16 pueden usarse opcionalmente en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente. Los sensores 52 también pueden reemplazarse y/o combinarse con elementos de calentamiento o enfriamiento para proporcionar un efecto terapéutico. Por ejemplo, se pueden incorporar electrodos

de ablación por radiofrecuencia, ultrasonidos o microondas en la aguja de administración 4. Se pueden incluir en el dispositivo otros elementos tales como electrodos en espiral, electrodos magnéticos y otros elementos de suministro de energía.

5 En la Figura 17 se ilustra un dispositivo médico de conformidad con una realización adicional de la invención, indicado generalmente por el número de referencia 60, y en el que a las partes identificadas con respecto a la realización anterior de las Figuras 8A-8H se les asignan los mismos números de referencia. Esta realización es similar a la realización de las Figuras 8A-8H, pero incluye un canal 61 y un puerto lateral 63 en el extremo más distal de la aguja de administración 4 para medir la presión pleural como medio para posicionar la salida de hidrogel 6 con respecto a la cavidad pleural. El canal 61 puede adoptar la forma de un tubo que puede ser interno o externo a la aguja de administración 4. El canal está unido a un manómetro 62 en el extremo proximal del dispositivo. El manómetro 62 puede ser de naturaleza mecánica o electrónica y estar ubicado en una situación interna o externa al mecanismo de posicionamiento 8. Estos elementos pueden usarse con cualquier realización del dispositivo y sistema descritos en el presente.

15 Sin estar vinculadas a ninguna teoría, las Figuras 18A-18E presentan resultados de estudios *ex vivo* de variables que se creen deseables para la eficacia del sello de tapón de hidrogel descrito en el presente. En la Figura 18A se ilustra la configuración experimental. Para este estudio se preparó una aguja de administración de hidrogel calibre 18 4 con una aguja coaxial calibre 17 2, de estilo similar a la presentada en la Figura 2B. Para determinar la profundidad de la inyección a través de la salida de hidrogel 6 dentro de la superficie del pulmón 82, se marcó una línea negra visible 83 en la superficie externa de la aguja de administración de hidrogel calibre 18 4 a una distancia conocida de la salida de hidrogel 6. Esta línea se alineó visualmente con la superficie del pulmón para alcanzar una profundidad de inyección X. Se obtuvieron pulmones porcinos adultos (cerdos de 80-120 kg) 82 de un matadero local y se conectaron a ventilación con presión positiva de 11 cmH<sub>2</sub>O a través de un tubo de intubación 81. La presión fue constante en todos los estudios realizados. Para todas las pruebas, se utilizó una jeringa 15 de 1 ml que comprendía una cantidad de hidrogel para inyectar el tapón 7 de hidrogel debajo de la superficie del pulmón a una distancia X a través de la aguja de administración de hidrogel 4. A continuación, se avanzaron la aguja de administración de hidrogel 4 y la cánula coaxial calibre 17 2 a través del mismo orificio y a través del tapón de hidrogel 7 hacia el interior del pulmón hasta una profundidad de 30 mm desde la punta más distal de la cánula coaxial 2. Después, se insertó el tejido pulmonar en un baño de agua 84 a temperatura ambiente y se extrajo el conjunto de aguja del tejido pulmonar mientras estaba bajo la superficie del agua. Se observó la presencia de burbujas. Se determinó que el sello de hidrogel había funcionado cuando se detuvieron las burbujas provenientes del pulmón. En las Figuras 18B-18E se presentan los resultados como un porcentaje de eficacia que equivale a:  $100 * ((\text{número de pruebas sin burbujas})/(\text{número total de pruebas}))$ . La siguiente es una descripción de los resultados de estos estudios individuales. Se realizaron 10 pruebas para cada variable de prueba y se registraron todas las pruebas para análisis futuros.

La Figura 18B presenta el grado de eficacia con diferentes concentraciones de hidrogel (que pueden estar relacionadas con la viscosidad y rigidez del gel como se presenta más adelante en la Figura 19 y la Figura 20). Los hidrogeles se crearon mezclando polvo de hialuronato de sodio con un peso molecular de 1,8-2 MDa con agua pura en diversas concentraciones: 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml y 60 mg/ml. Se mantuvieron constantes la profundidad de la inyección (2 mm por debajo de la superficie del pulmón), el volumen de la inyección (500  $\mu$ l) y la velocidad de la inyección (normal) mientras se probaba la eficacia de las diferentes concentraciones. Los resultados obtenidos indicaron que en concentraciones inferiores a 40 mg/ml, el sello de hidrogel se volvía menos eficaz a la hora de evitar que el aire se escapara del pulmón.

La Figura 18C presenta el grado de eficacia con diferentes volúmenes de inyección. La concentración de hidrogel (60 mg/ml), la profundidad de la inyección (1 mm por debajo de la superficie del pulmón) y la velocidad de inyección (normal) se mantuvieron constantes mientras se probaba la eficacia de diferentes volúmenes de hidrogel. Los resultados muestran una reducción significativa de la eficacia con un volumen de 100  $\mu$ l, en comparación con 300  $\mu$ l y 500  $\mu$ l. Se llevaron a cabo estudios piloto con volúmenes más bajos de 50  $\mu$ l y ninguno fue efectivo para prevenir la fuga de aire del pulmón.

La Figura 18D presenta el grado de eficacia con diferentes profundidades de inyección. El volumen del gel (300  $\mu$ l), la concentración del gel (60 mg/ml) y la velocidad de inyección (normal) se mantuvieron constantes durante este estudio mientras se probaba la eficacia de diferentes profundidades de inyección del hidrogel en el pulmón. Los resultados muestran que se lograron mejores resultados cuanto más cerca se encontraba el tapón de gel de la periferia del pulmón, hasta la pleura visceral. Se realizaron pruebas piloto a profundidades de inyección más profundas  $\geq$  4 mm desde la periferia del pulmón con una eficacia aún más reducida.

La Figura 18E presenta el grado de eficacia del hidrogel con diferentes velocidades de inyección en el pulmón. El volumen del hidrogel (500  $\mu$ l), la concentración del gel (60 mg/ml) y la profundidad del gel (2 mm por debajo de la superficie del pulmón) se mantuvieron constantes durante este estudio mientras se probaba la eficacia para diferentes velocidades de inyección del hidrogel. Las velocidades de inyección aproximadas fueron lentas (6 segundos), normales

(3 segundos) y rápidas (< 1 segundo). Basándose en los resultados que mostraron los mejores resultados con una velocidad de inyección normal, la relación entre la velocidad de inyección y la eficacia no está clara.

La Figura 19 presenta datos de viscosidad para los geles usados en los experimentos mostrados en las Figuras 18A-18E descritos anteriormente. Se crearon los hidrogeles mezclando polvo de hialuronato de sodio con un peso molecular de 1,8-2 MDa con agua pura en diversas concentraciones. Se realizaron las mediciones de viscosidad usando un reómetro Modelo AR2000, fabricado por TA Instruments, usando una geometría de cono y placa de 4 cm, un ángulo cono-placa de 4°, un espacio de truncamiento de 112 µm y una temperatura de análisis de 25 °C. Los resultados muestran un aumento en la viscosidad al aumentar la concentración de hidrogel. La viscosidad de velocidad de cizallamiento cero para los hidrogeles de ácido hialurónico osciló entre aproximadamente 1000 Pa·s para 30 mg/ml y aproximadamente 8000 Pa·s para 60 mg/ml (1 Pa·s = 1000 cP). Todos los geles muestran propiedades de adelgazamiento por cizallamiento a velocidades de cizallamiento aumentadas y todos los geles tienen una viscosidad de < 50 Pa·s a una velocidad de cizallamiento de 10 s<sup>-1</sup>.

La Figura 20 presenta los resultados de las pruebas de compresión para determinar la rigidez de los hidrogeles usados en los estudios de inyección presentados en las Figuras 18A-18E. Se prepararon hidrogeles de ácido hialurónico de concentración creciente, como se ha descrito anteriormente. Los hidrogeles se formaron en láminas de 5 mm de grosor presionando los hidrogeles en un troquel y después, usando un punzón de biopsia central, se crearon cilindros de 6 mm de diámetro con una altura de 5 mm. Para comparar los resultados con el tejido pulmonar, se extirparon muestras cilíndricas equivalentes de parénquima pulmonar con un diámetro de 6 mm y una altura de 5 mm del parénquima pulmonar en la periferia de pulmones porcinos cadavéricos. Se llevaron a cabo pruebas de compresión de las muestras cilíndricas de hidrogel y tejido pulmonar utilizando una máquina de pruebas universal Zwick con una celda de carga de 5 N a una tasa de deformación de 3 mm/min. Cuando se estudian los resultados obtenidos, resulta evidente que todos los geles tienen una rigidez a la compresión mayor que la del parénquima pulmonar. Se descubrió que la rigidez del tejido pulmonar era de 825 ± 95 Pa. La rigidez del hidrogel varía desde 1075 ± 125 Pa para 40 mg/ml hasta 3125 ± 403 Pa para 60 mg/ml. Descubrimos que los hidrogeles de ácido hialurónico que contenían 30 mg/ml no resultaban apropiados para formar muestras cilíndricas que midieran 6 mm de diámetro, por lo que no se presentan.

Las Figuras 21A-21C presentan propiedades viscoelásticas de geles medidas usando un método de prueba oscilatorio dinámico. El reómetro de prueba utilizado fue un modelo AR2000, fabricado por TA Instruments. Las pruebas oscilatorias dinámicas se realizaron bajo control de tensión, con una geometría de placa y cono de 4 cm, un ángulo de cono de 4°, un espacio de truncamiento de 112 µm, una temperatura de análisis de 25 °C y en un rango de frecuencia de 0,1-10 Hz. Los geles se crearon mezclando polvo de hialuronato de sodio con un peso molecular de 1,8-2 MDa con agua pura en diversas concentraciones; 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml y 60 mg/ml. En las Figuras 21A-21C, la viscoelasticidad dinámica (módulo de almacenamiento G', módulo de pérdida G'' y tangente delta o tan δ (G''/G')) se presenta en el rango de frecuencia 0,1-10 Hz. Es evidente que G' y G'' aumentan al aumentar la concentración del gel. Para todos los geles, la tan δ está dentro del rango de 0,2-0,6 a una frecuencia de 1 Hz. El gel de concentración más baja, 30 mg/ml, tiene la tan δ más alta a 1 Hz, de aproximadamente 0,55. En una serie similar de pruebas (resultados no presentados), la temperatura de análisis se aumentó a 37 °C, lo que resultó en una variación nula o leve (< 5%) en los valores con respecto a los presentados aquí usando una temperatura de análisis de 25 °C.

La Figura 22 muestra los datos de barrido de deformación para hidrogeles medidos usando una prueba oscilatoria dinámica. Las pruebas se realizaron bajo control de tensión, con una geometría de cono y placa de 4 cm, un ángulo de cono de 4°, un espacio de truncamiento de 112 µm, una temperatura de análisis de 25 °C, una frecuencia de 1 Hz y en un rango de deformación de 0,001-100%. Todos los hidrogeles con una concentración superior a 30 mg/ml parecen relativamente estables hasta un 1% de deformación. Todos los geles exhiben un comportamiento de adelgazamiento por cizallamiento y todos los geles demuestran un módulo de almacenamiento G' inferior a 100 Pa con una deformación del 100%. En una serie similar de pruebas (resultados no presentados), la temperatura de análisis se aumentó a 37 °C, lo que resultó en una variación nula o leve (< 5%) en los valores con respecto a los presentados aquí usando una temperatura de análisis de 25 °C.

Las Figuras 23A-23B muestran una prueba que demuestra el adelgazamiento por cizallamiento y la recuperación de los geles bajo tensión de cizallamiento cíclica. Se realizó una prueba de deformación escalonada con un hidrogel de HA de 50 mg/ml utilizando una geometría de placa y cono de 4 cm, un ángulo de cono de 4°, un espacio de truncamiento de 112 µm, una temperatura de análisis de 25 °C, una frecuencia de 1 Hz y con una tasa de deformación escalonada del 1% al 100% al 1% con un retraso de 6 segundos entre diferentes tasas de deformación. Hay una caída en G' de aproximadamente 1900 Pa a 1% de deformación hasta aproximadamente 20 Pa a 100% de deformación y un aumento de tan δ desde aproximadamente 0,4 al 1% de deformación hasta aproximadamente 0,9 al 100% de deformación. Esto significa una disminución significativa de la rigidez y la viscosidad con la aplicación de una alta deformación por cizallamiento. Un dato interesante es que se produce casi una recuperación total de G' y la tan δ cuando la tasa de deformación se restablece a 1%.

Las Figuras 24A-24C presentan un análisis del posicionamiento del tapón de gel de hidrogel y los datos volumétricos

recopilados utilizando un modelo de CAD 3D generado con SolidWorks®. El análisis presenta las limitaciones de tamaño y profundidad relacionadas con la colocación de un tapón de gel debajo de la superficie del pulmón. La Figura 24A muestra una imagen del modelo de CAD 3D que representa la administración de un tapón de hidrogel viscoso 7 a través de una aguja de administración calibre 18 4 en la periferia del pulmón, justo debajo de la superficie de la pleura visceral del pulmón G. El tapón de gel se inyecta a través de una salida 6 en la aguja de administración 4, de manera que forme un perfil esférico anular alrededor de la aguja de administración 4. Se presenta la profundidad de inyección de la salida de hidrogel 6 como la distancia de la salida desde la superficie del pulmón G y se indica con X. Para este análisis, se asume que el tapón de gel 7 se llena y se expande hacia afuera de una manera radial ideal formando un perfil esférico. El diámetro central del tapón se indica con CØ. Cuando el tapón se expande para linder con la pleura visceral G, forma un segmento esférico que tiene un perfil de sellado circular en la pleura visceral G. El diámetro de este perfil de sellado se indica con SØ. La Figura 24B muestra la relación entre el diámetro del sello en la superficie del pulmón en diferentes volúmenes inyectados y profundidades de inyección. A una profundidad de inyección poco profunda de 1 mm por debajo de la superficie del pulmón, la mayor parte del material de gel está presente en la superficie del pulmón. Por ejemplo, con un volumen de inyección de 500 µl y una profundidad de 1 mm, se consigue un sello de tapón de aproximadamente 11,4 mm de diámetro en la superficie del pulmón. De manera similar, con un volumen de inyección de 200 µl y una profundidad de 1 mm, se consigue un sellado del tapón de aproximadamente 8 mm de diámetro en la superficie del pulmón. Cuanto más profunda sea la inyección, menos material habrá en la superficie del pulmón, lo que reducirá la eficacia del sellado. Es evidente a partir de los datos obtenidos que, para una profundidad de inyección de 5 mm por debajo de la superficie del pulmón, se requiere un volumen superior a 500 µl para que haya gel presente en la superficie del pulmón. De manera similar, para una profundidad de inyección de 4 mm, se requiere un volumen de inyección superior a 300 µl para que haya gel presente en la superficie del pulmón. La Figura 24C presenta datos sobre el diámetro del centro del tapón a diferentes profundidades de inyección y volúmenes inyectados. Resulta intuitivo que mayores volúmenes inyectados tienen como consecuencia mayores diámetros de tapón de gel. A profundidades menores, se requieren volúmenes inyectados más bajos para lograr un diámetro central del tapón de gel equivalente. Para lograr un diámetro de tapón de gel de 12 mm, se requieren 556 µl a una profundidad de inyección de 1 mm, mientras que se requieren 873 µl para lograr un diámetro equivalente a una profundidad de inyección de 5 mm. El tejido pulmonar comprende parénquima aireado con vías interconectadas a la periferia del pulmón. Por lo tanto, cualquier área alrededor de la periferia del pulmón que no esté ocluida o sellada puede provocar un neumotórax. También es relevante la extensión y el tamaño del tapón obturador. Tener material adicional en la periferia del pulmón creará un sello más fuerte contra las fugas de aire.

Las Figuras 25A a 25C ilustran un método para llevar a cabo un procedimiento de biopsia de pulmón usando un sistema de conformidad con otra realización de la invención, en el que a las partes identificadas con respecto a realizaciones anteriores de la invención se les asignan los mismos números de referencia. En esta realización, el sistema comprende un sistema de administración coaxial para administrar un tapón de sellado de hidrogel viscoelástico que se puede administrar antes o después de que se haya llevado a cabo un procedimiento diagnóstico o terapéutico. Por lo que respecta a la Figura 25A, se muestra en la misma una cánula coaxial 2 que abarca la pared torácica B y el tejido pulmonar D. Se ha extraído la aguja de biopsia. La cánula 2 en este caso tiene una abertura 2C que puede comprender una única abertura o múltiples aberturas circunferenciales y que está situada en una ubicación proximal con respecto a la punta distal de la cánula 2. La abertura 2C puede diseñarse de tal manera que es visible bajo guía fluoroscópica mediante la extracción de una parte sustancial de material alrededor de la sección transversal del tubo alrededor de este punto o mediante el suministro a esa sección transversal del tubo de una banda marcadora radiopaca que comprende material de alta densidad. La longitud axial de la abertura 2C puede ser de aproximadamente 0,3-2 mm. En la Figura 25B se muestra una aguja de administración de hidrogel 4 insertada en la cánula 2 y ajustada de modo que las aberturas 2C en la cánula queden alineadas con la salida de hidrogel 6 en la aguja de administración de hidrogel 4. La aguja de administración de hidrogel 4 puede contener un conector *Luer Lock* macho 4B o un conector similar que se acopla con el conector *Luer Lock* hembra 2B de la cánula coaxial 2. A continuación, se toma una imagen de TC del pulmón para determinar la distancia entre las aberturas alineadas y la cavidad pleural E. Después, la cánula 2 y la aguja 4 se retraen juntas una distancia, de modo que las aberturas queden en una ubicación justo distal con respecto a la cavidad pleural E en el tejido pulmonar (Figura 25C). Después, se acciona la jeringa 15 para inyectar el hidrogel viscoelástico en el pulmón, donde forma un tapón de sellado anular 7 alrededor de la cánula, dentro del tejido pulmonar en una ubicación justo distal de la cavidad pleural E. Después, se retraen la aguja y la cánula, y es entonces que la propiedad autorregeneradora del hidrogel hace que el tapón anular fluya y se cierre, llenando el tracto de la aguja en la ubicación justo distal de la cavidad pleural.

Las Figuras 26A a 26C ilustran un dispositivo médico de conformidad con una realización adicional de la invención, indicada generalmente por el número de referencia 80, y en la que a las partes identificadas con respecto a las realizaciones anteriores (incluidas las Figuras 25A a 25C) se les asignan los mismos números de referencia. La Figura 26B muestra la vista en sección transversal de la Figura 26A. El dispositivo médico 80 comprende una cánula 2 que tiene un buje proximal 2B y una abertura 2C en una ubicación proximal con respecto a la punta más distal de la cánula 2. El dispositivo médico 80 también comprende una aguja de administración 4 con una salida de hidrogel 6 en su punta más distal. La aguja de administración 4 está conectada a un conector *Luer Lock* macho 4B en su extremo proximal. Un tubo de polímero 11 conectado fluidicamente a la aguja de administración 4 a través del conector *Luer*

Lock macho 4B termina en un conector como un conector *Luer Lock* 12 que está configurado para unirse a una jeringa de administración de hidrogel. Se conecta una varilla central 81 al conector *Luer Lock* macho 4B y se extiende a través del lumen central de la aguja de administración 4 y más allá del extremo distal de la aguja de administración 4, donde forma (o está unida a) una punta de perforación 5. La varilla central 81 puede estar fabricada con un material que sea radiolúcido a los rayos X, como por ejemplo un plástico rígido o un material compuesto. La Figura 26C presentada en sección transversal muestra el dispositivo médico mediante el cual se inserta la aguja de administración 4 a través de la cánula 2. La punta de perforación 5 del conjunto de aguja de administración se extiende más allá de la punta más distal de la cánula 2. La salida de hidrogel 6 de la aguja de administración 4 se encuentra en una ubicación proximal a la abertura 2C de la cánula 2. Durante un procedimiento guiado radiográficamente (por ejemplo, un procedimiento guiado por TC), esta configuración de dispositivo médico proporcionará la ventaja de radiolucidez alrededor de la abertura 2C y permitirá al especialista médico posicionar la abertura 2C para la administración de un tapón de hidrogel de sellado. Cuando se inyecta un material de hidrogel, se extruirá a través de la salida de hidrogel 6 y después a través de la abertura 2C. Se impedirá que pase a través de la punta de la cánula 2, ya que la punta de perforación 5 llena predominantemente el lumen interno de la cánula 2.

Las Figuras 27A y 27B ilustran un dispositivo médico de conformidad con una realización adicional de la invención, indicado generalmente por el número de referencia 90, y en el que a las partes identificadas con respecto a las realizaciones anteriores (incluidas las Figuras 8A-8H) se les asignan los mismos números de referencia. Esta realización es similar a la realización de las Figuras 8A-8H, pero incorpora adicionalmente un mecanismo de disparo 91 que está diseñado para hacer avanzar la punta de la aguja de administración 5 y el puerto lateral 6 a una cierta profundidad más allá de la punta distal de la cánula coaxial 2. La ventaja de proporcionar un mecanismo de disparo con la aguja de administración es que se evita un posible abombamiento de las membranas de los órganos, por ejemplo, las membranas pleurales del pulmón, cuando se coloca el puerto lateral de administración 6 debajo de la superficie del pulmón u otro órgano. El abombamiento implica una depresión hacia adentro de las membranas y puede ser causado potencialmente por un avance lento de la aguja de administración. De manera similar a las realizaciones descritas en las Figuras 8A-8H, la realización 90 proporciona una carcasa fija 16 que está unida a la aguja de administración 4. La carcasa fija 16 puede moverse libremente dentro de un mango 92 y la carcasa fija 16 es mantenida en una posición avanzada por un resorte de compresión 97, el cual se mantiene en un estado comprimido entre la cara proximal de la carcasa fija 16 y la cara proximal interna del mango 92. El resorte de compresión 97 fuerza la carcasa fija contra un mecanismo de posicionamiento 8 alojado en la parte frontal del mango 92 e incorporado en el mango 92. El mecanismo de posicionamiento 8 comprende un mecanismo de tipo tornillo de avance que incluye un tornillo giratorio frontal 94 con rosca externa 95 y se acopla con la rosca interna de un carro móvil 93 con un indicador de profundidad 93A. Al girar el tornillo 94, un usuario puede mover la posición del carro móvil 93 con respecto a una escala graduada 20 provista en el mango 92. Este mecanismo de posicionamiento 8 proporciona efectivamente al mecanismo de disparo 91 un ajuste de profundidad variable para modificar la distancia a la que la punta de la aguja y el puerto lateral se extienden desde la cara más distal del mecanismo de disparo 91 (y la cánula coaxial 2) cuando este se dispara. Como se muestra en la Figura 27B, para acoplar el mecanismo de disparo 91, la aguja de administración 4 se retrae tirando del conector *Luer Lock* 12 que está unido a la aguja de administración 4. Cuando la aguja de administración 4 está en la posición completamente retraída y el resorte 97 está completamente comprimido, un enganche de cierre orientado hacia afuera 17D en el buje móvil 17 se acopla con un enganche de cierre orientado hacia adentro 92D en el mango 92 e impide el movimiento hacia adelante de la aguja de administración 4. En esta configuración, la aguja está cebada. La Figura 27B también muestra la aguja de administración 4 avanzada a través de una cánula coaxial 2, de manera que la cara más distal del mecanismo de disparo 91 linda con la cara más proximal del conector *Luer Lock* 2B de la cánula coaxial. En esta configuración, la punta de la aguja 5 de la aguja de administración debe estar justo en la punta más distal de la cánula coaxial 2 o en una ubicación proximal con respecto a la punta más distal de la cánula coaxial 2. Para disparar la aguja hacia adelante, se proporciona un botón 98 que, cuando se pulsa, desengancha los cierres de enganche (92D y 17D) del buje móvil 17 del mango 92.

De conformidad con los resultados presentados en las Figuras 18A-18E y en las Figuras 24A-24C, la profundidad ideal de administración del hidrogel sería aproximadamente 1 mm por debajo de la superficie del pulmón. Sin embargo, por varias razones puede resultar difícil alcanzar esta profundidad utilizando el dispositivo de administración descrito en el presente. La Figura 9 muestra una TC de una medición de la distancia P, que es la distancia desde la punta más distal de la cánula coaxial hasta la cavidad pleural E. Los errores en la medición de P pueden deberse a un efecto de sombra en la punta distal de la cánula coaxial. Los errores también pueden deberse a que el escáner de TC no escanea en dirección perpendicular al eje de la cánula coaxial y escanea en un ángulo  $\Theta$ . En este caso, el valor subestimaré P. Por estos motivos, se prefiere una profundidad objetivo superior a 1 mm. Se considera que una profundidad objetivo de 0,1-6 mm, preferentemente de 1-4 mm, es una profundidad de inyección objetivo apropiada.

#### EJEMPLOS

Ejemplo 1: Se creó un hidrogel viscoelástico bifásico que comprendía ácido hialurónico y gelatina reticulada utilizando el siguiente método. Se disolvió completamente gelatina derivada de porcino tipo A (300 Bloom) en agua al 7% de p/v a 40 °C y se dejó reposar a 4 °C durante una noche. Posteriormente, el gel resultante se liofilizó mediante su

congelación a -40 °C y secado a 25 °C en un vacío constante de 0,1 mbar. Después, las construcciones secas se calentaron en condiciones de vacío (0,001 mbar) durante 24 horas a 140 °C para inducir la reticulación. A continuación, la esponja se cortó en cubitos irregulares antes de molerla para formar un polvo fino usando un molino criogénico (Modelo: 75 de Spex SamplePrep, LLC.). Este polvo se tamizó usando un tamiz de 125 µm y los polvos resultantes tenían una distribución de tamaño de partículas de polvo de  $D_{x10} = 7,4 \mu\text{m}$ ,  $D_{x50} = 32,8 \mu\text{m}$ ,  $D_{x90} = 95 \mu\text{m}$  medidas usando un analizador de tamaño de partículas por difracción láser Mastersizer 3000 (Malvern Panalytical Ltd). Se mezcló el polvo de gelatina reticulada mediante un tratamiento deshidrotérmico con polvo de hialuronato de sodio (peso molecular: 1,8-2 MDa) y la mezcla de polvo se hidrató con solución salina tamponada con fosfato con la siguiente concentración: gelatina: 130 mg/ml; hialuronato de sodio: 35 mg/ml. Se cargó el hidrogel resultante en una jeringa. Se utilizó el hidrogel para prevenir un neumotórax durante un procedimiento de biopsia con aguja transtorácica guiada por TC, como se describe en las Figuras 8A-8F. Este procedimiento se realizó en un modelo porcino. El hidrogel formó un tapón de sellado anular alrededor de la aguja durante el procedimiento de biopsia y, después de retirar las agujas, el hidrogel se autorregeneró para prevenir el neumotórax. El hidrogel persistió en el sitio durante al menos 1 semana, como lo demostró un seguimiento mediante TC.

Ejemplo 2: Se creó un hidrogel viscoelástico bifásico que comprendía ácido hialurónico y gelatina reticulada utilizando el siguiente método. Se molió un polvo de gelatina derivada de porcino tipo A (300 Bloom) hasta obtener un polvo fino usando un molino criogénico (Modelo: 75 de Spex SamplePrep, LLC.). El polvo se tamizó usando un tamiz de 125 µm y los polvos resultantes tenían una distribución de tamaño de partículas de polvo de  $D_{x10} = 5,4 \mu\text{m}$ ,  $D_{x50} = 35,5 \mu\text{m}$ ,  $D_{x90} = 90 \mu\text{m}$  medidas usando un analizador de tamaño de partículas por difracción láser Mastersizer 3000 (Malvern Panalytical Ltd). El polvo fino resultante se trató térmicamente en condiciones de vacío (0,001 mbar) durante 24 horas a 160 °C para inducir la reticulación. El polvo de gelatina reticulada mediante un tratamiento deshidrotérmico (DHT) se mezcló con polvo de hialuronato de sodio (peso molecular: 1,8-2 MDa) y la mezcla de polvo se hidrató con solución salina tamponada con fosfato en la siguiente concentración: gelatina: 100 mg/ml; hialuronato de sodio: 45 mg/ml. Se cargó el hidrogel resultante en una jeringa. Se utilizó el hidrogel para prevenir un neumotórax durante un procedimiento de biopsia con aguja transtorácica guiada por TC similar al descrito en las Figuras 8A-8F. Este procedimiento se realizó en un modelo porcino. El hidrogel formó un tapón de sellado anular alrededor de la aguja durante el procedimiento de biopsia y, después de retirar las agujas, el hidrogel se autorregeneró para prevenir el neumotórax.

Utilizando el método anterior, se evaluaron reológica y experimentalmente diversas concentraciones del gel bifásico. Se realizó la medición de la viscoelasticidad dinámica y la viscosidad dinámica de los hidrogeles utilizando un reómetro Modelo AR2000, fabricado por TA Instruments, en las siguientes condiciones.

Método de medición: método de prueba de oscilación, control de deformación.

Temperatura de medición: 25 °C.

Geometría: ángulo de placa cónica de 4°.

Geometría de medición: 4 cm.

Espacio de truncamiento: 112 µm.

Frecuencia: 1Hz.

Concentración de gelatina reticulada	Concentración de hialuronato de sodio	Módulo de almacenamiento a 1 Hz y 1% de deformación	Tan $\delta$ a 1 Hz y 1% de deformación	Viscosidad de cizallamiento cero	Viscosidad a 100 s <sup>-1</sup>
100 mg/ml	45 mg/ml	5.813 Pa	0,4	18.367 Pa·s	6,8 Pa·s
150 mg/ml	45 mg/ml	11.667 Pa	0,27	43.317 Pa·s	10,0 Pa·s
100 mg/ml	35 mg/ml	2.722 Pa	0,45	6.700 Pa·s	4,2 Pa·s
150 mg/ml	35 mg/ml	6.406 Pa	0,37	14.150 Pa·s	5,9 Pa·s

En una realización preferida, el hidrogel viscoelástico es capaz de prevenir el neumotórax durante procedimientos que requieren acceso transtorácico con aguja gracias a que se inyecta justo debajo de la pleura visceral del pulmón y a que posee las siguientes propiedades:

1. El hidrogel tiene una viscosidad suficientemente baja bajo la tensión de cizallamiento ejercida por la jeringa con el fin de permitir que el hidrogel se inyecte en el sitio objetivo a través de una aguja, catéter u otro dispositivo luminal.
2. Una vez que sale de la aguja, el hidrogel experimenta una rápida recuperación tixotrópica hasta alcanzar una rigidez suficiente para evitar la infiltración del tejido pulmonar.
3. Una vez que se ha extraído la aguja, un elemento de flujo viscoso permite que el gel fluya de regreso para formar una sola entidad. El gel fluye de regreso para llenar el vacío dejado por la aguja en el tejido pulmonar y en la pleura visceral. Puede lograr este objetivo al tener una naturaleza lo suficientemente fluida que

depende preferentemente de tener una  $\tan \delta$  elevada.

4. El gel tiene suficiente rigidez y módulo de almacenamiento ( $G'$ ) para no ser expulsado prematuramente del pulmón y permanecer en el sitio de administración hasta que se haya producido la curación.

5

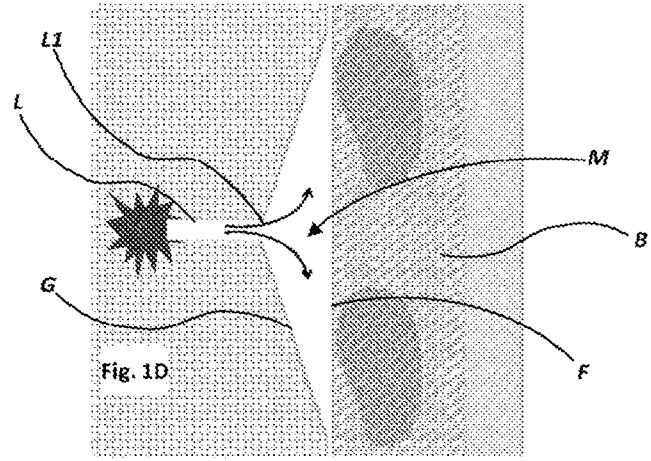
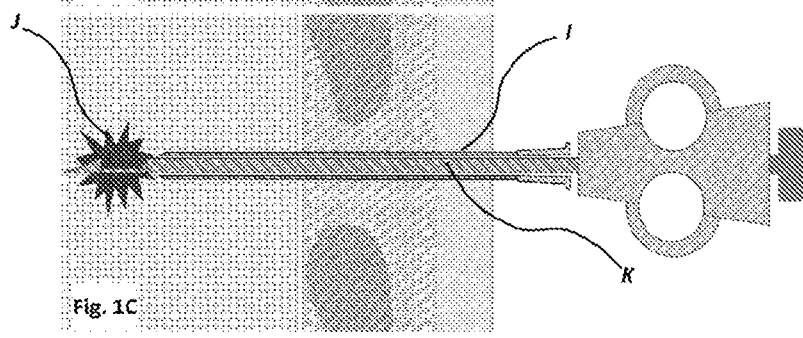
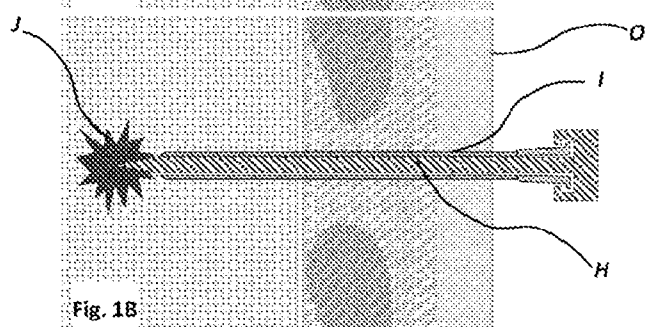
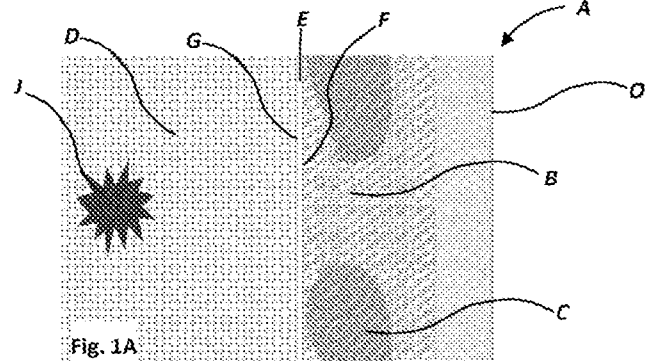
Equivalentes

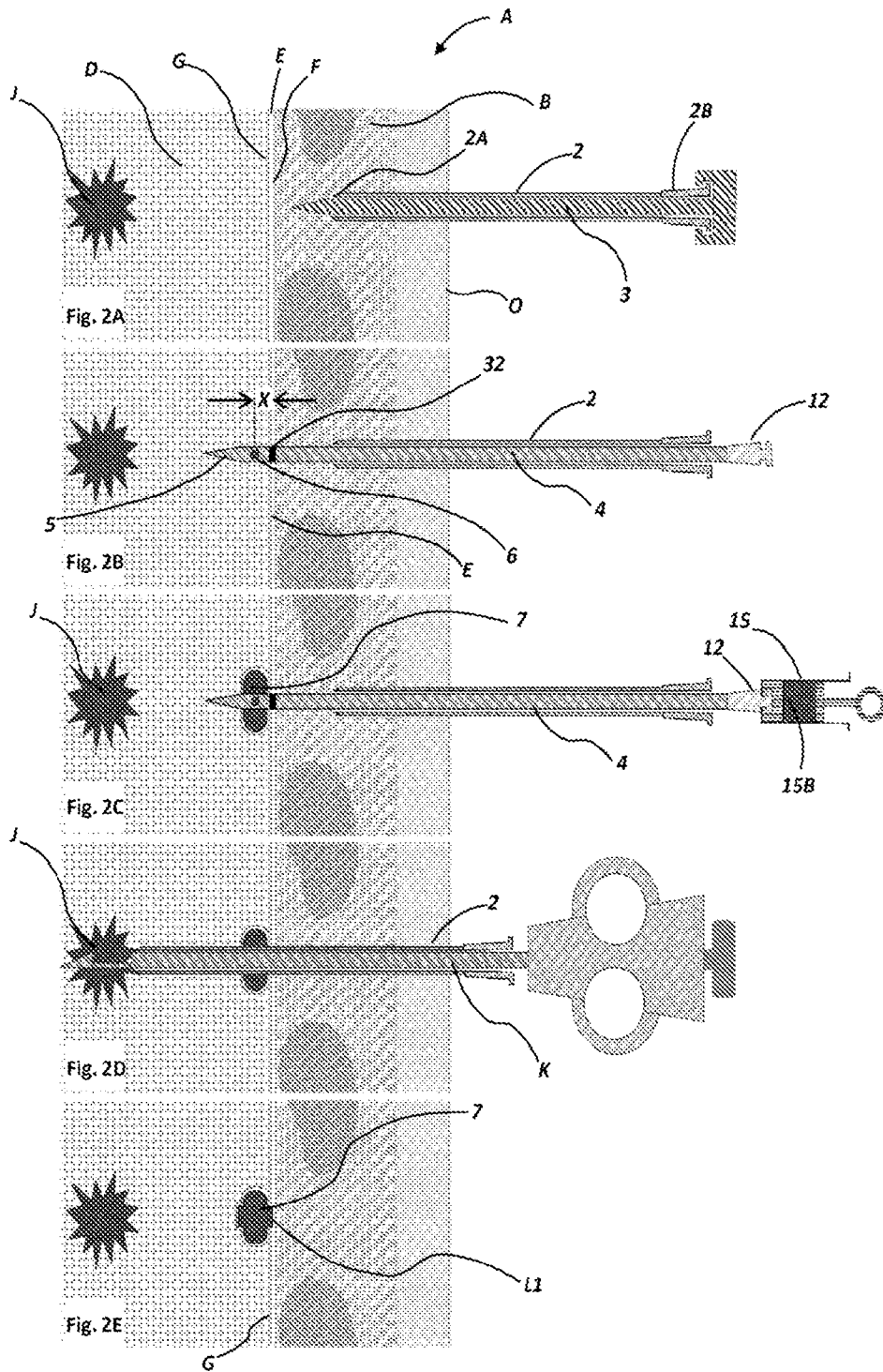
La descripción anterior detalla realizaciones actualmente preferidas de la presente invención.

- 10 Se prevé que a los expertos en la técnica se les ocurran numerosas modificaciones y variaciones en la práctica de las descripciones al considerar dichas descripciones. Se pretende que esas modificaciones y variaciones, en la medida en que se encuentren dentro del ámbito de las reivindicaciones, se consideren contenidas dentro de las reivindicaciones que se adjuntan al presente.

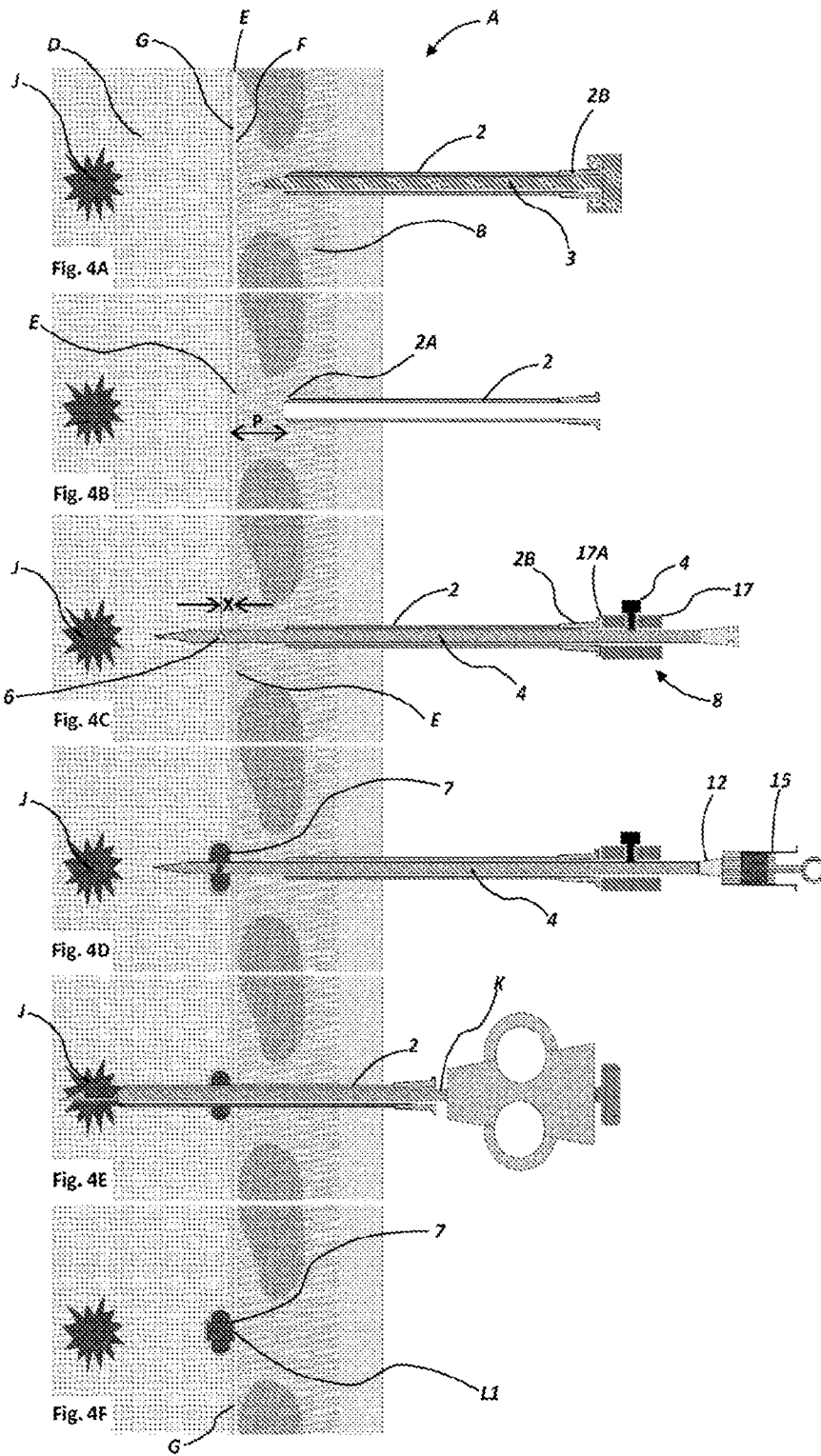
REIVINDICACIONES

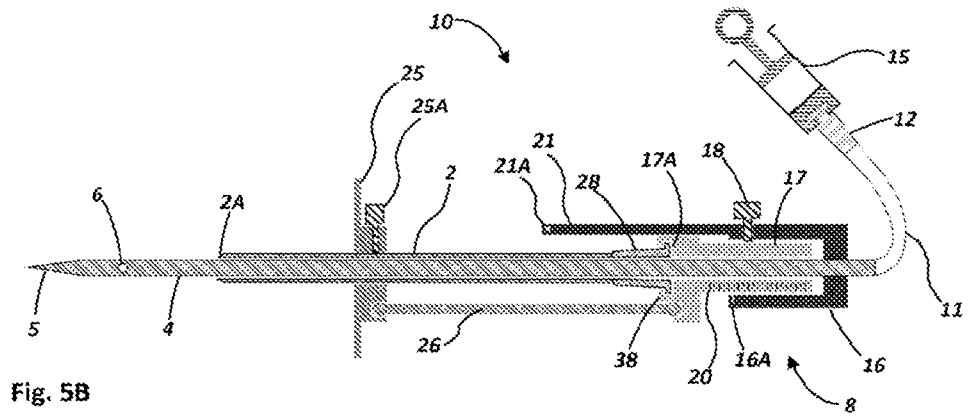
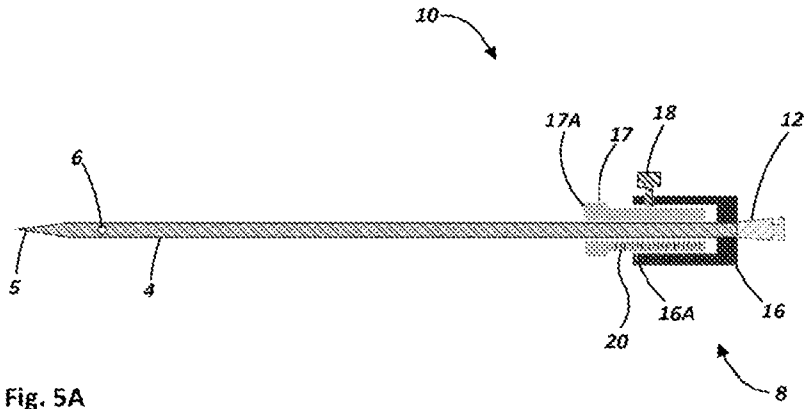
1. Un sistema para sellar un canal en tejido pulmonar creado durante un procedimiento percutáneo mínimamente invasivo que comprende:
  - 5 un dispositivo médico que comprende una aguja de administración de hidrogel (4) con una salida de hidrogel (6),
  - y una cánula coaxial (2) que tiene un lumen interior configurado para recibir la aguja de administración de hidrogel (4), y
  - 10 un hidrogel inyectable,
  - que se caracteriza porque el hidrogel inyectable es un hidrogel viscoelástico con adelgazamiento por cizallamiento configurado para exhibir suficiente rigidez después de la administración con la aguja para evitar la infiltración del tejido pulmonar y apartar el tejido pulmonar de la aguja de administración, en el que el hidrogel viscoelástico con adelgazamiento por cizallamiento exhibe un módulo de almacenamiento  $G'$  de al menos 400 Pa en viscoelasticidad dinámica medida con un reómetro a 1 Hz y una tasa de deformación del 1% a 25 °C.
2. Un sistema de conformidad con la reivindicación 1, en el que el hidrogel viscoelástico con adelgazamiento por cizallamiento exhibe una  $\tan \delta$  de cizallamiento de 0,01 a 0,8 en viscoelasticidad dinámica medida con un reómetro a 1 Hz y una tasa de deformación del 1% a 25 °C.
3. Un sistema de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en el que el hidrogel viscoelástico con adelgazamiento por cizallamiento inyectable exhibe un módulo de compresión superior al del tejido pulmonar.
4. Un sistema de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en el que el hidrogel viscoelástico con adelgazamiento por cizallamiento está configurado para exhibir un tiempo de residencia *in vivo* de al menos 1 semana.
5. Un sistema de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en el que la salida de hidrogel (6) está dispuesta en un lateral de la aguja de administración de hidrogel (4) en una ubicación proximal a la punta (5).
6. Un sistema de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en el que el hidrogel viscoelástico comprende una fase continua que comprende un polímero de fase continua y una fase dispersa que comprende partículas de polímero insolubles de tamaño micrométrico.
7. Un sistema de conformidad con la reivindicación 6, en el que las partículas de polímero insolubles de tamaño micrométrico tienen una dimensión promedio de menos de 100 micrómetros.
8. Un sistema de conformidad con la reivindicación 6 o 7, en el que el polímero de fase continua comprende ácido hialurónico o una sal del mismo.
9. Un sistema de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que las partículas de polímero insolubles de tamaño micrométrico están formadas de gelatina reticulada.
10. Un sistema de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el hidrogel viscoelástico comprende 2-20% de partículas de polímero insolubles de tamaño micrométrico p/v.
11. Un sistema de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el ácido hialurónico no está reticulado y las partículas de polímero insolubles de tamaño micrométrico están reticuladas mediante un tratamiento deshidrotérmico.
12. Un sistema de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en el que el sistema comprende además una jeringa (15) configurada para tener una conexión fluidica con la aguja de administración de hidrogel (4), y en el que se proporciona el hidrogel viscoelástico en la jeringa (15).
13. Un sistema de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en el que la aguja de administración de hidrogel (4) incluye un marcador radiopaco o radiolúcido (32).
14. Un sistema de conformidad con la reivindicación 13, en el que el marcador radiopaco o radiolúcido está dispuesto en una ubicación proximal a la salida de hidrogel (6).
15. Un sistema de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en el que una parte distal de la cánula coaxial (2) comprende una o más aberturas (2C) correspondientes a una o más aberturas (2C) en la pared lateral de la cánula coaxial.



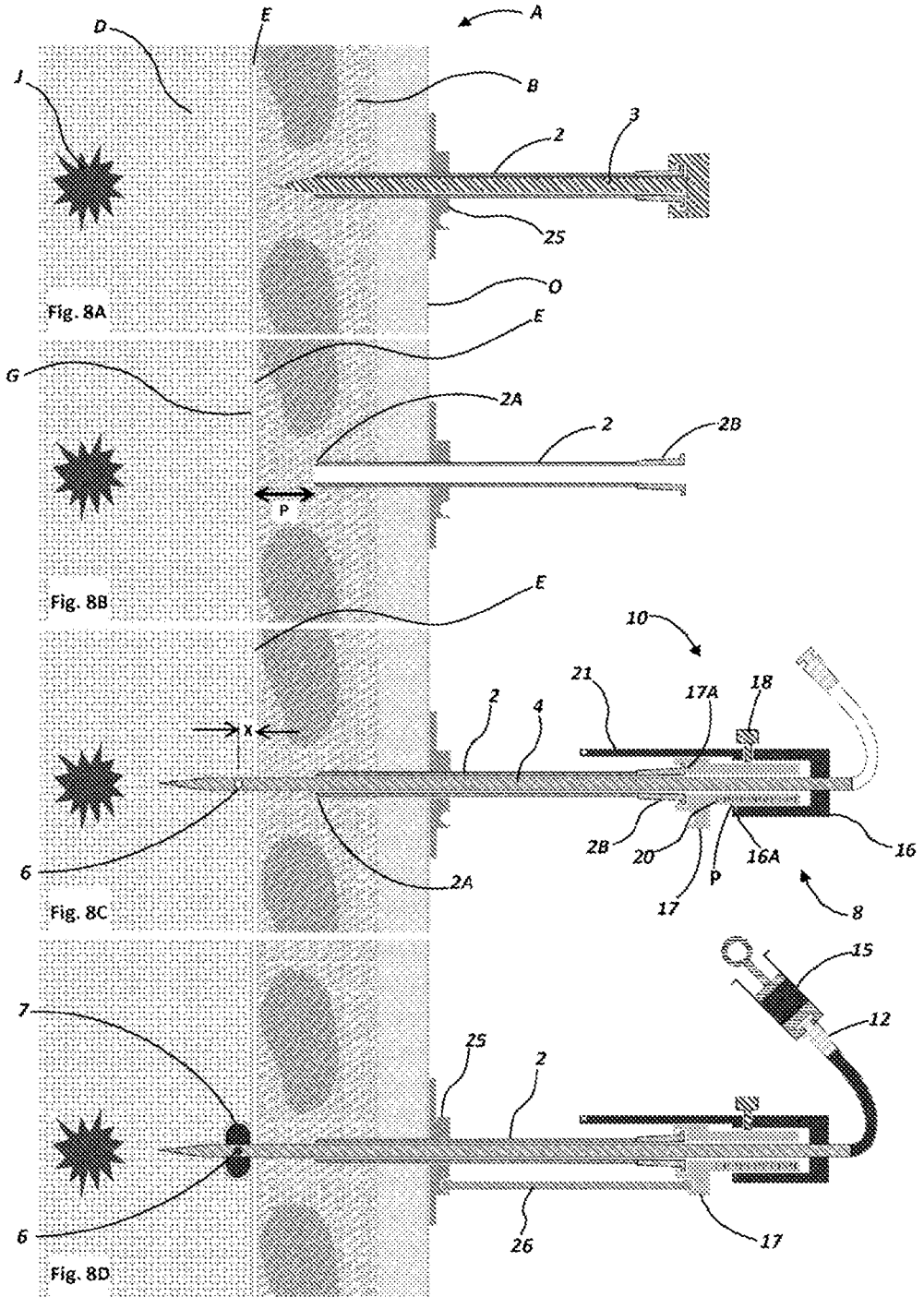


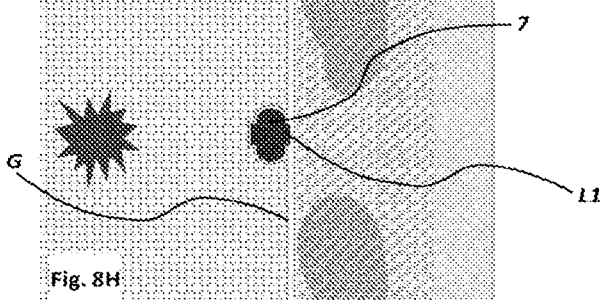
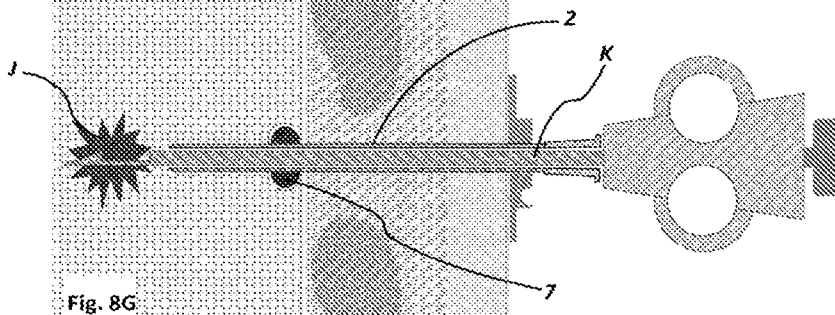
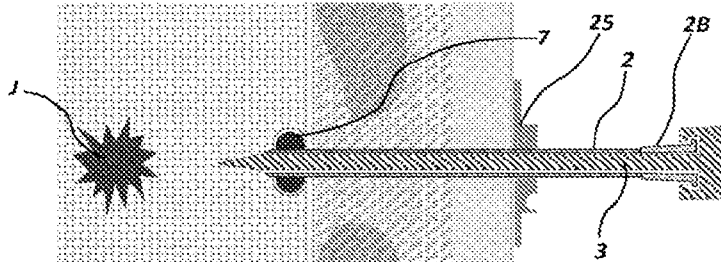
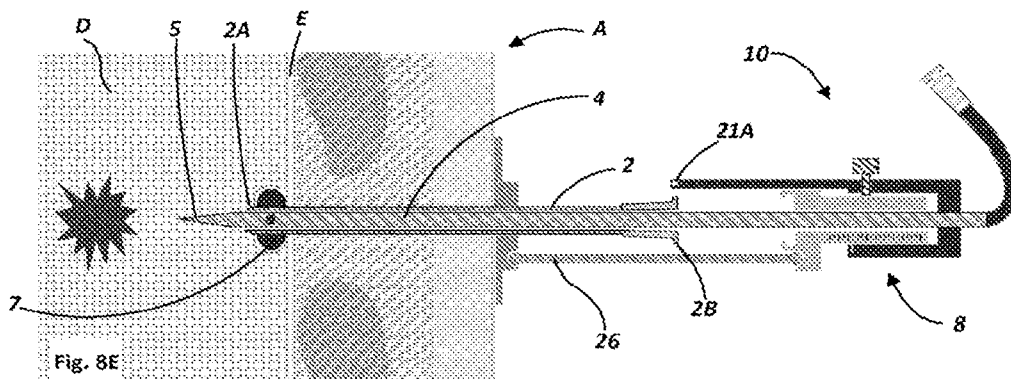












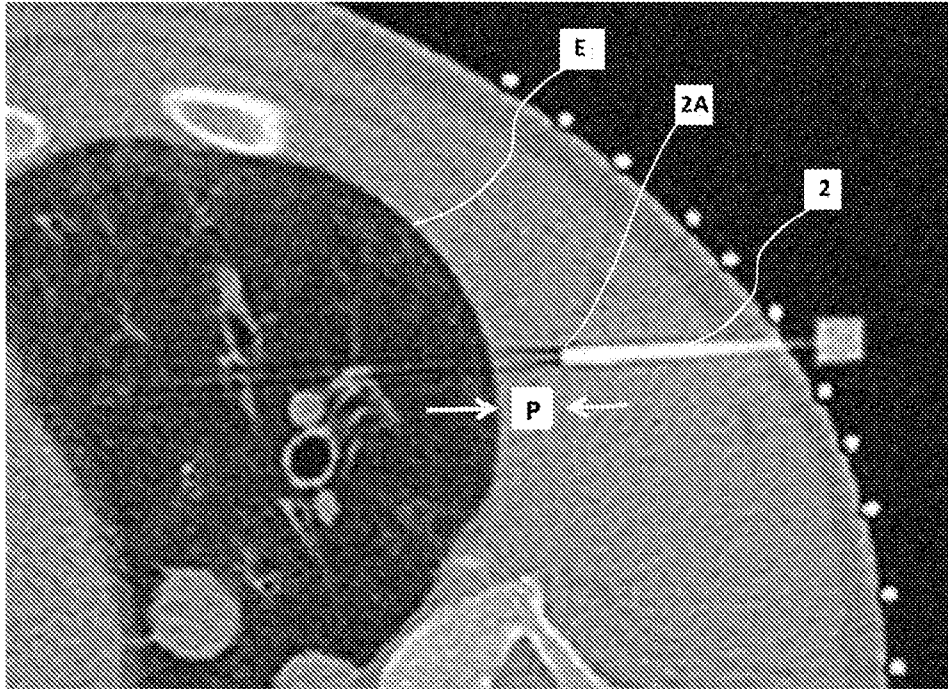


Fig. 9

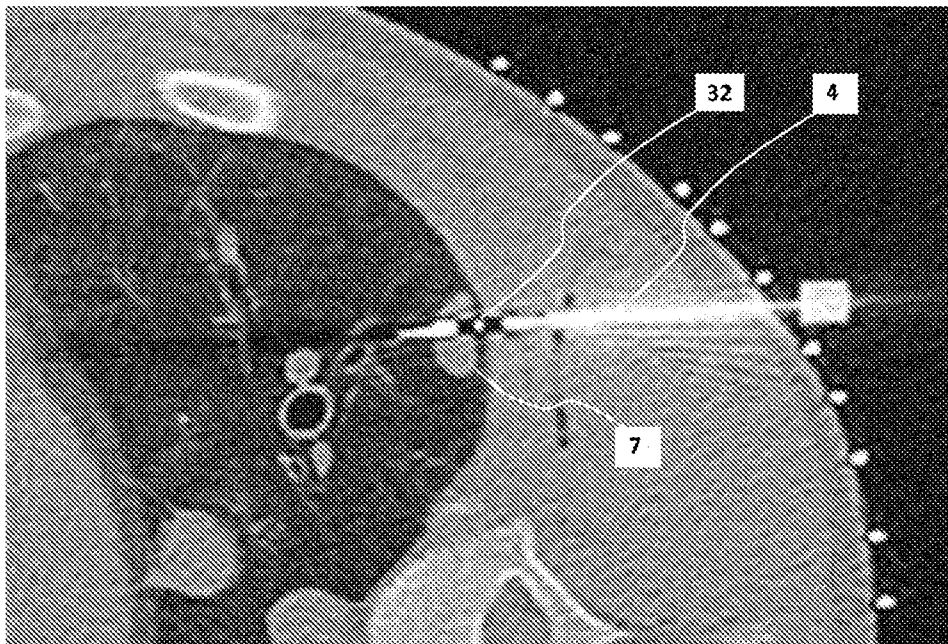
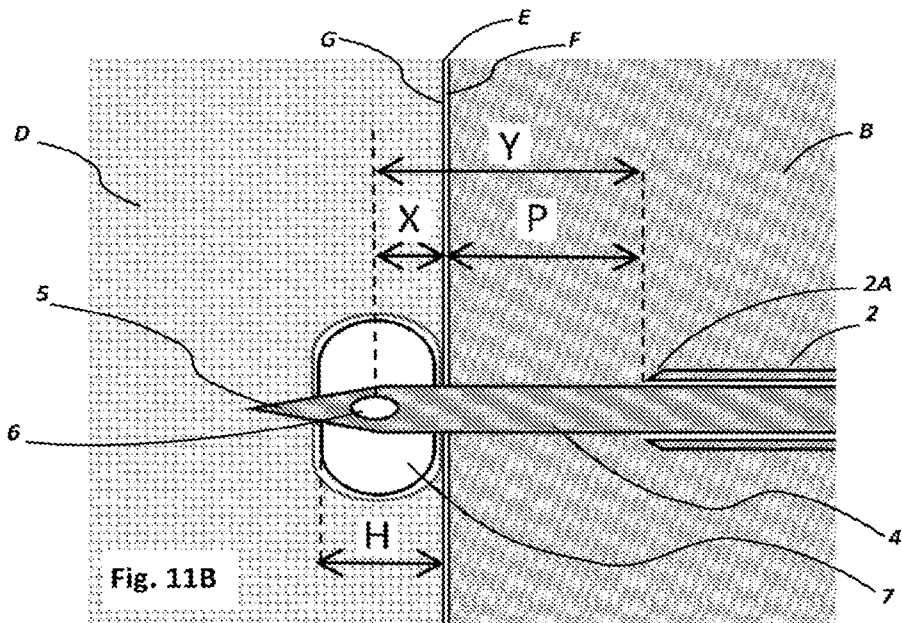
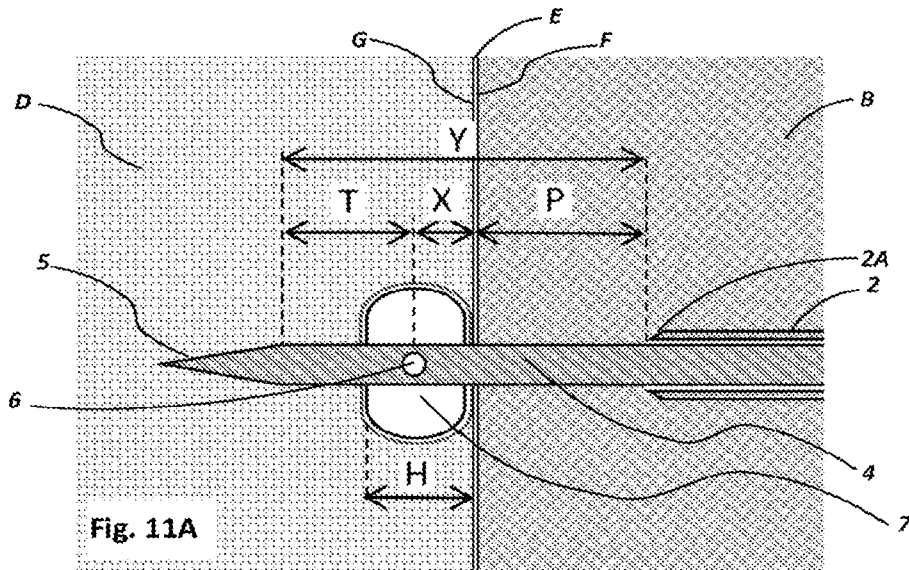
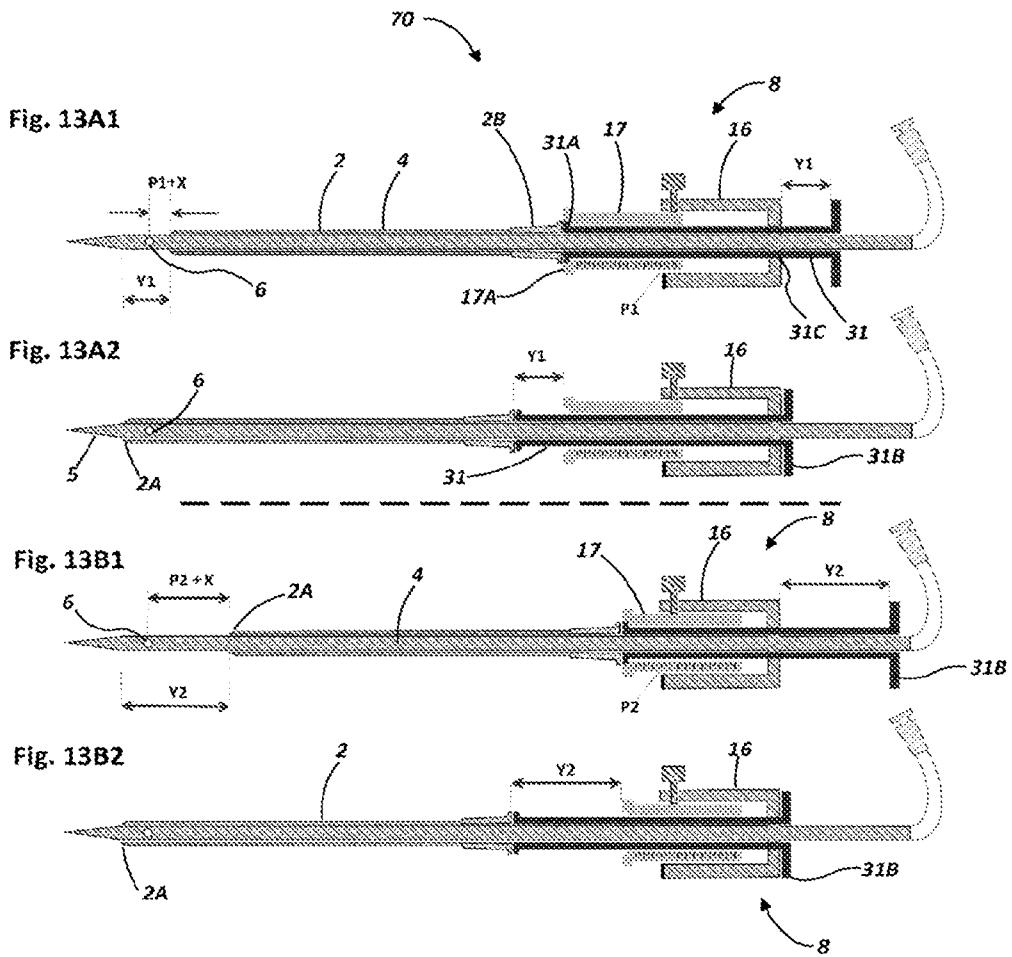
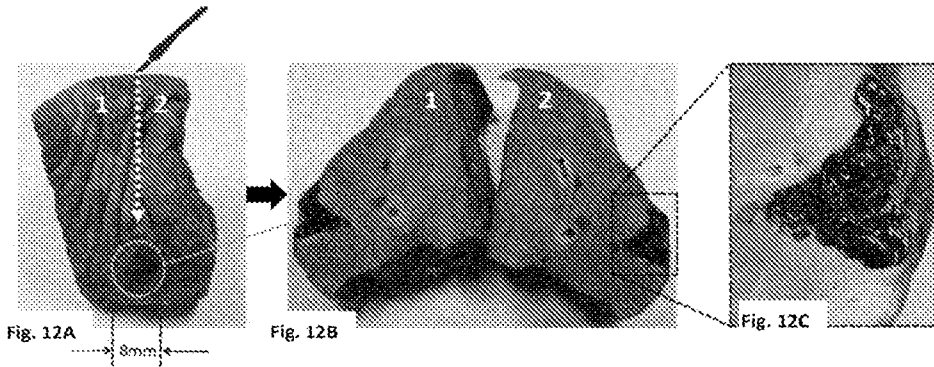
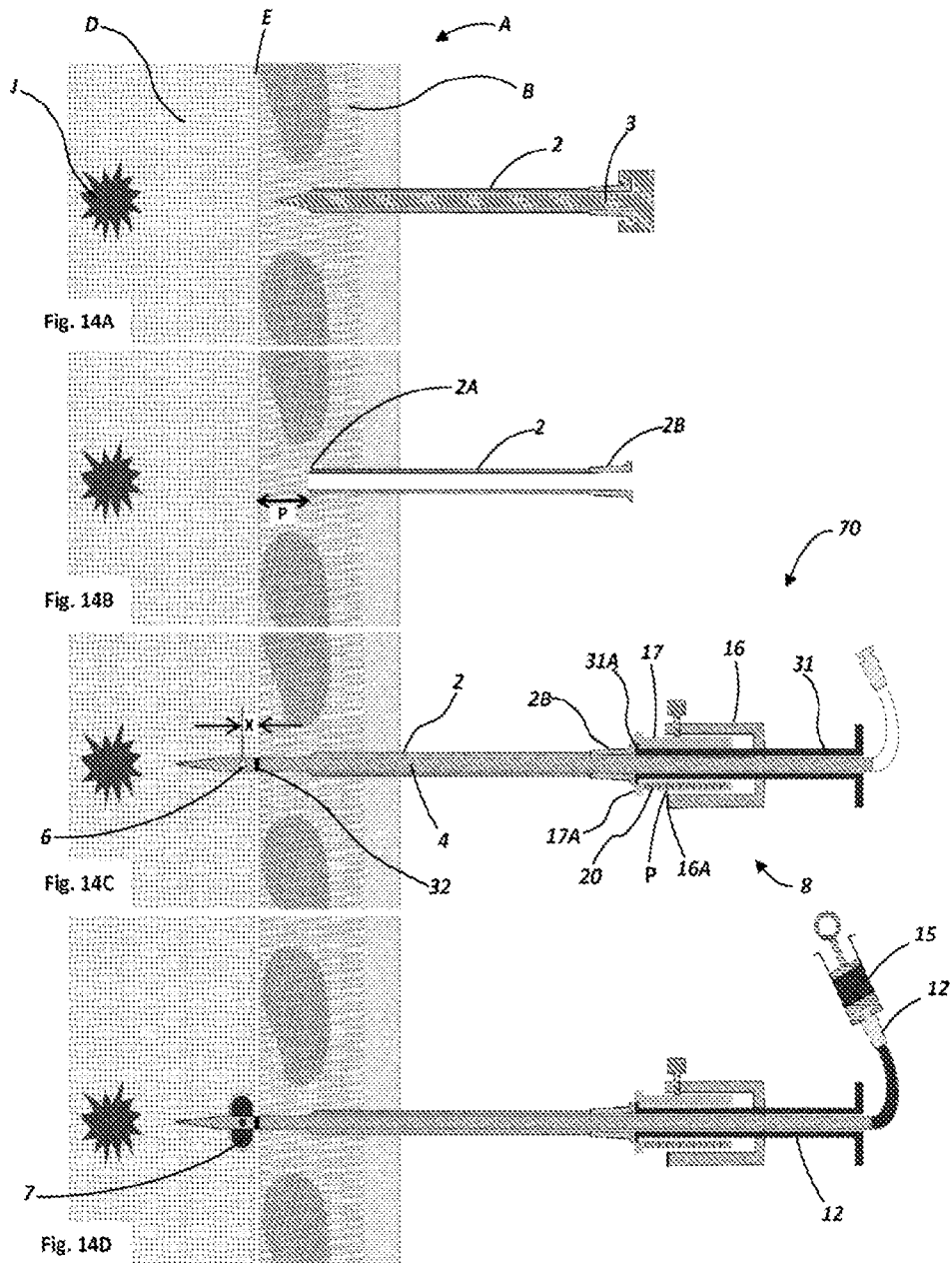


Fig. 10







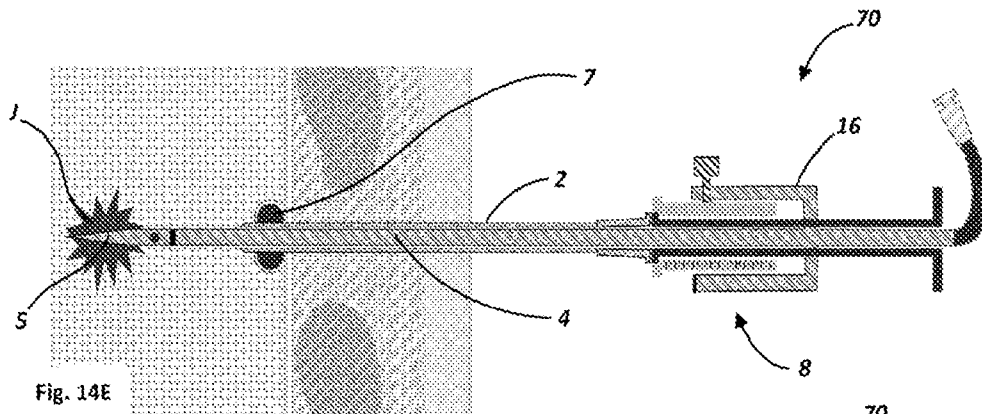


Fig. 14E

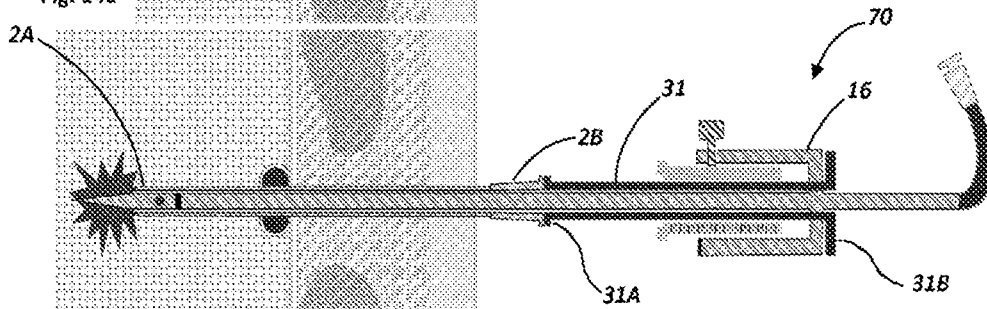


Fig. 14F

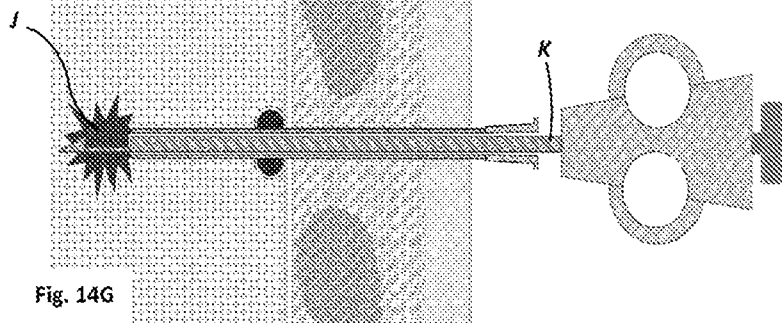


Fig. 14G

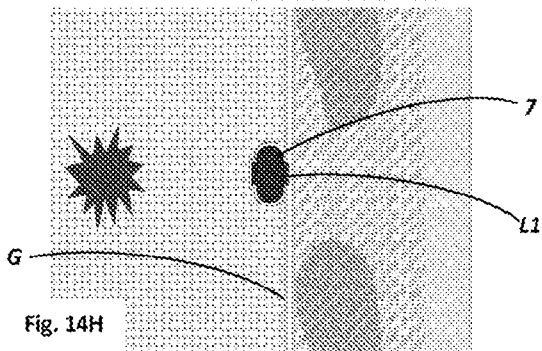
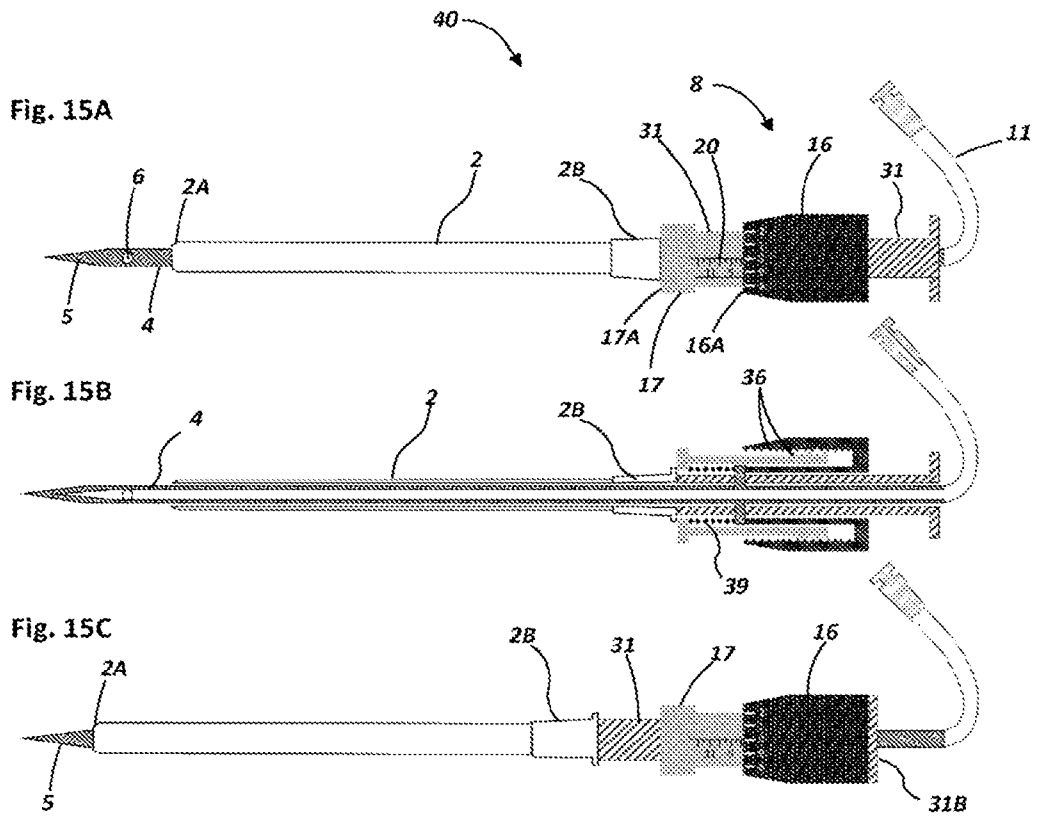


Fig. 14H



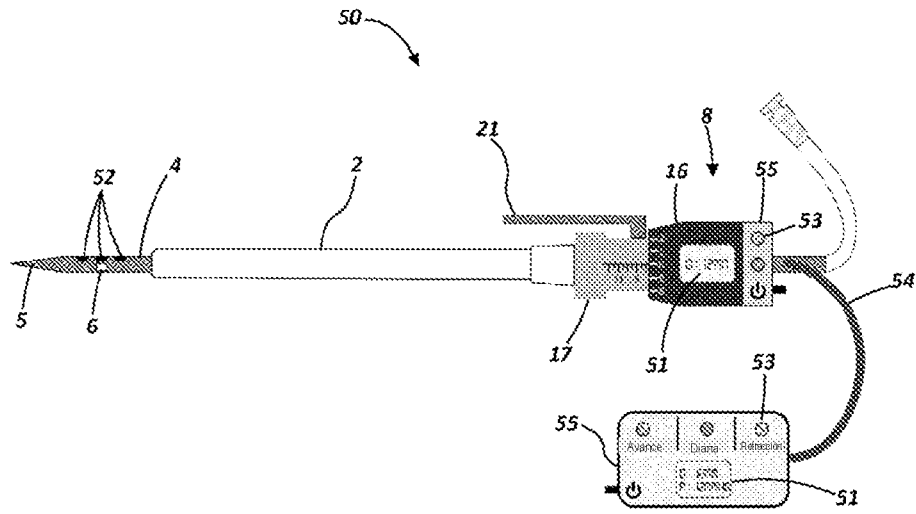


Fig. 16

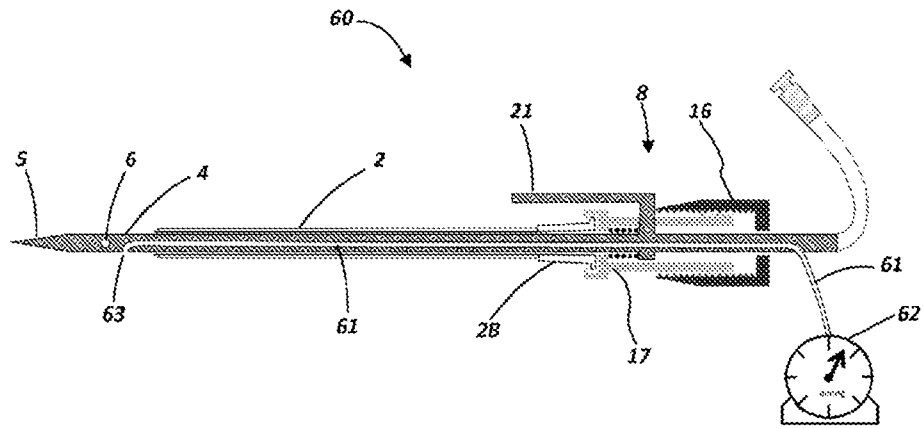


Fig. 17

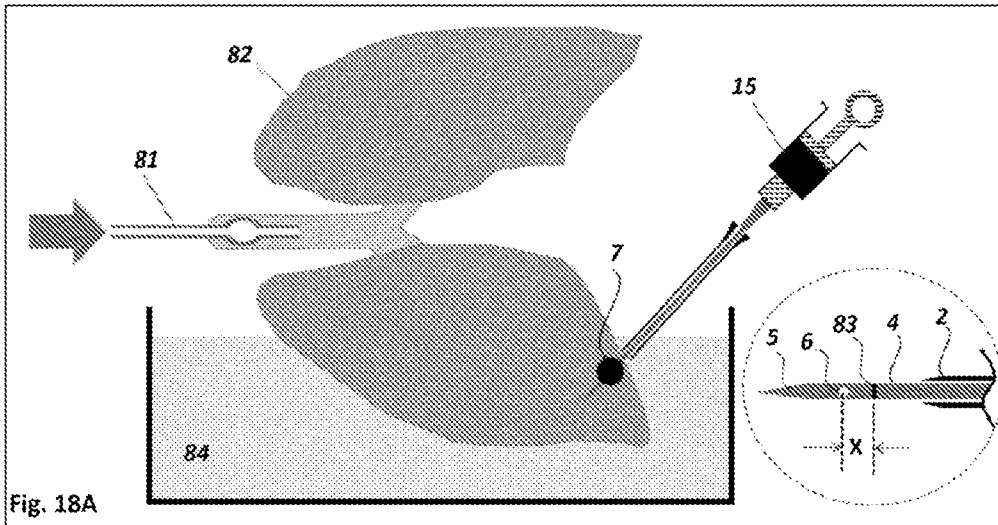


Fig. 18A

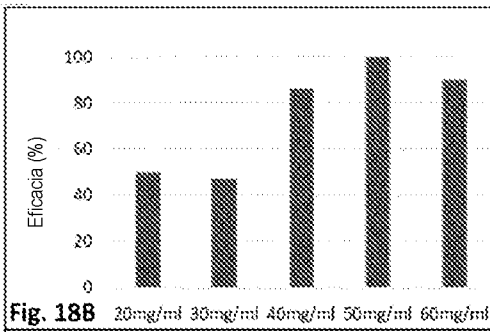


Fig. 18B

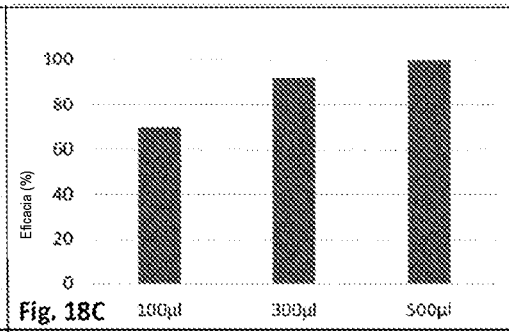


Fig. 18C

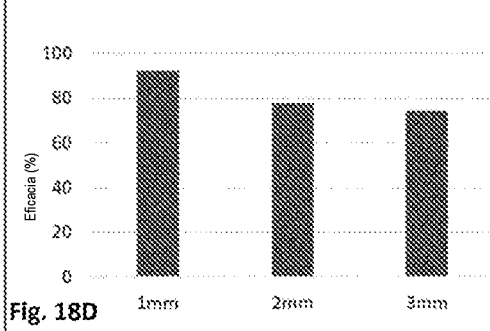


Fig. 18D

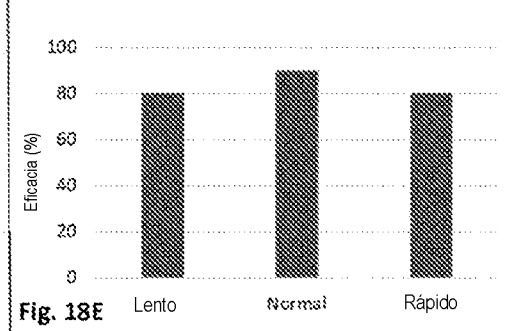


Fig. 18E

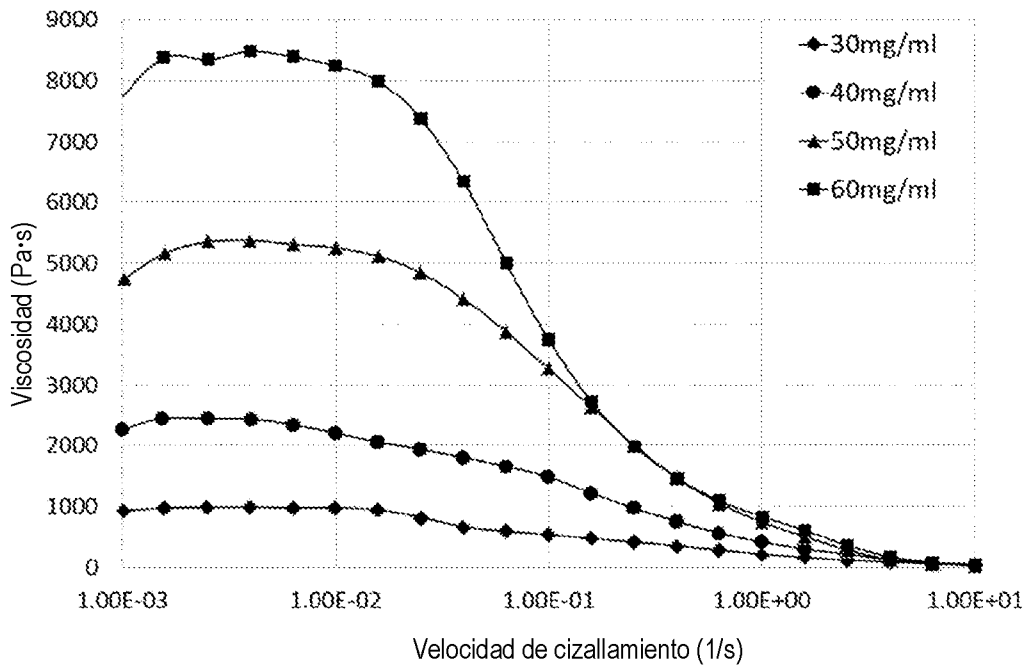


Fig. 19

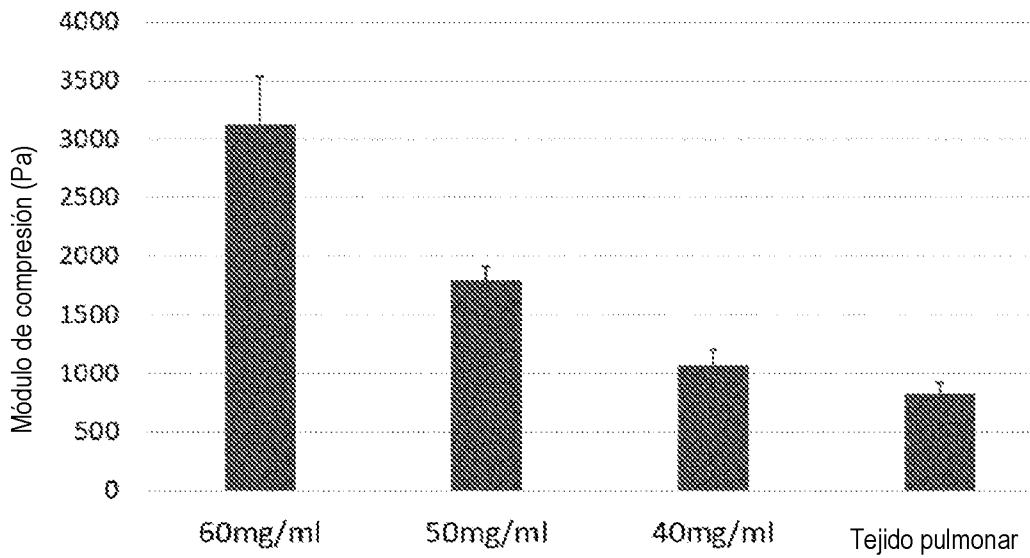
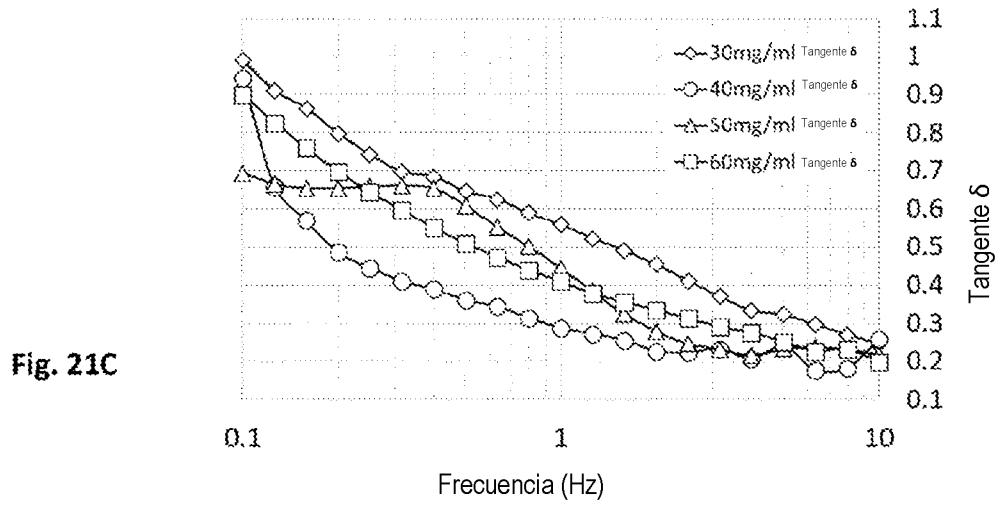
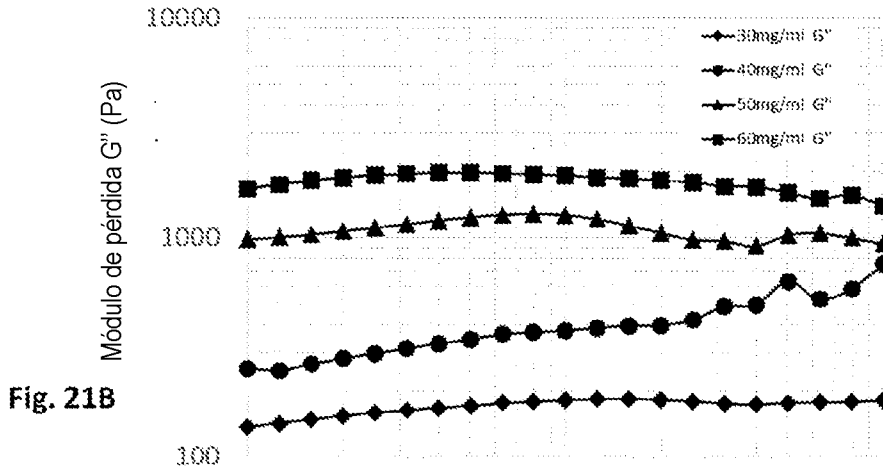
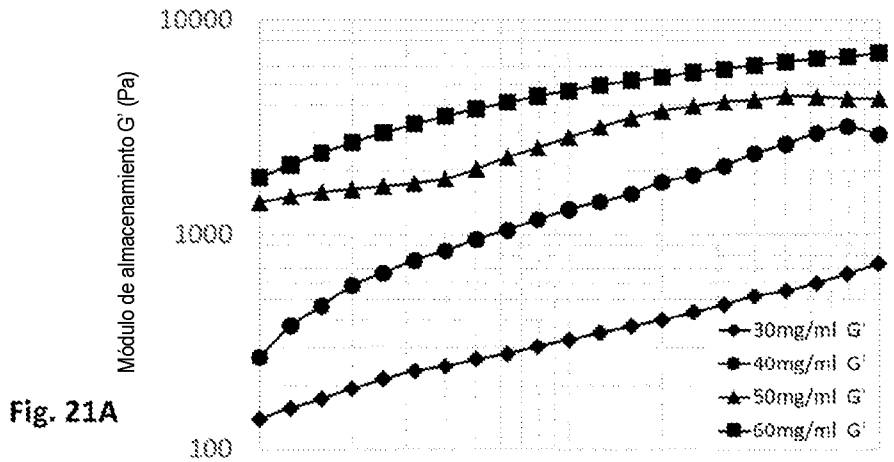


Fig. 20



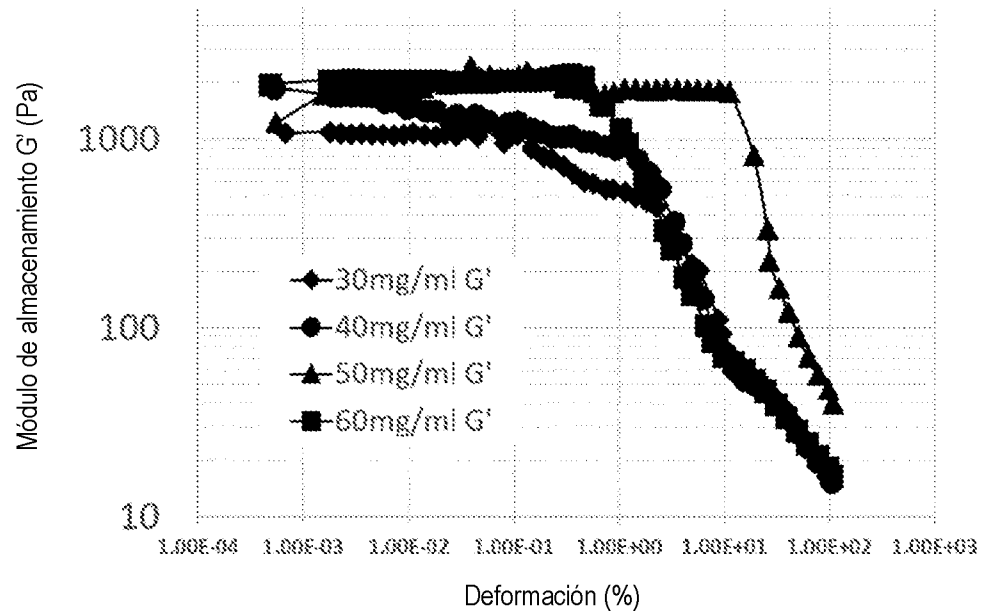


Fig. 22

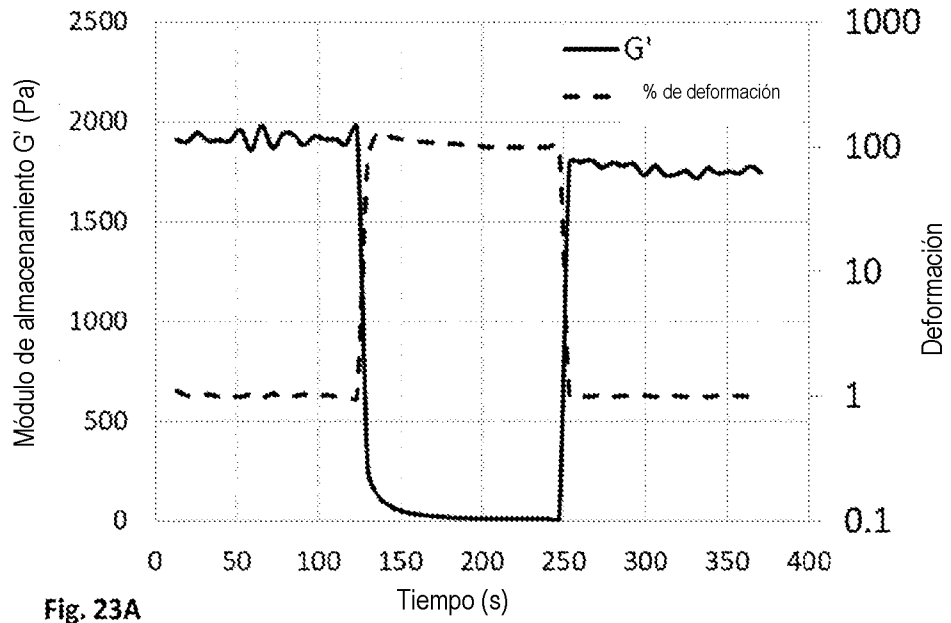


Fig. 23A

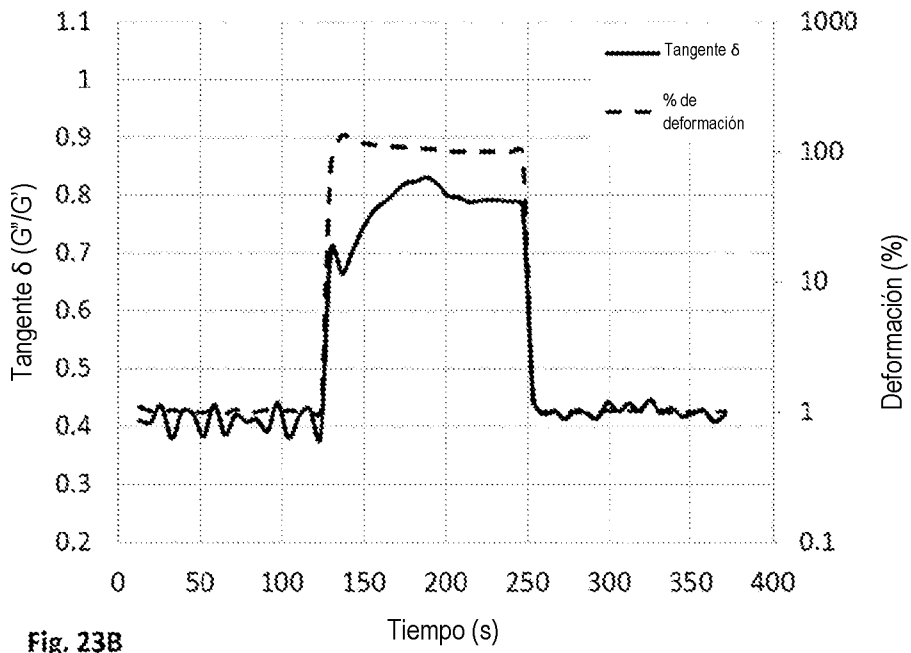


Fig. 23B

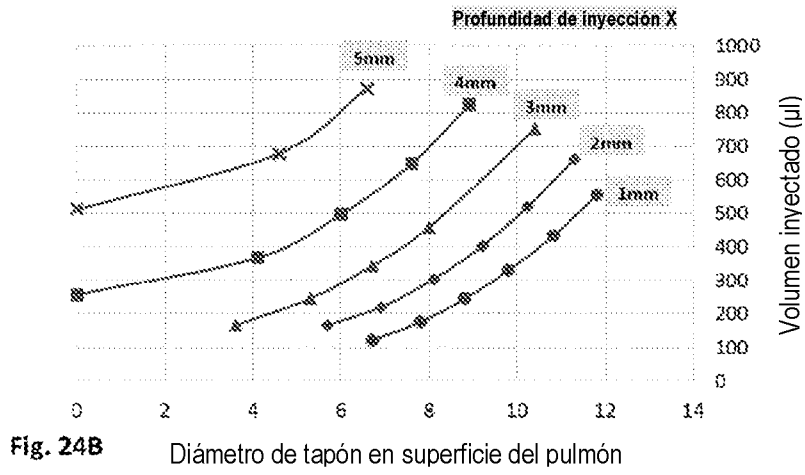
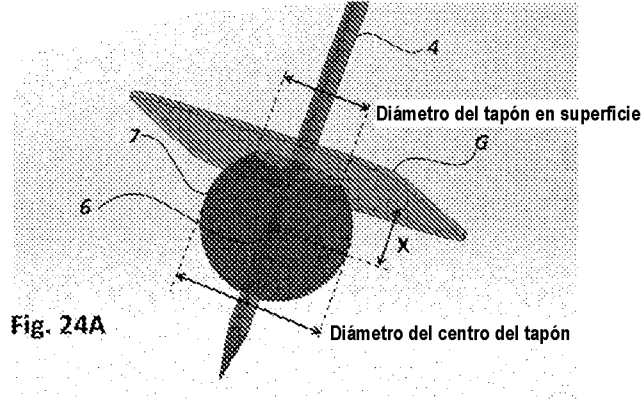


Fig. 24B Diámetro de tapón en superficie del pulmón

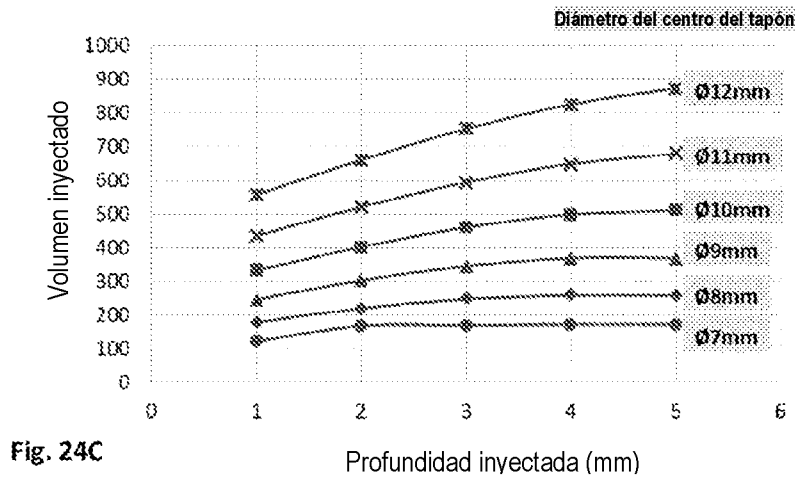
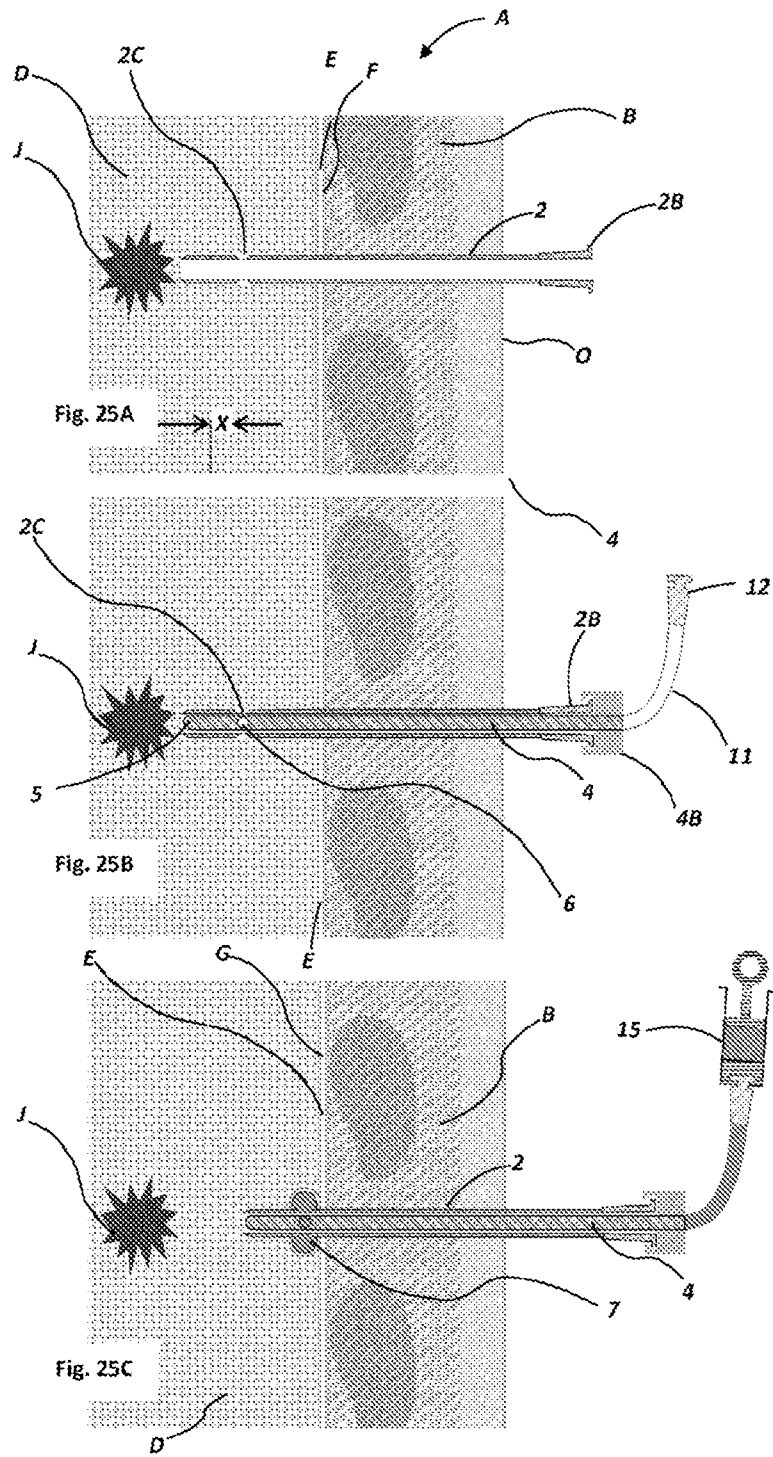


Fig. 24C Profundidad inyectada (mm)



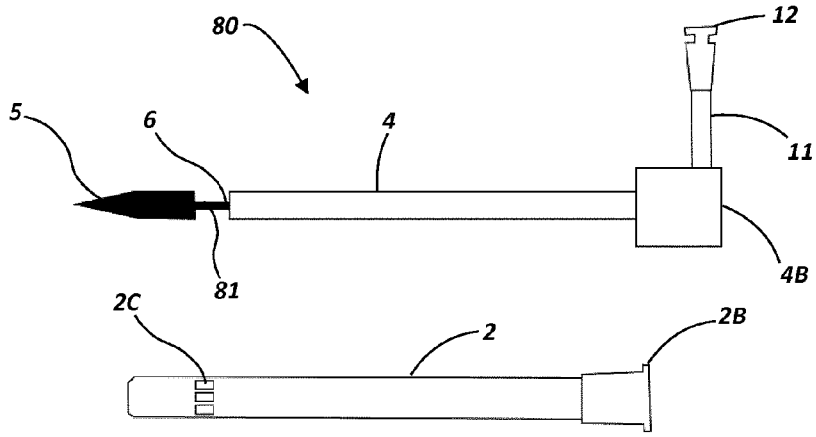


Fig. 26A

---

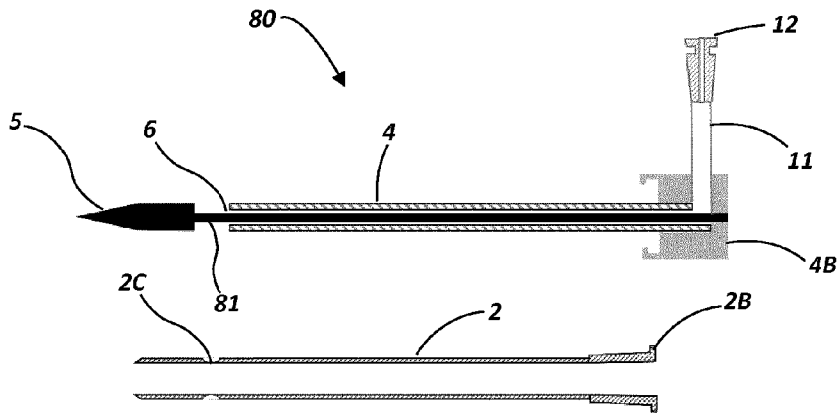


Fig. 26B

---

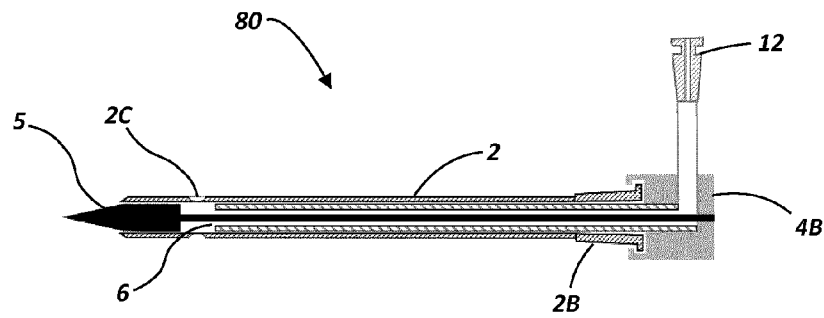


Fig. 26C

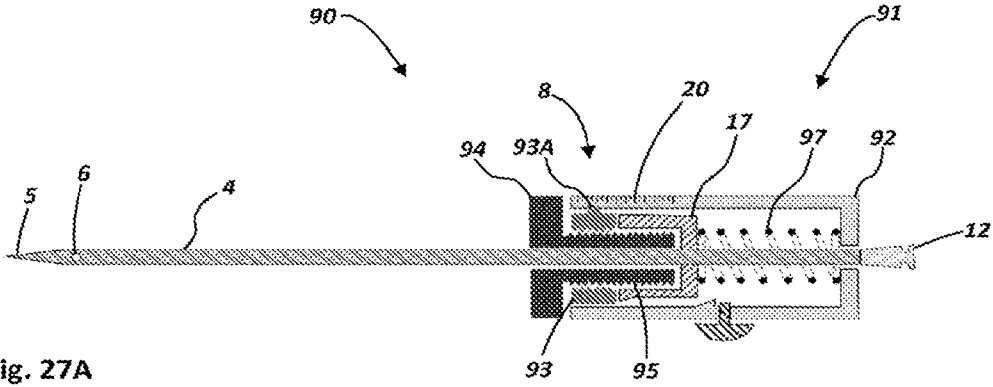


Fig. 27A

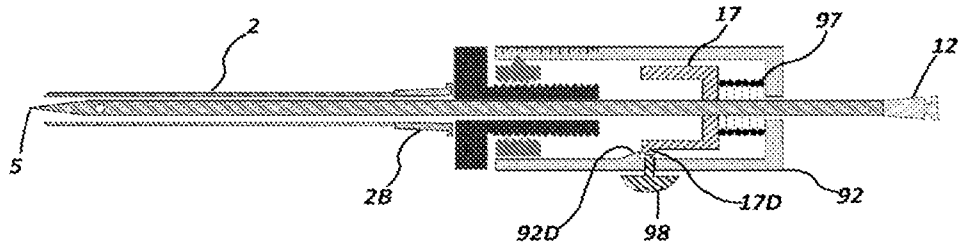


Fig. 27B