



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 648**

51 Int. Cl.:
A61L 31/18 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04718550 .9**
96 Fecha de presentación : **08.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1601392**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.12.2005**

54 Título: **Composiciones para uso en la embolización de vasos sanguíneos que comprenden altos niveles de agente de contraste.**

30 Prioridad: **07.03.2003 US 452555 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2009

73 Titular/es: **Micro Therapeutics, Inc.**
9775 Toledo Way
Irvine, California 92618, US

72 Inventor/es: **Bein, Richard, S.;**
Greff, Richard, J.;
Strauss, Brian M. y
Canfield, Brian

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 326 648 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones para usar en la embolización de vasos sanguíneos que comprenden altos niveles de agente de contraste.

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio según el § 119(e) del 35 USC de la solicitud provisional de EE.UU. n° de serie 60/452.555, presentada el 7 de marzo de 2003, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

Esta invención se refiere a nuevas composiciones adecuadas para el uso en la embolización de vasos sanguíneos. En particular, esta invención se refiere a composiciones embolizantes que comprenden un polímero biocompatible, un disolvente biocompatible y una alta concentración de agente de contraste.

Referencias

Las siguientes referencias se citan en esta solicitud como números en superíndice:

¹ **Greff**, y col., patente de EE.UU. n° 5.695.480, *Novel Embolizing Compositions*, expedida el 9 de diciembre de 1997.

² **Greff**, y col., patente de EE.UU. n° 5.667.767, *Compositions for Use in Embolizing Blood Vessels*, expedida el 16 de septiembre de 1997.

³ **Whalen**, y col., patente de EE.UU. n° 6.531.111 admitida, *Novel High Viscosity Embolizing Compositions*, expedida el 11 de marzo de 2003.

⁴ **Whalen**, y col., publicación de EE.UU. n° 2003-0223955, *Methods for Embolizing Sites With a High Viscosity Embolizing Composition*, publicada el 4 de diciembre de 2003.

Todas las referencias anteriores se incorporan en este documento como referencia en su totalidad en el mismo grado que si se indicase específicamente e individualmente que cada referencia individual se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

Estado de la técnica

La embolización de vasos sanguíneos se realiza por una diversidad de razones, incluyendo para el tratamiento de tumores, lesiones (tales como aneurismas), malformaciones arteriovenosas ("AVM"), fístula arteriovenosa ("AVF"), sangrado descontrolado y similares.

La embolización de vasos sanguíneos se realiza preferiblemente mediante técnicas de catéter que permiten la colocación selectiva del catéter en el sitio vascular que se va embolizar. Los recientes avances en la tecnología de catéter y en la angiografía permiten ahora la intervención endovascular, incluyendo el tratamiento de lo que de otro modo habrían sido lesiones inoperables. En concreto, el desarrollo de microcatéteres y alambres guía capaces de proporcionar acceso a vasos tan pequeños como de 1 mm de diámetro permite el tratamiento endovascular de muchas lesiones.

Los regímenes de tratamiento endovascular incluyen preferiblemente el uso de composiciones embolizantes que contienen un agente de contraste radiopaco insoluble en agua. El agente de contraste radiopaco permite que el médico que realiza el tratamiento visualice el suministro de la composición embólica en el sitio vascular mediante técnicas convencionales tales como fluoroscopia. El uso de un agente de contraste insoluble en agua también es beneficioso para procedimientos post-tratamiento. Por ejemplo, la presencia del agente de contraste permite al médico que realiza el tratamiento visualizar la masa embolizada durante la cirugía o el retratamiento y controlar la patología.

La visualización es particularmente necesaria cuando se realiza una embolización usando técnicas de entrega por catéter. La capacidad para visualizar la composición ayuda a asegurarse, no sólo de que la composición se está entregando en el sitio vascular deseado, sino también de que se está entregando en la cantidad correcta. La última ventaja es particularmente útil en el tratamiento de aneurismas, en los que se desea rellenar el saco aneurismático pero no el vaso sanguíneo contiguo. Por consiguiente, en dichos tratamientos, la cantidad de composición embólica entregada se selecciona para rellenar sustancialmente pero no desbordar el saco aneurismático. Si se entrega menos de esta cantidad de composición embólica en el saco aneurismático, se dejará al paciente con un aneurisma activo. En algunos casos,

esto puede ser más peligroso que el aneurisma sin tratar. Si la cantidad de composición embólica entregada es superior que la necesaria para rellenar el aneurisma, la composición se desbordará hacia el vaso sanguíneo contiguo. Entonces el exceso de composición puede embolizar el vaso sanguíneo contiguo. En el caso en el que el vaso sanguíneo afectado esté en o lleve a un órgano corporal crítico, tal como el cerebro, dará como resultado un daño permanente debido al cese en el flujo sanguíneo.

En el tratamiento de AVM, pueden usarse composiciones embólicas de baja viscosidad para facilitar la entrega profunda en el lecho vascular. El uso de dichas composiciones embólicas que contienen altas concentraciones de agentes de contraste insolubles en agua permite al médico adjunto visualizar más eficazmente y controlar la composición mientras penetra en el lecho vascular de la AVM tratada.

Las composiciones embólicas para la entrega por catéter comprenden preferiblemente un disolvente biocompatible, un polímero biocompatible y un agente de contraste insoluble en agua suspendido en el mismo. El disolvente biocompatible es miscible o soluble en la sangre u otro fluido corporal y también solubiliza el polímero biocompatible durante la entrega. El polímero biocompatible se selecciona para que sea soluble en el disolvente biocompatible pero insoluble en la sangre u otro fluido corporal. El agente de contraste insoluble en agua se suspende en la composición y, como anteriormente, permite al médico visualizar fluoroscópicamente la entrega por catéter de la composición. Tras el contacto con la sangre u otro fluido corporal, el disolvente biocompatible se disipa de la composición embólica, con lo que el polímero biocompatible precipita en presencia del agente de contraste insoluble en agua y emboliza el vaso sanguíneo.

Con el tiempo, la técnica se ha dado cuenta de las complicaciones de este procedimiento. Dichas complicaciones incluyen una visibilidad desigual de la composición embólica durante la entrega por catéter de la composición. La visibilidad desigual puede dar como resultado el subllenado o sobrellenado del sitio vascular a embolizar, produciendo de este modo un resultado no satisfactorio.

Hasta este momento, la técnica reconocía que el tamaño medio de partícula del agente de contraste insoluble en agua era crítico para proporcionar composiciones embólicas que puedan visualizarse de forma uniforme durante la entrega por catéter. En concreto, se descubrió que la visualización fluoroscópica de la composición embólica se aumentaba empleando un agente de contraste insoluble en agua con un tamaño medio de partícula de aproximadamente $10\ \mu\text{m}$ o menos¹. A pesar de los beneficios logrados mediante el uso de dichas composiciones, la visibilidad de la composición embólica bajo fluoroscopia continúa siendo una preocupación seria, particularmente en las situaciones quirúrgicas endovasculares que requieren el uso de menores cantidades de la composición.

Con respecto a lo anterior, la técnica ha descrito el uso de hasta el 40 por ciento en peso del agente de contraste en la composición embólica^{1,2}. Sin embargo, la simple adición de agente de contraste adicional en la composición embólica para aumentar la visibilidad fluoroscópica representa varias preocupaciones prácticas.

Una preocupación práctica es la de asegurar que la composición embólica es apropiada para la inyección por microcatéter, ya que las composiciones embólicas se entregan típicamente a través de microcatéteres. Por consiguiente, la cantidad de agente de contraste biocompatible insoluble en agua suspendido en la composición debe dar como resultado una composición con una fluidez adecuada por el microcatéter. Es decir, el agente de contraste no puede taponar el microcatéter o causar altas presiones de inyección.

Otra preocupación práctica es el nivel de precisión de embolización logrado con la composición embólica. El uso de mayores cantidades de agente de contraste biocompatible insoluble en agua debe dar como resultado un precipitado coherente formado *in vivo* que minimiza la fragmentación y la posible embolización de sitios vasculares no deseados. Se piensa que el precipitado cohesivo formado es una matriz de agente de contraste insoluble en agua encapsulado dentro del polímero biocompatible insoluble en agua. Por consiguiente, mayores cantidades de agente de contraste insoluble en agua pueden no dar como resultado un precipitado cohesivo, particularmente a bajas concentraciones de polímero, como se encuentra en composiciones embólicas que tienen bajas viscosidades, es decir, menores de aproximadamente 100 cSt a 40°C.

Otra preocupación práctica más es que las composiciones embólicas se entregan por vía parenteral incluyendo la entrega intravascular. Debido a la naturaleza parenteral de la entrega, los mecanismos de filtrado del paciente, utilizados con la entrega enteral, no están disponibles. Así, las composiciones embólicas como se inyectan no deben representar un peligro para el paciente. El uso de mayores cantidades de agente de contraste biocompatible insoluble en agua debe dar como resultado una composición cuya población de partículas grandes sea lo bastante pequeña para no representar una amenaza para la salud.

En vista de lo anterior, serán particularmente beneficiosas composiciones embólicas capaces de penetrar en vasos pequeños y proporcionar una mayor visibilidad bajo fluoroscopia.

Sumario de la invención

Esta invención se refiere al nuevo e inesperado descubrimiento de que las composiciones embólicas fluidas con concentraciones mayores determinadas de agente de contraste biocompatible insoluble en agua suspendido en las mismas conservan la eficacia para el uso en procedimientos quirúrgicos endovasculares al tiempo que ofrecen seguridad,

ES 2 326 648 T3

mayor visualización fluoroscópica, con tal de que la composición emplee el 45-60 por ciento en peso de agente de contraste insoluble en agua y tenga una proporción de polímero biocompatible con respecto al agente de contraste biocompatible insoluble en agua de 0,055 o superior. Cuando se emplea así, se ha descubierto inesperadamente que se forma un precipitado cohesivo que inhibe el desprendimiento de partículas no deseado *in vivo*.

5 En una realización preferida, el precipitado resultante formado a partir de la composición embólica tiene un número liberable de partículas de agente de contraste biocompatible insoluble en agua iguales a o mayores de 10 micrómetros de 25 partículas o menos por mililitro de solución usada para evaluar el número de dichas partículas.

10 En otra realización preferida, el precipitado resultante formado a partir de la composición embólica tiene un número liberable de partículas de agente de contraste biocompatible insoluble en agua iguales a o mayores de 25 micrómetros de 3 partículas o menos por mililitro de solución usada para evaluar el número de dichas partículas.

15 Sin limitarse a teoría alguna, se piensa que la concentración máxima del agente de contraste biocompatible insoluble en agua asegura la fluidez de la composición embólica a través del microcatéter al tiempo que no inhibe la inyección ni tampona el microcatéter. Además, la proporción de polímero biocompatible con respecto al agente de contraste insoluble en agua asegura que se forme un precipitado cohesivo *in vivo*. Esta última propiedad es particularmente importante en composiciones embólicas de baja viscosidad que emplean cantidades reducidas de polímero biocompatible y cantidades aumentadas de agente de contraste biocompatible insoluble en agua.

20 Por consiguiente, en uno de sus aspectos de composición, esta invención se refiere a una composición que comprende:

25 a) un polímero biocompatible;

b) un disolvente biocompatible; y

c) de más del 5 al 60 por ciento en peso de un agente de contraste biocompatible insoluble en agua;

30 en la que la proporción de polímero biocompatible con respecto al agente de contraste biocompatible insoluble en agua es de 0,055 o superior; y

en la que adicionalmente el porcentaje en peso de cada componente se basa en el peso total de la composición.

35 Preferiblemente, el agente de contraste biocompatible insoluble en agua se emplea a una concentración de más del 45 al 55 por ciento en peso y, aún más preferiblemente, de más del 45 al 50 por ciento en peso en base al peso total de la composición.

40 En una realización preferida, el tamaño medio de partícula del agente de contraste biocompatible insoluble en agua debería ser inferior a 5 micrómetros y, más preferiblemente, de 2 a micrómetros a 3 micrómetros.

Preferiblemente, el agente de contraste biocompatible insoluble en agua se selecciona del grupo constituido por sulfato de bario, tantalio, óxido de tantalio, oro, platino y tungsteno.

45 Preferiblemente, el polímero biocompatible se emplea a una concentración del 2 al 40 por ciento en peso, más preferiblemente, del 2 al 30 por ciento en peso y, aún más preferiblemente, del 2 al 20 por ciento en peso en base al peso total de la composición.

50 Preferiblemente, el polímero biocompatible selecciona al grupo constituido por acetatos de celulosa, copolímeros de etileno y alcohol vinílico, hidrogeles, poliacrilonitrilo, polivinilacetato, acetato butirato de celulosa, nitrocelulosa, copolímeros de uretano/carbonato, copolímeros de estireno/ácido maleico y mezclas de los mismos.

55 Preferiblemente, la concentración de disolvente biocompatible es del 20 por ciento en peso a menos del 58 por ciento en peso. Más preferiblemente, el disolvente biocompatible se emplea en una cantidad del 20 al 57 por ciento en peso y, aún más preferiblemente, del 40 al 55 por ciento en peso en base al peso total de la composición.

Preferiblemente, el disolvente biocompatible se selecciona del grupo constituido por dimetilsulfóxido ("DMSO"), etanol, lactato de etilo y acetona.

60 En una realización preferida, el precipitado resultante formado a partir de la composición embólica tiene un número liberable de partículas de agente de contraste biocompatible insoluble en agua iguales a o mayores de 10 micrómetros de 25 partículas o menos por mililitro de solución usada para evaluar el número de dichas partículas.

65 En otra realización preferida, el precipitado resultante formado a partir de la composición embólica tiene un número liberable de partículas de agente de contraste biocompatible insoluble en agua iguales a o mayores de 25 micrómetros de aproximadamente 3 partículas o menos por mililitro de solución usada para evaluar el número de dichas partículas.

ES 2 326 648 T3

En uno de sus aspectos de kit, esta invención se refiere a un kit de partes que comprende:

a) una composición embólica que comprende:

- i) un polímero biocompatible,
- ii) un disolvente biocompatible, y
- iii) del 45 al 60 por ciento en peso de un agente de contraste biocompatible insoluble en agua,

en la que la proporción de polímero biocompatible con respecto al agente de contraste biocompatible insoluble en agua es de 0,055 o superior, y

en la que adicionalmente el porcentaje en peso de cada componente se basa en el peso total de la composición; y

b) un catéter.

En una realización preferida, el kit comprende además un catéter con microglobo para atenuar o interrumpir el flujo sanguíneo.

Breve descripción del dibujo

La figura 1 ilustra la radiopacidad de una composición embólica convencional ("Muestra nº 1") y de una composición que comprende un mayor nivel de agente de contraste biocompatible ("Muestra nº 10"), en comparación con un alambre guía de referencia (un alambre guía de diámetro de 0,254 mm (0,010") Micro Therapeutics SilverSpeed).

Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere, en parte, a nuevas composiciones para embolizar vasos sanguíneos que son particularmente apropiadas para tratar lesiones vasculares mediante entrega por catéter de la composición. Las composiciones que se reivindican son particularmente apropiadas para el tratamiento de lesiones vasculares porque fluyen bien en un microcatéter, el precipitado cohesivo formado minimiza la fragmentación y la posible embolización de sitios no deseado, y porque las composiciones son especialmente seguras para la administración.

Antes de analizar esta invención con mayor detalle, se definirán primero los siguientes términos:

La expresión "polímero biocompatible" se refiere a polímeros que, en las cantidades empleadas, no son tóxicos, son químicamente inertes y sustancialmente no inmunogénicos cuando se usan internamente en un paciente mamífero, son solubles en el disolvente biocompatible y que son sustancialmente insolubles en la sangre. Los polímeros biocompatibles adecuados incluyen, a modo de ejemplo, acetatos de celulosa (incluyendo diacetato de celulosa), copolímeros de etileno y alcohol vinílico, hidrogeles (por ejemplo acrílicos), poliacrilonitrilo, polivinilacetato, acetato butirato de celulosa, nitrocelulosa, copolímeros de uretano/carbonato, copolímeros de estireno/ácido maleico y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el polímero biocompatible también es sustancialmente no inflamatorio cuando se emplea *in vivo*.

El polímero biocompatible particular empleado no es crítico y se selecciona en relación con la viscosidad de la solución polimérica resultante, la solubilidad del polímero biocompatible en el disolvente biocompatible y similares. Dichos factores están bien incluidos en la técnica especialista.

Las composiciones descritas en este documento tienen preferiblemente una viscosidad de al menos 15 cSt a 40°C y, más preferiblemente, de aproximadamente 15 a 20.000 cSt a 40°C.

Pueden lograrse composiciones de menor viscosidad, tales como las que tienen una viscosidad de menos de 150 cSt a 40°C, mediante el uso de menores concentraciones de polímero biocompatible, el uso de un polímero de menor peso molecular o combinaciones de los mismos. La preparación de composiciones embólicas de menor viscosidad está bien incluida en la técnica especialista. Dichas composiciones de menor viscosidad son de una utilidad particular en el tratamiento de AVM, tumores y similares.

Pueden lograrse composiciones de mayor viscosidad, tales como las que tienen una viscosidad de 150 cSt o superior a 40°C, mediante el uso de mayores concentraciones de polímero biocompatible, el uso de un polímero de mayor peso molecular o combinaciones de los mismos. La preparación de composiciones embólicas de mayor viscosidad está bien incluida en la técnica especialista. Dichas composiciones de alta viscosidad se describen por Whalen, y col.^{3,4}. Las composiciones de mayor viscosidad son de una utilidad particular en el tratamiento de aneurismas y otras enfermedades arteriales relacionadas.

Por consiguiente, el ajuste de la viscosidad de la composición puede conseguirse fácilmente ajustando simplemente el peso molecular de la composición polimérica y/o aumentando la concentración del polímero en la composición.

ES 2 326 648 T3

Los polímeros biocompatibles preferidos incluyen copolímero de etileno y alcohol vinílico (EVOH) y diacetato de celulosa. Los copolímeros de etileno y alcohol vinílico comprenden restos de monómeros tanto de etileno como de alcohol vinílico. Pueden incluirse pequeñas cantidades (por ejemplo, menos del 5 por ciento en moles) de monómeros adicionales en la estructura polimérica o injertarse sobre la misma, con tal de que dichos monómeros adicionales no alteren las propiedades embolizantes de la composición. Dichos monómeros adicionales incluyen, a modo de ejemplo solamente, anhídrido maleico, estireno, propileno, ácido acrílico, acetato de vinilo y similares.

Los polímeros biocompatibles están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos reconocidos en la técnica. Por ejemplo, típicamente se preparan polímeros mediante técnicas convencionales tales como polimerización inducida por radicales, térmicamente, UV, irradiación gamma o haz de electrones, empleando, según sea necesario, un catalizador de la polimerización o iniciador de la polimerización para proporcionar la composición polimérica. La forma específica de polimerización no es crítica y las técnicas de polimerización empleadas no forman parte de esta invención.

Para mantener la solubilidad en el disolvente biocompatible, preferiblemente los polímeros descritos en este documento no están reticulados.

La expresión “disolvente biocompatible” se refiere a un material orgánico líquido al menos a temperatura corporal del mamífero en el que el polímero biocompatible es soluble y, en las cantidades usadas, no es sustancialmente tóxico. Los disolventes biocompatibles adecuados incluyen, a modo de ejemplo, dimetilsulfóxido, análogos/homólogos de dimetilsulfóxido, etanol, lactato de etilo, acetona y similares. También pueden emplearse mezclas acuosas con el disolvente biocompatible con tal de que la cantidad de agua empleada sea suficientemente pequeña para que el polímero disuelto precipite tras contactar con la sangre. Preferiblemente, el disolvente biocompatible es dimetilsulfóxido.

El término “embolizar” se refiere a un proceso en el que un material se inyecta en un vaso sanguíneo/sitio vascular que, en el caso de, por ejemplo, aneurismas, rellena o tapona el saco aneurismático y/o estimula la formación de un coágulo para que cese el flujo sanguíneo en el aneurisma y, en el caso de AVM y AVF, forme un tapón o coágulo para controlar/redirigir el flujo sanguíneo para permitir una perfusión tisular apropiada. Por lo tanto, la embolización del vaso sanguíneo es importante en la prevención/control del sangrado debido a lesiones (por ejemplo, sangrado de órganos, sangrado gastrointestinal, sangrado vascular, así como sangrado asociado con un aneurisma). Además, la embolización puede usarse para extirpar tejido enfermo (por ejemplo, tumores, etc.) cortando su suministro de sangre.

El término “encapsulación”, como se usa en relación con el agente de contraste que se encapsula en el precipitado de polímero, no pretende insinuar ningún atrapamiento físico del agente de contraste dentro del precipitado, tanto como una cápsula encapsula un medicamento. En su lugar, este término se usa para referirse a que se forma un precipitado coherente integral que no se separa en componentes individuales.

La expresión “agente de contraste biocompatible insoluble en agua” se refiere a un material radiopaco biocompatible insoluble en agua (es decir, tiene una solubilidad en agua de menos de 0,01 mg/ml a 20°C), capaz de controlarse durante la inyección en un sujeto mamífero mediante, por ejemplo, radiografía. Los ejemplos de agentes de contraste biocompatibles insolubles en agua incluyen tantalio, óxido de tantalio y sulfato de bario, que están disponibles en el mercado en la forma apropiada para uso *in vivo*. Se describen a continuación métodos para preparar dichos agentes de contraste biocompatibles insolubles en agua que tienen un tamaño medio de partícula de 5 μm o menos. Otros agentes de contraste insolubles en agua incluyen oro, tungsteno y platino.

El término “liberable”, como se usa junto con la expresión “número liberable de partículas de agente de contraste biocompatible insoluble en agua por mililitro de solución”, se refiere al número de partículas liberadas del precipitado formado a partir del polímero/agente de contraste insoluble en agua, como se describe en este documento, cuando se ensaya de la forma del ejemplo 3 de este documento.

Composiciones

Las composiciones poliméricas empleadas en este documento se preparan mediante métodos convencionales, por los que cada uno de los componentes se añade y la composición resultante se mezcla hasta que la composición global es sustancialmente homogénea.

Por ejemplo, pueden prepararse composiciones poliméricas añadiendo cantidades suficientes del polímero biocompatible al disolvente biocompatible para lograr la concentración eficaz para la composición polimérica. Preferiblemente, la composición polimérica comprenderá del 2 al 40 por ciento en peso de la composición polimérica biocompatible en base al peso total de la composición polimérica, más preferiblemente del 2 al 30 por ciento en peso y, aún más preferiblemente, del 2 al 20 por ciento en peso. Si es necesario, puede usarse un calentamiento y una agitación suaves para lograr la disolución del polímero biocompatible en el disolvente biocompatible, por ejemplo, 1-2 horas a 55°C.

Después se añaden cantidades suficientes del agente de contraste al disolvente biocompatible para lograr la concentración eficaz para la composición completa. Preferiblemente, la composición comprenderá de más del 45 al 60 por ciento en peso del agente de contraste, más preferiblemente de más del 45 al 55 y, aún más preferiblemente, del 45 al 50 por ciento en peso, en base al peso total de la composición. En la medida en que el agente de contraste no es soluble en el disolvente biocompatible, se emplea agitación para lograr la homogeneidad de la suspensión resultante.

ES 2 326 648 T3

En lo que se refiere al polímero biocompatible y al agente de contraste insoluble en agua, las cantidades de cada componente se seleccionan de modo que la proporción de polímero biocompatible con respecto al agente de contraste biocompatible insoluble en agua es de 0,055:1 o superior y, preferiblemente, de 0,07:1 a 0,90:1.

- 5 Preferiblemente, el tamaño medio de partícula del agente de contraste se mantiene a $5\ \mu\text{m}$ o menos. Se prefiere más que el tamaño medio de partícula del agente de contraste varíe de $2\ \mu\text{m}$ a $3\ \mu\text{m}$.

En una realización preferida, el tamaño de partícula apropiado del agente de contraste se prepara, por ejemplo, por fraccionamiento. En tal realización, un agente de contraste insoluble en agua, tal como tantalio, que tiene un tamaño
10 medio de partícula de menos de $20\ \mu\text{m}$, se añade a un líquido orgánico tal como etanol (absoluto), preferiblemente en un entorno limpio. La agitación de la suspensión resultante seguida de asentamiento durante aproximadamente 40 segundos permite que las partículas de mayor tamaño se asienten más rápido. La eliminación de la porción superior del líquido orgánico seguida de la separación del líquido de las partículas da como resultado una reducción del tamaño de partícula que se confirma bajo un microscopio óptico. El proceso se repite opcionalmente hasta que tanto se alcanza el
15 tamaño medio de partícula deseado como se alcanza también el número máximo de partículas que superan un tamaño dado.

El orden particular de adición de componentes al disolvente biocompatible no es crítico y la agitación de la suspensión resultante se realiza según sea necesario para lograr una homogeneidad sustancial de la composición. Preferiblemente, la mezcla/agitación de la composición se realiza en una atmósfera anhidra a presión ambiental. La composición resultante opcionalmente se esteriliza térmicamente y después se almacena, preferiblemente en frascos ámbar o viales cerrados herméticamente hasta que sea necesario.

25 **Métodos**

Las composiciones descritas anteriormente pueden emplearse entonces en métodos para la embolización con ayuda de un catéter de vasos sanguíneos de mamíferos. En tales métodos, se introduce una cantidad suficiente de esta composición en el vaso sanguíneo seleccionado mediante un medio de entrega por catéter bajo fluoroscopia de modo que,
30 tras la precipitación del polímero, el vaso sanguíneo se emboliza. La cantidad particular de composición embolizante empleada viene dada por el volumen total de la vasculatura a embolizar, la concentración de polímero en la composición, la velocidad de precipitación (formación de sólidos) del polímero, etc. Dichos factores están bien incluidos en la técnica especialista.

Un método particularmente preferido para la entrega por catéter de las composiciones embolizantes de esta invención en el sitio vascular seleccionado es mediante un catéter médico de pequeño diámetro. El catéter particular empleado no es crítico con tal de que los componentes del catéter sean compatibles con la composición embolizante (es decir, los componentes del catéter no se degradarán fácilmente en la composición embolizante). A este respecto, se prefiere usar polietileno en los componentes de catéter debido a su carácter inerte en presencia de la composición embolizante descrita en este documento. Otros materiales compatibles con las composiciones embolizantes pueden determinarse fácilmente por el especialista e incluyen, por ejemplo, otras poliolefinas, fluoropolímeros (por ejemplo, Teflon[®]), silicona, etc.

Cuando se entrega mediante catéter, la velocidad de inyección dicta, en parte, la forma del precipitado en el sitio vascular. En concreto, bajas velocidades de inyección de aproximadamente 0,05 a 0,1 cc/minuto proporcionarán un precipitado en forma de almendra o nódulo que es particularmente beneficioso para embolización específica de sitio debido a que el precipitado se forma principalmente en el punto de inyección. Además, cuando se usa dimetilsulfóxido ("DMSO") para preparar el catéter, una inyección demasiado rápida de DMSO en el sitio vascular puede causar espasmos vasculares y, por consiguiente, debería evitarse y/o puede emplearse el uso de fármacos antiespasmódicos tales como papaverina si surgen espasmos.

Un método particularmente preferido para la inyección por catéter de la composición de esta invención en un sitio aneurismático es el siguiente:

- 55 1. Colocar la punta distal del catéter de entrega dentro del sitio aneurismático, preferiblemente aproximadamente 2/3 en el fondo de saco.
2. Lavar abundantemente el catéter de entrega con solución salina (por ejemplo, aproximadamente 5 cc).
- 60 3. Rellenar el espacio muerto del catéter de entrega con DMSO (por ejemplo, 0,25 cc).
4. Inyectar una cantidad deseada de composición embolizante (por ejemplo, 0,20 cc) en el canal del catéter de entrega a una velocidad de menos de 0,1 cc/minuto.
- 65 5. Detener la inyección y esperar hasta que el DMSO se haya lavado abundantemente lo suficiente del sitio (por ejemplo, 1 minuto).

ES 2 326 648 T3

6. Inyectar lentamente la composición embolizante hasta que se rellene el saco del aneurisma según se visualiza por fluoroscopia. Puede inyectarse un agente de contraste líquido separado, por ejemplo, a través de un catéter separado próximo al aneurisma, durante el procedimiento según sea necesario para determinar el porcentaje de llenado del aneurisma.

7. El catéter de entrega se desprende:

- 7.1 Esperar una cantidad de tiempo suficiente (por ejemplo, 10 minutos) para permitir la solidificación de la composición embolizante.
- 7.2 Aspirar la jeringa (por ejemplo, 0,20 cc).
- 7.3 Eliminar holgura del catéter de entrega.
- 7.4 Desprender con un tirón rápido.

En una realización alternativa de la invención, el método anterior puede modificarse de la forma siguiente, la etapa 6 puede comprender alguna o todas las siguientes subetapas:

6. Embolizar el aneurisma de la forma siguiente:

- 6.1 Inyectar lentamente la composición embolizante hasta que se forme un nido en el saco del aneurisma.
- 6.2 Esperar durante un periodo suficiente para permitir la perfusión del sitio (por ejemplo, 1-3 minutos) y por lo tanto la eliminación del disolvente biocompatible; esto promueve la solidificación del precipitado.
- 6.3 Inyectar lentamente una composición embolizante adicional para aumentar la formación de precipitado en el saco del aneurisma.
- 6.4 Repetir las etapas 6.2 y 6.3 hasta que el aneurisma se llene, como se visualiza por fluoroscopia. Puede usarse un agente de contraste líquido separado durante procedimiento según sea necesario para determinar el grado de llenado del aneurisma.

Durante la entrega, el catéter se mantiene preferiblemente en su lugar en el aneurisma en condiciones que minimizan el movimiento del catéter.

En una realización, la composición embolizante tiene preferiblemente una baja viscosidad de aproximadamente 15 a 150 centistokes a 40°C.

En otra realización, la composición embolizante tiene preferiblemente una viscosidad a 40°C de al menos aproximadamente 150 centistokes; más preferiblemente, de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 20.000 centistokes; incluso más preferiblemente de aproximadamente 1.000 a 4.000 centistokes; aún más preferiblemente de aproximadamente 2.000 a 3.000 centistokes; y, más preferiblemente, de aproximadamente 2.500 centistokes. Las viscosidades particularmente preferidas a 40°C incluyen 2.300 centistokes, 2.500 centistokes y 3.200 centistokes. La viscosidad es tal que el precipitado de polímero biocompatible forma una masa coherente (precipitado) en la punta distal del catéter y no forma hilos o estructuras similares sensibles a rotura. En una realización preferida, la viscosidad es tal que el material embolizante forma una masa sólida esferoidal densa dentro del aneurisma u otro sitio vascular sin requerir el uso de un dispositivo de interrupción del flujo.

Cuando se introduce en el sitio vascular, el disolvente biocompatible se difunde rápidamente en la sangre y se forma un precipitado sólido, siendo dicho precipitado el polímero insoluble en agua.

Utilidad

Las composiciones descritas en este documento son útiles en la embolización de vasos sanguíneos de mamíferos que, a su vez, puede usarse para prevenir/controlar el sangrado (por ejemplo, sangrado de órganos, sangrado gastrointestinal, sangrado vascular, sangrado asociado con un aneurisma) o para extirpar tejido enfermo (por ejemplo, tumores, AVM, etc.). Por consiguiente, estas composiciones encuentran utilidad en sujetos mamíferos humanos y otros que requieren la embolización de vasos sanguíneos.

Se contempla que estas composiciones pueden emplearse como un vehículo para un compuesto farmacéuticamente activo compatible, en el que este compuesto se entrega *in vivo* para una liberación posterior. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo solamente, antibióticos, agentes antiinflamatorios, agentes quimioterápicos, factores de crecimiento y similares.

ES 2 326 648 T3

Los siguientes ejemplos se exponen para ilustrar la invención que se reivindica y no deben interpretarse como una limitación de la misma.

5 Ejemplos

A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas están en grados Celsius. Además, en estos ejemplos y en otra parte, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados:

10	cc	= centímetro cúbico
	cm	= centímetro
	cSt	= centistokes
15	DMSO	= dimetilsulfóxido
	EVOH	= copolímero de etileno y alcohol vinílico
20	g	= gramo
	ID	= diámetro interno
	pulg	= pulgada
25	mg	= miligramo
	min	= minuto
	ml	= mililitro
30	mm	= milímetro
	OD	= diámetro externo
35	psi	= libras por pulgada al cuadrado
	s	= segundo
40	μm	= micrómetro

Ejemplo 1

45 El propósito de este ejemplo es demostrar la preparación de las composiciones embólicas analizadas en los últimos ejemplos.

Procedimiento

50 1. En un vial, se añadieron 0,06 g de EVOH a 1,1 g de DMSO y 0,33 g de tantalio. La composición se agitó según fuera necesario para disolver el EVOH. La composición resultante se marcó como "Muestra n° 1".

55 2. Cada composición posterior se preparó como la muestra n° 1 pero con un aumento en el tantalio de 0,05 g sobre la muestra anterior. Las composiciones resultantes se marcaron consecuentemente.

60

65

ES 2 326 648 T3

Resultados

Muestra nº	EVOH (g)	DMSO (g)	Tantalio (g)	% EVOH	% DMSO	% Tantalio	Proporción EVOH/tantalio
1	0,06	1,1	0,33	4,02	73,8	22,1	0,182
2	0,06	1,1	0,38	3,90	71,4	24,7	0,158
3	0,06	1,1	0,43	3,78	69,2	27,0	0,140
4	0,06	1,1	0,48	3,66	67,0	29,3	0,125
5	0,06	1,1	0,53	3,55	65,1	31,4	0,113
6	0,06	1,1	0,58	3,45	63,2	33,3	0,103
7	0,06	1,1	0,63	3,35	61,5	35,2	0,95
8	0,06	1,1	0,68	3,26	59,8	37,0	0,088
9	0,06	1,1	0,73	3,17	58,2	38,6	0,082
10	0,06	1,1	0,78	3,09	56,7	40,2	0,077
11	0,06	1,1	0,83	3,02	55,3	41,7	0,072
12	0,06	1,1	0,88	2,94	53,9	43,1	0,068
13	0,06	1,1	0,93	2,87	52,6	44,5	0,065
14	0,06	1,1	0,98	2,80	51,4	45,8	0,061
15	0,06	1,1	1,03	2,74	50,2	47,0	0,058
16	0,06	1,1	1,08	2,68	49,1	48,2	0,056
17	0,06	1,1	1,13	2,62	48,0	49,3	0,053
18	0,06	1,1	1,18	2,56	47,0	50,4	0,051
19	0,06	1,1	1,23	2,51	46,0	51,5	0,49
20	0,06	1,1	1,28	2,46	45,1	52,5	0,047
21	0,06	1,1	1,33	2,41	44,2	53,4	0,045

Ejemplo 2

El propósito de este ejemplo es evaluar cuantitativamente la diferencia en visibilidad bajo fluoroscopia (es decir, radiopacidad) entre: composiciones embólicas convencionales que no comprenden más del 40% de agente de contraste (tipificadas mediante la muestra nº 1); composiciones que comprenden un mayor nivel de agente de contraste de modo que la proporción de polímero con respecto a agente de contraste es igual a o superior a 0,055 (ejemplificado mediante la muestra nº 10); y un alambre.

La radiopacidad de cada material se analizó usando fluoroscopia. La radiopacidad se determinó en base a la densidad de píxeles generados (cuanto más oscura la imagen, menor el recuento de píxeles) como se observaba mediante el detector de fluoroscopia. Por comparación de los recuentos de píxeles de la muestra nº 1 y la muestra nº 10, observadas una al lado de la otra, en combinación con el patrón (un alambre metálico), se determinó una evaluación relativa de la radiopacidad fluoroscópica esperada.

Procedimiento

1. Preparar las muestras nº 1 y nº 10 en viales.
2. Mezclar todas las muestras durante al menos 20 minutos.

ES 2 326 648 T3

3. Aspirar las muestras en una jeringa de 1 ml. Cortar un tubo de silicona de 0,635 mm (0,025") de DI en longitudes de 76,20 mm (3").

4. Inyectar las muestras en el tubo, llenando completamente la luz.

5. Transferir inmediatamente las muestras al fluoroscopio.

6. Visualizar las muestras con el fluoroscopio y registrar los resultados.

Resultados

Muestra nº	Recuento máximo de píxeles	% Diferencia absoluta	% Diferencia relativa
1	136	0,7	0,8
10	82	40,1	46,6

La figura 1 demuestra que las composiciones que comprenden un mayor nivel de agente de contraste de modo que la proporción de polímero con respecto a agente de contraste es igual a o superior a 0,055 tienen una radiopacidad significativamente mejor que las composiciones embólicas convencionales.

Ejemplo 3

El propósito de este ejemplo es evaluar si las composiciones que comprenden mayores niveles de agente de contraste de modo que la proporción de polímero con respecto a agente de contraste es igual a o superior a 0,055 pueden encapsularse en el precipitado de polímero, de modo que este precipitado sea cohesivo.

La cohesividad del precipitado se mide determinando la cantidad de desprendimiento de particulado de acuerdo con la norma de la Farmacopea de los Estados Unidos "USP XXV <788> Particulate Matter In injections, Large Volume Parenterals (LVP)". Esta norma se usa para enumerar partículas extrañas subvisibles dentro de intervalos de tamaño específicos. En concreto, esta norma mide si más de 25 partículas por ml de solución de ensayo miden más de o igual a 10 μm , y si más de 3 partículas por ml de solución de ensayo miden más de o igual a 25 μm . Esta norma se aplica a soluciones inyectables que deberían estar esencialmente libres de partículas que puedan observarse en una inspección visual.

Procedimiento

Se preparó el control de NaCl y las muestras nº 1, nº 10, nº 11, nº 13 y nº 15. Las seis composiciones se ensayaron en un sistema electrónico de recuento de partículas en el líquido que usa un detector de luz-oscuridad dentro de un dispositivo de alimentación de muestras adecuado. En concreto, se obtuvieron los recuentos de partículas para las composiciones con el instrumento ajustado para realizar el recuento en el modo acumulativo (total). Las muestras se mezclan invirtiéndolas 25 veces en 10 segundos y se desgasificaron por sonicación (a de 80 a 120 vatios) durante 30 segundos o dejándolas reposar. Después, las muestras se agitaron suavemente, teniendo cuidado de no introducir burbujas de aire o contaminación. Mientras se continuaba agitando, se retiraron 3 volúmenes consecutivos de no menos de 5 ml cada uno y se obtuvieron los recuentos de partículas. Se descartaron los datos de la primera porción y se calculó el promedio de los datos de las segundas dos porciones. Usando la fórmula: $(P_s - P_b) + V_1$ se determinó el número de partículas en cada ml, donde P_s es el recuento medio de partículas obtenido de la composición; P_b es el recuento medio de partículas obtenido del control; y V_1 es el volumen medio (en ml) de las 4 porciones ensayadas.

Resultados

Muestra nº	Partículas $\geq 10 \mu$ por 1 ml de solución (menos control)	Partículas $\geq 25 \mu$ por 1 ml de solución (menos control)
1	2	0
10	18	3
11	22	2
13	23	3
15	17	3

ES 2 326 648 T3

Los resultados anteriores indican que las composiciones que comprenden un mayor nivel de agente de contraste y que tienen una proporción de polímero con respecto a agente de contraste de 0,055 o superior forman precipitados de polímero cohesivos indicando que dichas composiciones son adecuadas para entrega parenteral.

5 Ejemplo 4

El propósito de este ejemplo es determinar si las composiciones de esta invención son adecuadas para la entrega controlada mediante catéter.

10 La embolización de vasos sanguíneos se realiza preferiblemente mediante técnicas de catéter que permiten la colocación selectiva del catéter en el sitio vascular que se va embolizar. En el caso de aneurismas, la cantidad de composición embólica entregada debería rellenar sustancialmente, pero no sobrellenar, el saco aneurismático. Si se entrega menos de la cantidad deseada de composición, se deja al paciente con un aneurisma activo, que puede ser más peligroso que el aneurisma inicial sin tratar. Si se entrega más que la cantidad deseada de composición, la composición
15 puede desbordarse hacia un vaso sanguíneo contiguo y, muy posiblemente, embolizar una localización no deseada. Por consiguiente, la capacidad del médico que realiza el tratamiento para controlar la inyección por catéter de la composición embólica es primordial para un tratamiento con éxito.

20 Procedimiento

Se prepararon las muestras nº 1, nº 10, nº 12, nº 14 y nº 21 en viales. Los viales se calentaron durante 20 minutos. Cada muestra se aspiró en una jeringa de 1 cc que se unió directamente a un bloque transductor de presión. El eje de microcatéter French 1,5 F se unió directamente al transductor (no a través de la aguja de interfaz). Las muestras se inyectaron a través del microcatéter hasta que salieron por la punta distal. Después, se continuó con la inyección a una
25 velocidad de 0,1 ml/min durante un volumen total de inyección adicional de 0,35 ml. La presión máxima se registró a 0,18 ml (a medio camino del ciclo de inyección). Después de un tiempo de espera de dos minutos, se reanudó la inyección a una nueva velocidad de 0,3 ml/min. De forma similar, la presión de inyección máxima se registró a 0,18 ml. Se calculó el promedio de las presiones registradas a cada velocidad de inyección.

30 Resultados

Muestra nº	Tamaño de muestra (n)	Presión a 0,1 ml/min	Presión a 0,3 ml/min
35 1	5	13,4	43,1
10	5	18,2	51,1
40 12	1	17,2	52,5
14	1	19,1	59,0
21	1	21,4	62,0

45 Los datos obtenidos muestran una relación positiva entre concentraciones de agente de contraste aumentadas y presiones de inyección aumentadas a las velocidades de infusión ensayadas. Sin embargo, incluso la presión de inyección máxima de 0,43 MPa (62,0 psi) a la velocidad de infusión rápida 0,3 ml/min está bien por debajo de la capacidad de presión de catéteres convencionales. Por lo tanto, el pequeño aumento en la presión de inyección no se considera
50 significativo. También se observó que la viscosidad no cambiaba significativamente.

Por lo tanto, las composiciones de esta invención pueden inyectarse suavemente, sin bloqueo del catéter, y son adecuados para la entrega controlada mediante catéter.

55 Ejemplo 5

El propósito de este ejemplo es determinar si las composiciones de esta invención solidifican lo bastante rápido para permitir su uso como composiciones embólicas.

60 Como se ha explicado anteriormente, la embolización de vasos sanguíneos se realiza preferiblemente mediante técnicas de catéter que permiten la colocación selectiva del catéter en el sitio vascular que se va embolizar. El objetivo de dicha embolización es entregar con exactitud la cantidad necesaria para llenar el saco aneurismático porque, entre otros, un sobrellenado del saco daría como resultado una embolización no deseada de vasos sanguíneos contiguos.

65 Durante el procedimiento de embolización, se emplea con frecuencia el uso de un dispositivo de interrupción del flujo sanguíneo (tal como un globo). Sin embargo, si se usa un dispositivo de interrupción del flujo de este tipo durante demasiado tiempo, puede dar como resultado una isquemia puesto que se ha privado al tejido de flujo sanguíneo. Por lo tanto, se debe determinar si una composición embólica potencial solidifica lo bastante rápido de modo que

ES 2 326 648 T3

se minimizará el riesgo de isquemia. Además, cuando se tratan ciertas afecciones (por ejemplo, AVM) es deseable entregar la composición embólica en el nido solamente, no permitiendo que la composición embólica se propague adicionalmente en el armazón vascular. La solidificación rápida de la composición embólica facilita dicha entrega precisa y contenida.

5

Procedimiento

Se prepararon las muestras nº 1 y nº 10. Cada muestra se aspiró en una jeringa de 1 cc. Con la punta de la jeringa dirigida unas pocas pulgadas por encima de un vaso de precipitados de vidrio de 150 cc de solución salina, la muestra se eyectó lentamente de modo que se formase una gota en la punta de la jeringa. Cuanto más muestra se eyectaba, más grande se hacía la gota. Una vez que se formaba una gota de 3,0 mm se dejaba caer en el baño de solución salina y se determinaba el momento en el que tocaba la solución salina. Después de 30 segundos, se retiraba la gota de la solución salina con unas pinzas. La gota se colocaba en un portaobjetos de vidrio microscópico y se cubría inmediatamente con otro portaobjetos de vidrio. Lentamente y suavemente, se aplicaba presión en el portaobjetos superior en ambos extremos. A medida que se aplanaba la gota, se observaba si aparecía una composición líquida. La observación de una composición líquida indicaba que la gota no se había solidificado completamente. Este procedimiento se repitió durante 1, 1,5, 2, 2,5 y 3 minutos.

20

Resultados

Intervalo de tiempo (min)	Muestra nº 1	Muestra nº 10
0,5	0/3 solidificadas	0/3 solidificadas
1,0	0/3 solidificadas	0/3 solidificadas
1,5	0/3 solidificadas	0/3 solidificadas
2,0	0/3 solidificadas	2/3 solidificadas
2,5	1/3 solidificadas	6/6 solidificadas
3,0	6/6 solidificadas	N/A

35

Los datos obtenidos indican que las composiciones de esta invención son muy apropiadas para tratar afecciones vasculares, incluyendo AVM, porque solidifican de una forma similar a composiciones embólicas convencionales que se sabe que tratan con éxito dichas afecciones vasculares.

40

A partir de la descripción anterior, al experto en la técnica se le ocurrirán diversas modificaciones y cambios en la composición y el método. Se pretende que la totalidad de tales modificaciones que entran en el alcance de las reivindicaciones adjuntas estén incluidas en ellas.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición que tiene una alta cantidad de agente de contraste, que comprende:

- a) un polímero biocompatible;
- b) un disolvente biocompatible; y
- c) del 45 al 60 por ciento en peso de un agente de contraste biocompatible insoluble en agua;

en la que la proporción de polímero biocompatible con respecto al agente de contraste biocompatible insoluble en agua es de 0,055 o superior; y

en la que adicionalmente el porcentaje en peso de cada componente se basa en el peso total de la composición.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha proporción de polímero biocompatible con respecto al agente de contraste biocompatible insoluble en agua es de 0,058 o superior.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la dicha proporción de polímero biocompatible con respecto al agente de contraste biocompatible insoluble en agua es de 0,070 o superior.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente de contraste biocompatible insoluble en agua se emplea a una concentración de más del 45 al 55 por ciento en peso en base al peso total de la composición.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tamaño medio de partícula del agente de contraste biocompatible insoluble en agua es menor de 5 micrómetros.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el tamaño medio de partícula del agente de contraste biocompatible insoluble en agua es de 2 micrómetros a 3 micrómetros.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente de contraste biocompatible insoluble en agua se selecciona del grupo constituido por sulfato de bario, tantalio, óxido de tantalio, oro, platino y tungsteno.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero biocompatible se emplea a una concentración del 2 al 40 por ciento en peso, en base al peso total de la composición.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el polímero biocompatible se emplea a una concentración del 2 al 30 por ciento en peso, en base al peso total de la composición.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el polímero biocompatible se emplea a una concentración del 2 al 20 por ciento en peso, en base al peso total de la composición.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero biocompatible se selecciona del grupo constituido por acetatos de celulosa, copolímeros de etileno y alcohol vínfilico, hidrogeles, poliacrilonitrilo, polivinilacetato, acetato butirato de celulosa, nitrocelulosa, copolímeros de uretano/carbonato, copolímeros de estireno/ácido maleico y mezclas de los mismos.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración de disolvente biocompatible es del 20 por ciento en peso a menos del 58 por ciento en peso en base al peso total de la composición.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la concentración de disolvente biocompatible es del 20 al 57 por ciento en peso en base al peso total de la composición.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la concentración de disolvente biocompatible es del 40 al 55 por ciento en peso en base al peso total de la composición.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el disolvente biocompatible se selecciona del grupo constituido por dimetilsulfóxido ("DMSO"), etanol, lactato de etilo y acetona.

16. Un kit de partes que comprende:

a) una composición embólica que comprende:

- i) un polímero biocompatible,
- ii) un disolvente biocompatible, y

ES 2 326 648 T3

iii) del 45 al 60 por ciento en peso de un agente de contraste biocompatible insoluble en agua,

en el que la proporción de polímero biocompatible con respecto al agente de contraste biocompatible insoluble en agua es de 0,055 o superior, y

5

en el que adicionalmente el porcentaje en peso de cada componente se basa en el peso total de la composición; y

b) un catéter.

10

17. El kit de partes de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende además un catéter con microglobo para atenuar o interrumpir el flujo sanguíneo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

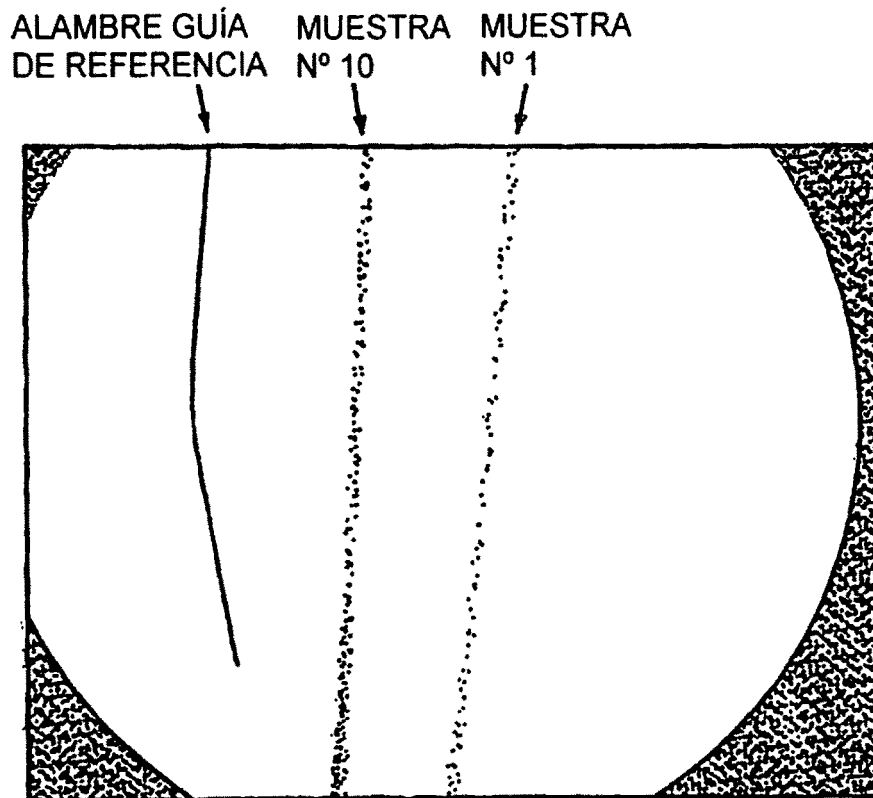


FIG. 1