



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 516**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)

A61B 17/00 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/06 (2006.01)

A61L 24/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00918170 .2**

96 Fecha de presentación : **20.03.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1163012**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2001**

54

Título: **Kit de piezas para el uso en la inhibición de la formación de endofugas asociadas a la reparación endovascular de aneurismas aórticos abdominales.**

30

Prioridad: **19.03.1999 US 273100**

73

Titular/es: **MICRO THERAPEUTICS, Inc.**
9775 Toledo Way
Irvine, California 92618, US

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2009

72

Inventor/es: **Ricci, Charlie;**
Dolmatch, Bart;
Cragg, Andrew, H. y
Greff, Richard, J.

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2009

74

Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

ES 2 310 516 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).

ES 2 310 516 T3

DESCRIPCIÓN

Kit de piezas para el uso en la inhibición de la formación de endofugas asociadas a la reparación endovascular de aneurismas aórticos abdominales.

5

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 Esta invención está dirigida a un kit de piezas para su uso en la inhibición de las endofugas asociadas a la reparación endovascular de los aneurismas aórticos abdominales. El kit de piezas de la presente invención se utiliza en procedimientos para inhibir las endofugas que se derivan de la sangradura retrógrada de los vasos sanguíneos asociados al saco aneurismal, tales como las arterias lumbar y mesentérica inferior, hacia el saco aneurismal, lo que permite que el flujo de sangre fluya a través del mismo después de una reparación endovascular de los aneurismas aórticos abdominales.

15

Específicamente, el kit de piezas de esta invención permite la embolización *in situ* de los vasos sanguíneos asociados al saco aneurismal con anterioridad a la colocación de una prótesis endovascular en la aorta abdominal. La embolización de los vasos sanguíneos se consigue mediante la inyección de una composición fluida biocompatible en esos vasos, en una cantidad suficiente tal que con la solidificación *in situ* de esta composición, la circulación sanguínea a través de estos vasos sanguíneos y del saco aneurismal queda detenida. Con preferencia, la composición fluida biocompatible comprende un agente de contraste para permitir que el médico clínico visualice el proceso de embolización.

20

Referencias

25

Las siguientes publicaciones, solicitudes de Patentes y Patentes, son citadas en esta solicitud como números sobrecritos:

30

¹ **May** y col., "Concurrent Comparison of Endoluminal Versus Open Repair in the Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms: Analysis of 303 Patients by Life Table Method", *J. Vasc. Surg.* 27(2): 213-221 (1998)

² **White** y col., *J. Endovasc. Surg.* 3: 124-125 (1996)

35

³ **Marty**, y col., "Endoleak After Endovascular Graft Repair of Experimental Aortic Aneurysms: Does Coil Embolization with Angiographic "Seal" Lower Intraaneurysmal Pressure", *J. Vasc. Surg.*, 27(3): 454-462 (1998)

40

⁴ **Money**, y col., "Perioperative Charge Comparison and Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair", JPV 1, 1-1.2. Presentado en el 6º Simposio Anual sobre Problemas Actuales y Nuevas Técnicas en Radiología Intervencional en Nueva York, Nueva York en Noviembre de 1998

45

⁵ **Beebe**, y col., "Current Status of the United States Vanguard® Endograft Trial", JPVA 2. 1-2.3, Presentado en el 6º Simposio Anual sobre Problemas Actuales y Nuevas Técnicas en Radiología Intervencional en Nueva York, Nueva York en Noviembre de 1998

⁶ **Hopkinson**, y col., "Current Critical Problems, New Horizons and Techniques in Vascular and Endovascular Surgery", JPVI 4. 1-4.2, Presentado en el 6º Simposio Anual sobre Problemas Actuales y Nuevas Técnicas en Radiología Intervencional en Nueva York, Nueva York en Noviembre de 1998.

50

⁷ **Kinugasa**, y col., "Direct Thrombosis of Aneurysms with Cellulose Acetate Polimer", *J. Neurosurg.*, 77: 501-507 (1982)

55

⁸ **Greff** y col., Patente U.S. núm. 5.667.767, por "Novel Compositions for Use in Embolizing Blood Vessels", concedida el 16 de Septiembre de 1997

⁹ **Greff**, y col., Patente U.S. núm. 5.580.568, por "Cellulose Diacetate Compositions for use in Embolizing Blood Vessels", concedida el 3 de Diciembre de 1996

60

¹⁰ **Kinugasa**, y col., "Early Treatment of Subarachnoid Hemorrhage After Preventing Rerupture of an Aneurysm", *J. Neurosurg.*, 83: 34-41 (1995)

¹¹ **Kinugasa**, y col., "Prophylactic Thrombosis to Prevent New Bleeding and to Delay Aneurysm Surgery", *Neurosurg.*, 36: 661 (1995)

65

¹² **Taki**, y col., "Selection and Combination of Various Endovascular Techniques in the Treatment of Giant Aneurysms", *J. Neurosurg.*, 77: 37-42 (1992)

¹³ **Evans**, y col., Solicitud de Patente U.S. Serie núm. 08/802.252, por “Novel Compositions for use in Embolizing Blood Vessels”, depositada el 19 de Febrero de 1997

¹⁴ **Castaneda-Zuniga**, y col., *Interventional Radiology*, in *Vascular Embolotherapy*, Parte 1, 1: 9-32, *Williams & Wilkins, Publishers* (1992)

¹⁵ **Rabinowitz**, y col., Patente U.S. núm. 3.527.224, por “Method of Surgically Bonding Tissue Together”, concedida el 8 de Septiembre de 1970

¹⁶ **Hawkins**, y col., Patente U.S. núm. 3.591.676, por “Surgical Adhesive Compositions”, concedida el 6 de Julio de 1971

¹⁷ **Parodi**, “Endovascular AAA Stent Grafts, Training and Proper Patient Selection”, JPVA 1.1-1.2 Presentado en el 6º Simposio Anual sobre Problemas Actuales y Nuevas Técnicas en Radiología Intervencional en Nueva York, Nueva York en Noviembre de 1998

¹⁸ van **Schie**, y col., “Successful Embolization of Persistent Endoleak from a Patient Inferior Mesenteric”, *J. Endovasc. Surg.*, 4: 312-315 (1997)

¹⁹ **Walker** y col., “A Study of the Patency of the Inferior Mesenteric and Lumbar Arteries in the Incident of Endoleak Following Endovascular Repair of Infra-renal Aortic Aneurysms”, *Clinical Radiology*, 53: 593-595 (1998).

Estado de la técnica

El aneurisma aórtico abdominal (AAA) representa un importante reto médico y, cuando se deja sin tratar, la eventual rotura del aneurisma tiene una importante morbilidad asociada con el mismo. Cuando es posible, la cirugía abierta para reparar el aneurisma aórtico ha demostrado ser clínicamente exitosa¹. Sin embargo, la cirugía abierta no resulta factible con frecuencia, especialmente en pacientes que sufren de una severa enfermedad cardíaca, de una enfermedad renal o de otras condiciones que contraindican la cirugía abierta. Por ejemplo, la exposición convencional de la aorta infrarrenal necesita una gran incisión abdominal, la movilización de la víscera abdominal, y la disección retroperitoneal, todo lo cual está asociado a complicaciones tales como un fallo renal, pseudoaneurismas y sangradura. La fijación aórtica infrarrenal está asociada también a una demanda cardíaca incrementada que incluye un incremento en el volumen diastólico del extremo ventricular izquierdo, y puede estar también relacionada con mortalidad cardíaca.

Los procedimientos menos invasivos para tratar los aneurismas aórticos abdominales evitan muchos de esos problemas y adicionalmente dan como resultado unas molestias reducidas en el paciente, estancias reducidas en el hospital y una intensidad reducida en los cuidados⁵. Los injertos endovasculares han sido investigados como un ejemplo de procedimiento menos invasivo para el tratamiento de la enfermedad aórtica aneurismal. Cuando se compara con la cirugía abierta, la provisión de injertos endovasculares proporciona relaciones de mortalidad perioperativa a pesar del hecho de que la provisión de injertos endovasculares se realiza con frecuencia con individuos que no son candidatos a la cirugía abierta debido a que una o más condiciones médicas impiden tal cirugía^{1,4}. Uno de los principales problemas con relación a la provisión de injertos endovasculares consiste en el flujo sanguíneo continuado hacia el aneurisma después de la provisión del injerto, cuyo flujo sanguíneo se conoce en el estado de la técnica como endofuga². Se ha determinado que las endofugas están entre alrededor del 7 y alrededor del 37% de las reparaciones³ de aneurisma aórtico endovascular, situando algunos informes este número en tanto como el 44%.

Específicamente, la provisión de un injerto endovascular requiere la colocación con catéter de una prótesis endovascular en el sitio del aneurisma aórtico abdominal. El aumento de las endofugas después de tal provisión de injerto puede estar motivado por un sellado incompleto entre la prótesis endovascular y la pared aórtica, o por defectos en el interior de la prótesis endovascular tales como los puntos de unión entre segmentos de la prótesis que permiten que el flujo de sangre pase a través de la propia prótesis. Además, la sangradura retrógrada desde las arterias lumbar y mesentérica inferior del paciente que sigue a la colocación de la prótesis endovascular en la aorta, ha sido mencionada también como una causa potencial de endofugas⁶. Existe un acuerdo uniforme en que las grandes endofugas que conducen a un agrandamiento del aneurisma, necesitan un tratamiento con el fin de evitar la rotura del aneurisma. También se ha informado acerca de que el tamaño de la endofuga no parece ser un factor relevante respecto a la transmisión de presión hacia el aneurisma³.

Existe una diversidad de regímenes de tratamiento profiláctico y terapéutico para las endofugas que se han descrito en la bibliografía. Los métodos profilácticos de inhibición de endofugas por embolización de la vasculatura que conduce al aneurisma, evidentemente con arrollamientos metálicos, han sido sugeridos y descartados en un artículo de Walker, y col¹⁹. Los procedimientos terapéuticos para la reparación endovascular incluyen la colocación de dilatadores estenóticos adicionales en el interior de las prótesis; la inserción de arrollamientos metálicos en el espacio del aneurisma para inducir una trombosis en el mismo; y la embolización de la arteria mesentérica inferior con la utilización de una composición de agente de contraste soluble en pre-polímero/agua¹⁸.

El objetivo de tales tratamientos consiste en la exclusión completa del aneurisma del flujo sanguíneo sistémico. Mientras que resulta deseable la exclusión completa, un objetivo secundario consiste en reducir la presión infra-aneurismal (IAP) del flujo de sangre hacia el aneurisma hasta niveles aceptables, inhibiendo con ello la probabilidad

de rotura. En casos en los que no se presentan endofugas después de la provisión de injertos endovasculares, se ha informado que el IAP principal se ha reducido en alrededor de un 65%. Sin embargo, cuando se presentan endofugas, se ha informado que el IAP principal, aunque inicialmente se reduce de forma significativa, se estabiliza después de una semana en una reducción de solamente el 22%. Además, se ha informado de que el uso de arrollamientos que supuestamente inducen trombosis y reducen con ello el IAP, no tienen ningún impacto significativo sobre el IAP.

En vista de los problemas existentes asociados a la reparación endovascular de endofugas, el tratamiento aceptado para estas endofugas es la cirugía abierta. Sin embargo, las proporciones de mortalidad para la cirugía abierta de endofugas es más elevada que la de la cirugía abierta para el aneurisma aórtico abdominal o para la reparación endovascular inicial del aneurisma.

Mientras que los documentos US-A-5.695.480 y US-A-5.580.568 describen, en ambos casos, procedimientos para embolizar vasos sanguíneos, no existe ninguna descripción de un kit que permita el acoplamiento de tales procedimientos con el tratamiento de un aneurisma aórtico abdominal mediante el uso de una prótesis endovascular.

Walker S.R. y col., en: "A Study on patency of the inferior mesenteric and lumbar arteries in the incidence of endoleaks following endovascular repair of intra-renal aortic aneurysms", CLINICAL RADIOLOGY, vol. 53, p. 593-595, describe la evaluación de endofugas de Tipo II para valorar la correlación de las arterias lumbar y mesentérica inferior no obstruidas pre-operativas con respecto a las endofugas posteriores. La conclusión de este documento es que no existe forma de predecir en qué vasos se van a presentar endofugas y que no se requiere embolización pre-operativa. Se menciona un paciente que fue tratado mediante la embolización por arrollamiento del procedimiento post-endovascular de arterias lumbares. Dos pacientes con endofugas tuvieron sus arterias ligadas.

Van Schie y col., en "Successful Embolization of Persistent Endoleaks from a Patient Inferior mesenteric Artery", J. Endovasc. Surg., vol. 4, 1997, p. 312-315, enseña la embolización de los vasos sanguíneos que conducen a la arteria mesentérica inferior/cavidad aneurismal alrededor de un año después del tratamiento del aneurisma aórtico abdominal con una prótesis endovascular. No se describe ningún kit de piezas que permita embolizar profilácticamente tales vasos sanguíneos con anterioridad a la reparación endovascular.

En vista de lo anterior, resultan deseables procedimientos endovasculares fiables para inhibir las endofugas asociadas a la reparación de injerto endovascular de los aneurismas aórticos abdominales. El kit de piezas de la presente invención y los procedimientos relacionados con el mismo, cumplen con esta necesidad.

Sumario de la invención

Esta invención está dirigida a un kit de piezas para su uso en la inhibición de las endofugas que se derivan de la inserción de una prótesis endovascular en un sitio vascular. Se describen aquí procedimientos para la inhibición de las endofugas que se derivan de la reparación endovascular de los aneurismas aórticos abdominales con la utilización de este kit.

El kit de piezas para su uso en la inhibición de las endofugas derivadas de la inserción de una prótesis endovascular en un sitio vascular de acuerdo con la presente invención, comprende:

- (a) una composición fluida que consiste en un polímero o en una composición de pre-polímero, y que forma una masa coherente en presencia de la sangre, cuya masa se adhiere a la superficie vascular;
- (b) un catéter adecuado para el suministro de la composición fluida a la superficie vascular, y
- (c) un catéter adecuado para el suministro de una prótesis endovascular al aneurisma.

La expresión "procedimiento para inhibición de las endofugas" debe ser entendida como la expresión "uso de un kit de piezas o de una composición fluida según se define en la presente invención, para la elaboración de un medicamento para inhibir la formación de endofugas".

En un aspecto, los procedimientos que aquí se describen comprenden inhibir las endofugas que se derivan de la sangradura retrógrada de los vasos sanguíneos asociados al saco aneurismal, tales como las arterias lumbar y mesentérica inferior, hacia el saco aneurismal, que permiten el flujo de sangre a través del mismo después de la reparación endovascular de aneurismas aórticos abdominales.

Específicamente, los procedimientos que aquí se describen incluyen la embolización *in situ* de los vasos sanguíneos asociados al saco aneurismal con anterioridad a la colocación de una prótesis endovascular en la aorta abdominal. La embolización de los vasos sanguíneos se consigue por inyección de una composición de fluido biocompatible en esos vasos en una cantidad suficiente, de tal modo que con la solidificación *in situ* de esta composición, cesa la circulación de sangre a través de estos vasos sanguíneos y del saco aneurismal. Con preferencia, la composición de fluido biocompatible comprende un agente de contraste para permitir que el médico clínico visualice el proceso de embolización.

Otros procedimientos que comprenden el sellado de las endofugas formadas tras la colocación de una prótesis endovascular por inyección de una composición fluida biocompatible en el lugar de la endofuga, se encuentran descritos en la Patente U.S. 6.203.779 titulada “Métodos para Tratar Endofugas Durante la Reparación Endovascular de Aneurismas Aórticos Abdominales”.

5

En una realización preferida, la composición fluida comprende un polímero biocompatible, un solvente biocompatible, y un agente de contraste para permitir que el médico clínico visualice el procedimiento.

10

En una realización preferida adicional, el agente de contraste es un agente de contraste insoluble en agua, caracterizado por tener un tamaño medio de partícula de alrededor de 10 μm o menos.

15

En otra realización preferida, la composición fluida comprende un pre-polímero biocompatible y un agente de contraste que, de nuevo, se emplea para permitir que el médico clínico visualice el procedimiento. En una realización preferida adicional, el agente de contraste es un agente de contraste insoluble en agua, caracterizado por tener un tamaño medio de partícula de alrededor de 10 μm o menos.

20

En consecuencia, en uno de sus aspectos, el procedimiento aquí descrito consiste en un procedimiento para la inhibición de las endofugas en un paciente que se derivan de la reparación endovascular de aneurismas aórticos abdominales, cuyo procedimiento comprende:

identificar un aneurisma aórtico abdominal en un paciente;

25

embolizar los vasos sanguíneos asociados al saco aneurismal, en el que dicha embolización comprende suministrar una cantidad suficiente de una composición fluida biocompatible a dichos vasos, bajo condiciones en las que la composición fluida solidifica embolizando con ello los citados vasos, y

30

reparar a continuación endovascularmente el citado aneurisma mediante el suministro con catéter de una prótesis endovascular al lugar de dicho aneurisma, inhibiendo con ello el flujo de sangre hacia el aneurisma.

35

También se describen en la presente procedimientos comprenden además la etapa de suministrar un agente detectable, tal como un agente de contraste, a través del catéter después de que éste ha sido insertado en los vasos sanguíneos susceptibles de suministrar flujo sanguíneo hasta el saco del aneurisma, y detectar el agente para confirmar que el catéter ha sido colocado adecuadamente con anterioridad al suministro de la composición fluida a los vasos sanguíneos.

Descripción detallada de la invención

40

En la presente descripción, se describen nuevos procedimientos para inhibir las endofugas asociadas a la reparación endovascular de los aneurismas aórticos abdominales. En particular, esta invención está dirigida a un kit de piezas para su uso en los procedimientos para inhibir la formación de las endofugas que se derivan de la sangradura retrógrada de los vasos sanguíneos asociados al saco aneurismal, tales como las arterias lumbar y mesentérica inferior, que permiten el flujo de sangre a través del mismo después de la reparación endovascular de los aneurismas aórticos abdominales.

45

Específicamente, los procedimientos que aquí se describen incluyen la embolización *in situ* de los vasos sanguíneos asociados al saco aneurismal con anterioridad a la colocación de una prótesis endovascular en la aorta abdominal. La embolización de los vasos sanguíneos se consigue por inyección de, ya sea un polímero biocompatible o ya sea una composición fluida de pre-polímero en esos vasos en una cantidad suficiente, de tal modo que con la solidificación *in situ* de esa composición, cesa la circulación de sangre a través de estos vasos sanguíneos y del saco aneurismal.

50

Sin embargo, con anterioridad a discutir esta invención con mayor detalle, se van a definir en primer lugar los términos que siguen:

55

El término “embolización de vasos sanguíneos” se refiere a un procedimiento en el que se inyecta una composición fluida biocompatible (por ejemplo, inyección a través de una aguja o un catéter) en los vasos sanguíneos, de tal modo que con la solidificación *in situ* de esta composición, hace que cese el flujo de sangre a través de estos vasos y del saco aneurismal. Por ejemplo, la embolización de las arterias lumbar y/o mesentérica inferior no obstruidas, detiene el flujo de sangre hasta, o desde, los vasos sanguíneos hasta el saco aneurismal.

60

El término “polímero biocompatible” se refiere a polímeros que, en las cantidades empleadas, son no tóxicos, químicamente inertes, y sustancialmente no inmunogénicos cuando se utilizan internamente en el paciente, y los cuales son sustancialmente insolubles en la sangre. Los polímeros biocompatibles adecuados incluyen, a título de ejemplo, acetatos de celulosa^{7,10-11} (incluyendo el diacetato de celulosa⁹), copolímeros de etileno y alcohol de vinilo^{8,12}, hidrogeles (por ejemplo, acrílicos), poliacrilonitrilo, polivinilacetato, acetato butirato de celulosa, nitrocelulosa, copolímeros de uretano/carbonato, copolímeros de estireno/ácido maleico, y mezclas de los mismos¹³. Con preferencia, el polímero biocompatible no induce inflamación crónica cuando se emplea *in vivo*.

65

ES 2 310 516 T3

El polímero biocompatible particular empleado no es crítico, y se elige en relación con la viscosidad de la solución polímera resultante, la solubilidad del polímero biocompatible en el solvente biocompatible, y similar. Tales factores son bien conocidos en el estado de la técnica.

5 Los polímeros biocompatibles incluyen diacetato de celulosa, y copolímero de etileno y alcohol de vinilo. Los polímeros de diacetato de celulosa pueden estar disponibles comercialmente o bien ser preparados mediante procedimientos conocidos en la técnica. En una realización preferida, el peso molecular medio en número, según se determina mediante cromatografía de permeación de gel, de la composición de diacetato de celulosa, está comprendido entre alrededor de 25.000 y alrededor de 100.000, más preferiblemente entre alrededor de 50.000 y alrededor de 75.000, y
10 aún más preferiblemente entre alrededor de 58.000 y 64.000. El peso molecular medio en peso, de la composición de acetato de celulosa, según se determina mediante cromatografía de permeación de gel, está comprendido entre alrededor de 50.000 y 200.000, y más preferiblemente entre alrededor de 100.000 y alrededor de 180.000. Según resulta evidente para un experto en la técnica, siendo iguales todos los demás factores, los polímeros de diacetato de celulosa que tienen un peso molecular más bajo impartirán una viscosidad más baja a la composición en comparación con
15 los polímeros de peso molecular más alto. En consecuencia, el ajuste de la viscosidad de la composición puede ser alcanzado fácilmente mediante el simple ajuste del peso molecular de la composición de polímero.

Los copolímeros de etileno y alcohol de vinilo comprenden residuos de ambos monómeros de etileno y de alcohol de vinilo. Pequeñas cantidades (por ejemplo, menos de 5 moles por ciento) de monómeros adicionales, pueden estar
20 incluidas en la estructura del polímero o injertados en la misma, dado que tales monómeros adicionales no alteran las propiedades sellantes de la composición. Tales monómeros adicionales incluyen, por ejemplo, el anhídrido maleico, estireno, propileno, ácido acrílico, acetato de vinilo y similares.

Los copolímeros de etileno y alcohol de vinilo pueden estar disponibles comercialmente o bien ser preparados mediante procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Con preferencia, la composición copolímera de etileno y alcohol de vinilo se elige de tal modo que una solución del 6 por ciento en peso del copolímero de etileno y alcohol de vinilo, y el 35 por ciento en peso de un agente de contraste de tántalo en DMSO, tiene una viscosidad igual a, o menor de, 60 centipoises a 20°C. Según resulta evidente para los expertos en la técnica, manteniendo iguales todos los demás factores, los copolímeros que tengan un peso molecular más bajo impartirán una viscosidad más baja a la composición
30 en comparación con los copolímeros de peso molecular más alto. En consecuencia, el ajuste de la viscosidad de la composición según sea necesario para el suministro del catéter, puede ser conseguido fácilmente mediante el simple ajuste del peso molecular de la composición copolímera.

Según resulta también evidente, la relación del etileno respecto al alcohol de vinilo en el copolímero, afecta a la hidrofobicidad/hidrofiliidad global de la composición, lo que a su vez afecta a la solubilidad/insolubilidad relativa en agua de la composición, así como también a la velocidad de precipitación del copolímero en una solución acuosa (por ejemplo, la sangre). En una realización particularmente preferida, los polímeros aquí empleados comprenden un mol por ciento de etileno de entre alrededor de 25 hasta alrededor de 60, y un mole por ciento de alcohol de vinilo de entre alrededor de 40 hasta alrededor de 75. Estas composiciones proporcionan las velocidades de precipitación requeridas,
40 adecuadas para su uso en el sellado de las endofugas que se derivan de la reparación endovascular de un aneurisma aórtico abdominal.

El término “agente de contraste” se refiere a un material radioopaco biocompatible (no tóxico) capaz de ser monitorizado durante la inyección en un mamífero mediante, por ejemplo, radiografía o fluoroscopia. El agente de contraste
45 puede ser soluble en agua o bien insoluble en agua. Ejemplos de agentes de contraste solubles en agua incluyen metrizamida, iopamidol, iotalamato de sodio, iodomida de sodio, y meglumina.

El término “agente de contraste insoluble en agua” se refiere a un material radioopaco insoluble en agua (es decir, que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mg/ml a 20°C), susceptible de ser monitorizado durante su inyección
50 en un mamífero mediante, por ejemplo, radiografía o fluoroscopia. Ejemplos de agentes de contraste insolubles en agua incluyen el tántalo, óxido de tántalo y sulfato de bario, los cuales están disponibles comercialmente en la forma adecuada para su uso *in vivo*. Los procedimientos para la preparación de tales agentes de contraste biocompatibles insolubles en agua que tienen un tamaño medio de partícula de alrededor de 10 μm o menos, se describen en lo que sigue. Otros agentes de contraste insolubles en agua incluyen el oro, el tungsteno y el platino.

55 El término “solvente biocompatible” se refiere a un material orgánico, líquido al menos a la temperatura corporal del mamífero en el que el polímero biocompatible es soluble y, en las cantidades utilizadas, es sustancialmente no tóxico. Los solventes biocompatibles adecuados incluyen, a título de ejemplo, etanol, acetona, dimetilsulfóxido, análogos/homólogos de dimetilsulfóxido, etil lactato, y similares. También se pueden emplear las mezclas acuosas con el solvente biocompatible, siempre que la cantidad de agua empleada sea suficientemente pequeña como para que el polímero disuelto precipite al contacto con la sangre. Con preferencia, el solvente biocompatible es dimetilsulfóxido (DMSO).

65 El término “encapsulado” según se utiliza con relación al agente de contraste que está encapsulado en el precipitado de polímero, no significa que infiera ningún atrapamiento físico del agente de contraste en el interior del precipitado del mismo modo que una cápsula encapsula a un medicamento. Al contrario, este término se utiliza para significar que se forma un precipitado integral coherente que no se separa en componentes individuales.

ES 2 310 516 T3

El término “se adhiere a”, según se utiliza aquí, significa que la composición formada *in situ* conserva la posición/localización en la que se formó la masa de polímero después de la inyección, y que funciona por tanto para sellar los vasos sanguíneos. Este término no significa necesariamente que la composición actúe como adhesivo aunque en el caso de, por ejemplo, un prepolímero de cianoacrilato, la composición sólida formada pueda, de hecho, ser adhesiva.

El término “pre-polímero biocompatible” se refiere a materiales que polimerizan *in situ* para formar un polímero y que, en las cantidades empleadas, son no tóxicos, químicamente inertes, y sustancialmente no inmunogénicos cuando se utilizan internamente en el paciente, y los cuales son sustancialmente insolubles en la sangre. Los pre-polímeros biocompatibles adecuados incluyen, a título de ejemplo, los cianoacrilatos^{14,15,16}, el hidroxietil metacrilato, los pre-polímeros de silicona, y similares. El pre-polímero puede ser un monómero o bien un oligómero reactivo¹⁶. Con preferencia, el pre-polímero biocompatible no induce inflamación crónica cuando se emplea *in vivo*.

Composiciones

Las composiciones utilizadas en el kit de piezas de esta invención y en los procedimientos relacionados, son composiciones fluidas biocompatibles, caracterizadas por el hecho de que estas composiciones forman una masa coherente *in vivo* que se adhiere a la pared vascular de los vasos sanguíneos cesando con ello el flujo sanguíneo a través de estos vasos y del saco aneurismal. Las composiciones de fluido empleadas en el kit de piezas de esta invención y en los procedimientos relacionados, son composiciones de polímero o de pre-polímero preparadas con métodos convencionales con los que se añade cada uno de los componentes y la composición resultante se mezcla o se agita conjuntamente hasta que la composición global es sustancialmente homogénea.

Las composiciones fluidas de polímero comprenden un polímero biocompatible, un solvente biocompatible y opcionalmente un agente de contraste. Tales composiciones pueden ser preparadas añadiendo cantidades suficientes de polímero biocompatible al solvente biocompatible con el fin de conseguir la concentración efectiva para la composición de polímero. Con preferencia, la composición de polímero comprenderá entre alrededor de un 2,5 y alrededor de un 12,0 por ciento en peso de composición de polímero biocompatible en base al peso total de la composición de polímero, y más preferentemente entre alrededor de un 4 y alrededor de un 5,4 por ciento en peso. En caso necesario, se puede utilizar un calentamiento y una agitación suaves para efectuar la disolución del polímero biocompatible en el solvente biocompatible, por ejemplo durante 12 horas a 50°C.

Cuando se emplea, se añaden cantidades suficientes de agente de contraste a la composición de polímero/solvente biocompatible para alcanzar la concentración efectiva para la composición completa. Con preferencia, la composición comprenderá entre alrededor de un 10 y alrededor de un 40 por ciento en peso del agente de contraste, y más preferiblemente entre alrededor de un 20 y alrededor de un 40 por ciento en peso, e incluso más preferentemente alrededor de un 30 por ciento en peso. En lo que respecta a que el agente de contraste puede no ser soluble en el solvente biocompatible (por ejemplo, agente de contraste insoluble en agua), se emplea agitación para efectuar la homogeneidad de la suspensión resultante.

Con el fin de aumentar la formación de la suspensión, el tamaño de partícula del agente de contraste insoluble en agua se mantiene preferentemente en alrededor de 10 μm o menos, y más preferiblemente entre alrededor de 1 y alrededor de 5 μm (por ejemplo, un tamaño medio de partícula de alrededor de 2 μm). En una realización preferida, el tamaño de partícula apropiado del agente de contraste se prepara, por ejemplo, por fraccionamiento. En tal realización, se añade un agente de contraste insoluble en agua tal como tántalo, que tiene un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 20 micras, a un líquido orgánico tal como etanol (absoluto), con preferencia en un entorno limpio. La agitación de la suspensión resultante seguida de sedimentación durante 40 segundos aproximadamente, permite que las partículas de mayor tamaño sedimenten de forma más rápida. La retirada de la porción superior de 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 se alcanza un tamaño medio de partícula deseado.

Cuando no se emplea ningún agente de contraste, el solvente biocompatible se emplea preferentemente a una concentración de entre el 88 y alrededor del 97,5 por ciento en peso de la composición de polímero biocompatible en base al peso total de la composición de polímero, y más preferiblemente entre alrededor del 90 y alrededor del 95 por ciento en peso.

Cuando se emplea un agente de contraste, el solvente biocompatible se emplea preferentemente a una concentración de entre el 52 y el 87,5 por ciento en peso en base al peso total de la composición; más preferiblemente, entre alrededor del 54,8 y alrededor del 76 por ciento en peso; e incluso más preferiblemente, entre el 64,8 y alrededor del 68 por ciento en peso. Ejemplos típicos de concentraciones adecuadas de componentes individuales, se proporcionan en la tabla que sigue:

ES 2 310 516 T3

Ejemplo	Polímero	Solvente	Agente de contraste
A	2,5% en peso	97,5% en peso	-
B	8% en peso	92% en peso	-
C	2,5% en peso	87,5% en peso	10% en peso
D	8% en peso	82% en peso	10% en peso
E	2,5% en peso	57,5% en peso	40% en peso
F	8% en peso	52% en peso	40% en peso
G	8% en peso	72% en peso	20% en peso
H	2,5% en peso	67,5% en peso	30% en peso
I	8% en peso	62% en peso	30% en peso
J	4% en peso	66% en peso	30% en peso
K	5,4% en peso	64,6% en peso	30% en peso

El orden particular de adición de los componentes al solvente biocompatible no es crítico, y la agitación de la solución/suspensión resultante se realiza según sea necesario para conseguir la homogeneidad de la composición. Con preferencia, la mezcla/agitación de la composición se lleva a cabo bajo una atmósfera anhidra a presión ambiental. La composición resultante se esteriliza con calor y a continuación se almacena preferentemente en botellas o viales de ámbar sellados, hasta que se necesite.

Cada uno de los polímeros mencionados en lo que antecede, se encuentra disponible comercialmente, pero puede ser también preparado mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los polímeros se preparan típicamente mediante técnicas convencionales tales como polimerización radical, térmica, de UV, por radiación γ , inducida por haz de electrones, empleando, según sea necesario, un catalizador de polimerización o un iniciador de polimerización para lograr la composición de polímero. La manera específica de realizar la polimerización no es crítica y las técnicas de polimerización empleadas no forman parte de esta invención.

Con el fin de mantener la solubilidad en el solvente biocompatible, los polímeros aquí descritos no son, con preferencia, de enlace cruzado.

Las composiciones fluidas aquí descritas pueden ser también composiciones de pre-polímero que comprenden con preferencia un pre-polímero biocompatible y opcionalmente un agente de contraste. Cuando se emplea un agente de contraste, tales composiciones pueden ser preparadas añadiendo cantidades suficientes del agente de contraste a la solución (por ejemplo, pre-polímero líquido) para conseguir la concentración efectiva para la composición completa. Con preferencia, la composición de pre-polímero comprenderá entre alrededor de un 10 y alrededor de un 40 por ciento en peso del agente de contraste, y más preferiblemente entre alrededor de un 20 y alrededor de un 40 por ciento en peso, e incluso más preferiblemente alrededor de un 30 por ciento en peso. Cuando el agente de contraste no es soluble en la composición de pre-polímero biocompatible, se utiliza agitación para efectuar la homogeneidad de la suspensión resultante. Con el fin de aumentar la formación de la suspensión, el tamaño de partícula del agente de contraste se mantiene preferentemente en alrededor de 10 μm o menos, y más preferiblemente entre alrededor de 1 y alrededor de 5 μm (por ejemplo, un tamaño medio de alrededor de 2 μm).

Cuando el pre-polímero es líquido, la utilización de un solvente biocompatible no es absolutamente necesaria, pero puede ser preferida para proporcionar una viscosidad apropiada, etc., a la composición. Con preferencia, cuando se emplea, el solvente biocompatible podrá comprender entre alrededor de un 30 y alrededor de un 90 por ciento en peso de la composición de pre-polímero biocompatible en base al peso total de la composición de pre-polímero, y más preferiblemente entre alrededor de un 60 y alrededor de un 80 por ciento en peso. Cuando se emplea un solvente biocompatible, la composición pre-polimérica comprende típicamente entre alrededor de un 10 y alrededor de un 70 por ciento en peso del pre-polímero, con preferencia entre alrededor de un 10 y alrededor de un 50 por ciento en peso, en base al peso total de la composición. Ejemplos típicos de concentraciones adecuadas de componentes individuales se proporcionan en la tabla que sigue:

ES 2 310 516 T3

Ejemplo	Pre-polímero	Solvente	Agente de Contraste
L	100% en peso	-	-
M	90% en peso	-	10% en peso
N	80% en peso	-	20% en peso
O	70% en peso	-	30% en peso
P	60% en peso	-	40% en peso
Q	70% en peso	30% en peso	-
R	10% en peso	90% en peso	-
S	60% en peso	30% en peso	10% en peso
T	30% en peso	30% en peso	40% en peso
U	40% en peso	30% en peso	40% en peso
V	60% en peso	10% en peso	30% en peso

En una realización particularmente preferida, el pre-polímero es un éster de cianoacrilato que se emplea preferentemente en ausencia de solvente biocompatible. Cuando se emplea de esa manera, la composición de cianoacrilato se elige de modo que tenga una viscosidad comprendida entre alrededor de 5 y alrededor de 20 centipoises a 20°C.

El orden particular de adición de los componentes no es crítico, y la agitación de la suspensión resultante se lleva a cabo según sea necesario para conseguir la homogeneidad de la composición. Con preferencia, la mezcla/agitación de la composición se realiza bajo atmósfera anhidra a la presión ambiental. La composición resultante se esteriliza y a continuación se almacena preferentemente en botellas o viales de ámbar sellados hasta que se necesite.

En una realización preferida, el agente de contraste empleado es la formulación Lipiodol disponible comercialmente, que contiene un aceite yodado de semilla de adormidera. Con preferencia, la formulación Lipiodol se emplea en una relación de peso de entre alrededor de 1:1 y 3:1 con relación al pre-polímero (por ejemplo, el cianoacrilato). Esta composición puede retardar la velocidad de polimerización de los pre-polímeros de cianoacrilato para proporcionar una medida de control sobre la velocidad de polimerización.

Procedimientos

Las composiciones descritas en lo que antecede pueden ser, pues, empleadas en procedimientos para la embolización de los vasos sanguíneos asociados al saco aneurismal, incluyendo las arterias lumbar y mesentérica inferior, inhibiendo con ello la formación de endofugas causadas por el flujo sanguíneo entre esos vasos y el saco aneurismal con anterioridad a la reparación endovascular de los aneurismas aórticos abdominales mediante una prótesis endovascular.

Específicamente, la reparación endovascular de tales aneurismas incluye la introducción de una prótesis endovascular en el aneurisma aórtico abdominal, lo que constituye un procedimiento conocido en la técnica, descrito por ejemplo por Parodi¹⁷. En una realización, este procedimiento consiste en la disección de la arteria femoral por la ingle, y la introducción de una prótesis endovascular en el interior del aneurisma aórtico abdominal con la utilización de un catéter adecuado. Tras la inserción, la prótesis excluye el saco aneurismal de la circulación vascular sistémica, reparando con ello el aneurisma. Las prótesis endovasculares adecuadas para la reparación endovascular de los aneurismas aórticos abdominales, son bien conocidas en la técnica y han sido descritas, por ejemplo, por Beebe, y col⁵. Tales prótesis, en sí mismas, no forman parte de esta invención. De forma similar, los catéteres para el suministro de las prótesis endovasculares hasta el sitio del aneurisma aórtico abdominal, son bien conocidos en la técnica y están comercialmente disponibles. Tales catéteres, en sí mismos, no forman tampoco parte de esta invención.

En los procedimientos aquí descritos, una cantidad suficiente de la composición fluida descrita en lo que antecede, se introduce en los vasos sanguíneos, con preferencia bajo fluoroscopia, de modo que la embolización de los vasos sanguíneos pueda ser visualizada. La cantidad específica de composición fluida viene impuesta por el tamaño total del vaso sanguíneo, y por otros factores tales como la concentración de polímero/pre-polímero en la composición, la velocidad de formación de sólidos, etc. Tales factores están también dentro del alcance del estado actual de la técnica.

ES 2 310 516 T3

Con anterioridad al sellado de la endofuga potencial de la manera que se ha descrito en lo que antecede, el médico clínico deberá identificar en primer lugar el sitio o los sitios de la endofuga potencial, que incluyen típicamente las arterias lumbar y mesentérica inferior asociadas al propio aneurisma¹⁹.

5 El acceso a esos sitios de los vasos sanguíneos a donde debe ser suministrada la composición fluida, puede ser logrado mediante acceso con catéter endovascular a través de la arteria femoral, lo cual se conoce bien en la práctica de la radiología intervencional, o mediante una aguja. Una vez que se ha logrado el acceso, se procede al suministro de la composición fluida según se ha descrito en lo que antecede.

10 Un procedimiento particularmente preferido para el suministro de las composiciones con catéter, utilizado en esta invención, hasta el sitio deseado de los vasos sanguíneos, es a través de un catéter médico de pequeño diámetro. El catéter particular empleado no es crítico siempre que los componentes poliméricos del catéter sean compatibles con la composición fluida (es decir, los componentes no se degraden fácilmente en la composición fluida). A este respecto, se prefiere utilizar polietileno en los componentes del catéter debido a su carácter inerte en presencia de la composición
15 fluida aquí descrita. Otros materiales compatibles con las composiciones fluidas pueden ser fácilmente determinados por los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, otras poliolefinas, fluoropolímeros, (por ejemplo, Teflon®), silicona, etc.

Otro procedimiento particularmente preferido para la inyección por catéter de la composición de polímero de
20 esta invención, ha sido descrito por Greff, y col., en la Patente U.S. núm. 5.830.178, la cual fue concedida el 3 de Noviembre de 1998.

25 Cuando una composición fluida que comprende un polímero biocompatible se introduce en el vaso sanguíneo, el solvente biocompatible se difunde rápidamente en la sangre, y se forma una masa sólida coherente *in situ*, cuyo precipitado es el polímero insoluble en agua con algún agente de contraste encapsulado en el mismo. Sin limitarse a ninguna teoría, se cree que inicialmente se forma un precipitado de carácter entre gel blando y sólido esponjoso tras el contacto con la sangre, cuya masa se adhiere a la pared vascular embolizando con ello el vaso sanguíneo.

30 Cuando una composición fluida que comprende un pre-polímero biocompatible se introduce en un vaso sanguíneo, el pre-polímero se polimeriza *in situ* para formar una masa sólida coherente o película con algún agente de contraste insoluble en agua encapsulado en la misma. Esta masa se adhiere a la pared vascular embolizando con ello el vaso.

35 La embolización de los vasos sanguíneo por medio de la composición fluida, puede ser confirmada mediante la inyección de un agente de contraste independiente, tal como iopamidol (mezcla al 50:50 con solución salina) en el flujo de sangre de la aorta. El fallo de este agente de contraste en cuanto a alcanzar, o fluir por, los vasos ocluidos tal y como puede ser visualizado mediante fluoroscopia, confirma la embolización de estos vasos sanguíneos.

40 La embolización de los vasos sanguíneos puede ser llevada a cabo como protocolo inicial durante la reparación quirúrgica del aneurisma aórtico abdominal o en un procedimiento separado realizado con anterioridad a la reparación quirúrgica. Todo lo que se requiere es identificar un aneurisma aórtico en el paciente, identificar los vasos asociados al aneurisma, e introducir la composición fluida para embolizar los vasos sanguíneos que causan el flujo de sangre por el saco aneurismal tras la colocación de la prótesis endovascular causando con ello la formación de endofugas.

Utilidad

45 Los procedimientos aquí descritos son útiles para inhibir la formación de las endofugas que se derivan del flujo sanguíneo hasta, o desde, los vasos sanguíneos asociados al saco aneurismal, incluyendo las arterias lumbar y mesentérica inferior, tras la reparación endovascular de aneurismas aórticos abdominales. En consecuencia, estos procedimientos encuentran un uso en sujetos humanos y en otros mamíferos que requieran una reparación endovascular de aneurismas
50 aórticos abdominales.

Adicionalmente, cuando se emplea un agente de contraste insoluble en agua, la estabilidad del cierre puede ser monitorizada semanas, meses o incluso años después del sellado mediante técnicas fluoroscópicas no invasivas. El re-sellado de los vasos sanguíneos se ve también facilitado por la presencia del agente de contraste insoluble en agua, al
55 permitir que el médico clínico identifique fácilmente el sitio del vaso sanguíneo tratado previamente.

Se ha contemplado que los procedimientos expuestos en lo que antecede puedan ser empleados para inhibir la formación de las endofugas que se derivan de la inserción de una prótesis endovascular en sitios vasculares distintos de la aorta abdominal. Tales prótesis podrían ser utilizadas para reparar aneurismas y otras enfermedades vasculares
60 en sitios vasculares tales como los vasos periféricos.

Esta invención ha contemplado un kit de piezas que utiliza los componentes de los procedimientos aquí descritos. Este kit comprende los siguientes componentes:

65 (a) una composición fluida que es una composición de polímero o de pre-polímero, preferentemente una composición elegida en el grupo consistente en (i) un polímero biocompatible y un solvente biocompatible, y (ii) un pre-polímero biocompatible y un agente de contraste insoluble en agua, cuya composición fluida forma una masa coherente en presencia de la sangre, cuya masa se adhiere a la superficie vascular;

ES 2 310 516 T3

(b) un catéter adecuado para suministrar la composición fluida al sitio vascular del flujo sanguíneo hacia, o desde, el saco aneurismal, y

(c) un catéter adecuado para suministrar una prótesis endovascular hasta el aneurisma.

5

En una realización preferida, el kit comprende además una prótesis endovascular.

En otra realización, este kit comprende los siguientes componentes:

10 (a) una composición fluida que comprende una composición elegida en el grupo que consiste en (i) un polímero biocompatible y un solvente biocompatible, y (ii) un pre-polímero biocompatible y un agente de contraste insoluble en agua, cuya composición fluida forma una masa coherente en presencia de la sangre, cuya masa se adhiere a la superficie vascular;

15 (b) un catéter adecuado para suministrar la composición fluida hasta el sitio vascular del flujo de sangre hacia, o desde, el saco aneurismal, y

(c) una prótesis endovascular.

20 Los ejemplos que siguen van a ser expuestos para ilustrar la invención reivindicada, y no deben ser entendidos como limitación de la misma.

Ejemplos

25 A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas están expresadas en grados Celsius. También, en estos ejemplos y en cualquier otra parte, las abreviaturas que siguen tienen los siguientes significados:

atm = atmósferas

30 cc = centímetro cúbico

cm = centímetro

DMSO = dimetilsulfóxido

35 VEOH = copolímero de etileno y alcohol de vinilo

g = gramo

40 hrs = horas

IM = intramuscularmente

in. = pulgada

45 IU = unidades internacionales

IV = intravenosamente

kg = kilogramo

50 mg = miligramo

min. = minuto

55 ml = mililitro

mm = milímetro

PTFE = politetrafluoretileno

60 seg. = segundos

SQ = subcutáneamente

65 μm = micra

ES 2 310 516 T3

Ejemplo 1

El propósito de este ejemplo consiste en demostrar la preparación de una composición fluida útil en los procedimientos de la invención.

Específicamente, se preparó una composición de polímero VEO de la siguiente manera:

Composición

A) 8 g de VEO

B) 30 g de tántalo que tenía un tamaño medio de partícula de 3 μm (distribución estrecha de tamaño), y

C) 100 ml de DMSO.

El componente A) fue añadido al componente C) a 50°C, y agitado durante 2 hrs sobre una placa caliente bajo una cabecera de argón. A esta composición resultante se añadió el componente B) y la mezcla resultante fue mezclada hasta que fue homogénea.

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra un protocolo para el sellado de las endofugas que pueden derivarse de la reparación endovascular de un aneurisma aórtico abdominal en una especie de perro. En este ejemplo, las endofugas potenciales se sellaron mediante embolización de los vasos sanguíneos procedentes del saco aneurismal que podrían permitir el flujo de sangre desde el aneurisma. Lo que sigue ilustra el protocolo que puede ser empleado:

Equipo Utilizado

Alambres Guía 0,035/0,038 3J (Cook, Bloomington, IN)

Catéteres Angiográficos 5 F (Enrollado en espiral - Royal Flush II; Cook, Bloomington, IN)

Fundas Introdutoras 10-14F (funda Checkflow; Cook, Bloomington, IN)

Catéteres de Angioplastia de Globo (10x2/10x4/10x6/16x2/18x2/22x2) - (Blue Max y XXL; Meditech, Massachusetts)

Injerto de PTFE de 4 mm (Gore and Associates, Flagstaff, Ariz.)

Punzón Aórtico de 4 mm (Medtronic, Minneapolis, Minn.)

Dilatadores Estenóticos Palmaz: P104, P4014, P5014 (Jonson and Jonson Interventional Systems, New Jersey)

Catéteres de Infusión (Easy Rider™, Micro Therapeutics, Irvine, CA)

Alambre de Microguía (Silver Speed™, Micro Therapeutics, Irvine, CA)

Composición del Ejemplo 1

Hypaque 76/Nycomed, Princeton, New Jersey)

Catéter de Guiado 5F (Cordis, Miami Lakes, FL).

Procedimientos Pre-quirúrgicos

El animal se mantuvo en ayuno durante 24 hrs con anterioridad a la cirugía, y a continuación fue pre-anestesiado con 0,01 mg/kg de Glicopirrolato SQ seguido de un anestesiado con una combinación de Butorfanol, Xilazina y Telazol. Esta combinación se proporciona de tal modo que se suministran 6,6 ml/kg de Telazol IM. A continuación, el animal es incubado y conectado a anestesia de gas isoflurano al 1-3%.

Se coloca un catéter de calibre 20 en la vena cefálica del animal y se administra solución salina al 0,9% intravenosamente a una relación de 1-4 ml/kg/hr y después se recogen 15 ml de sangre para un perfil CBC hepático.

ES 2 310 516 T3

Se utilizó una preparación quirúrgica estéril y un drapeado estándar. La arteria carótida o femoral derecha se puso al descubierto a través de un corte en el vaso y se colocaron bucles hemostáticos distal y proximal. A continuación se realizó una arteriotomía y la funda introductora (10-12F) se hizo avanzar hacia el lumen de la arteria. La funda y la arteria se fijaron a continuación.

5

Después de colocar la introductora, el animal fue heparinizado IV con 100 unidades de heparina/kg de peso corporal.

Un catéter 5F de medición enrollado en espiral se introdujo sobre un alambre de guía "J" estándar de 3 mm, 0,035 pulgadas. Se obtuvo un aortograma de proyección de flujo anteroposterior con el uso de un medio de contraste, y se midió el diámetro mediolateral de la aorta infrarrenal del perro con el uso de los marcadores del enrollado en espiral como medio de estandarización. Se requirió rayos X de película plana durante la arteriografía de contraste.

De acuerdo con las mediciones de la aorta infrarrenal, se desplegó un dilatador estenótico Palmaz en la aorta infrarrenal sobre un globo de angioplastia de 4 cm de largo, 10 mm de diámetro, con el uso de una guía fluoroscópica. A continuación se sobredilató la aorta infrarrenal hasta 1,5-2,0 su diámetro normal medido en el perro a 6-8 atm, con la utilización de un calibre de presión estándar para una inflación simple que tardó 30 seg.

El globo se retiró sobre un alambre, y se sustituyó por el catéter de medición enrollado en espiral. Se obtuvo un aortograma repetido y se midió el aneurisma aórtico abdominal en el animal. Se obtuvo una película plana, con y sin inyecciones de medio de contraste con todas las prótesis en el campo de visión.

A continuación se introdujo un catéter 5F de guiado y pasó hasta el sitio del aneurisma. Bajo fluoroscopia, se inyectó contraste para visualizar las arterias procedentes del saco aneurismal (por ejemplo, las arterias lumbar, mesentérica inferior). Se hizo pasar un microcatéter 3F con un alambre de microguía a través del catéter de guiado y se cateterizó cada arteria identificada. El agente embólico líquido fue inyectado en cada arteria para sellar el vaso e impedir cualquier flujo de sangre.

Para construir el injerto endovascular, se dilató un injerto de PTFE de 4 mm con un catéter de globo de 10 mm x 6 cm. Un dilatador estenótico Palmaz expansible con globo (P 104) fue asegurado en el extremo proximal del injerto con dos suturas. Este injerto endovascular fue montado en catéteres de globo de 10 mm x 6 cm y retirado hacia atrás por la funda introductora. El injerto fue perforado proximalmente con un punzón aórtico de 4 mm, lo que produce un defecto en el injerto que es la fuente de la endofuga. Este endoinjerto fue colocado coaxialmente en el interior del aneurisma y fue dilatado con un globo de catéter hasta un diámetro final de injerto de 9 mm. El globo se extrajo y otro dilatador estenótico Palmaz (P 104) fue fijado en el extremo distal del endoinjerto.

El globo se retiró de nuevo sobre un alambre, y se sustituyó por el catéter de medición enrollado en espiral. Se obtiene un aortograma repetido y se midió el aneurisma aórtico abdominal en el animal. Se obtuvo una película plana, con y sin inyecciones de medio de contraste, con la prótesis en el campo de visión. El aortograma muestra que no hay ninguna fuga de sangre a través del defecto por orificio punzonado en las arterias embolizadas o flujo retrógrado desde las arterias embolizadas hacia el saco aneurismal.

Tras la terminación, la arteriotomía se cierra con suturas interrumpidas de polipropileno, y el tejido circundante se sutura. Se deja que el animal se recupere antes de ser devuelto a una jaula.

45

A la terminación de la cirugía, se suministró al animal aproximadamente 25.000 IU/kg de procaína y benzatina penicilina SQ.

En el post-operatorio, el animal recibió 325 mg/día de aspirina durante 8 semanas y 1 g/día de ampicilina durante 3 días.

Después de 1 semana, un escáner CT con tinte en el perro, mostró que no hay endofugas asociadas al endoinjerto del aneurisma aórtico abdominal.

55

Ejemplo 3

(Ejemplo comparativo)

Este ejemplo ilustra los procedimientos utilizados para acceder a una endofuga simulada en el interior del saco del aneurisma después de la colocación de la prótesis en el interior del aneurisma aórtico abdominal (AAA). Específicamente, este ejemplo emplea el siguiente protocolo.

Un perro macho de 25 kg fue preparado y anestesiado de acuerdo con el Ejemplo 2 anterior. A continuación se hizo una incisión en la línea media abdominal y se dejó al descubierto la aorta descendente. Se realizó una arteriotomía de 15 mm en la aorta y se suturó una trayectoria de fascia sobre esta abertura creando un aneurisma de un tamaño de aproximadamente 4,5 x 3,5 x 4,0 cm. Tres catéteres de globo Fogarty 4F fueron colocados en el aneurisma a través de la arteria carótida bajo fluoroscopia, y cada catéter de globo se llenó a continuación con solución de contraste que

65

ES 2 310 516 T3

comprende 50:50 de solución salina:Hypaque 76 (0,25 cc, 0,25 cc y 0,5 cc, respectivamente). Se colocó un dilatador estenótico Wall de 12 mm x 5 cm en el interior de la aorta y sobre la abertura del aneurisma. Para acceder al saco aneurismal a través del injerto, se colocó un catéter de guía 6F por la aorta hasta el injerto a través de la arteria femoral, y se introdujo una aguja de 22 G x 40 cm a través del catéter de guía. La punta de la aguja fue curvada alrededor de 45 grados. Bajo fluoroscopia, la pared del injerto fue punzonada y la punta de la aguja se hizo avanzar hacia el saco aneurismal. Cada uno de los tres globos lleno, fue colocado con éxito y punzado para liberar el agente de contraste que fue visualizado por medio de fluoroscopia. Para completar esta simulación, se inyectó a continuación una cantidad suficiente de la composición del Ejemplo 1 a través de la aguja para rellenar el saco aneurismal. Esta composición, tras el contacto con la sangre del saco aneurismal, solidificó.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 310 516 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un kit de piezas para su uso en la inhibición de la formación de las endofugas que se derivan de la inserción de una prótesis endovascular en un sitio vascular, que comprende:
- 10 (a) una composición fluida que comprende una composición elegida en el grupo consistente en (i) un polímero biocompatible y un solvente biocompatible, y (ii) un pre-polímero biocompatible y un agente de contraste insoluble en agua, cuya composición fluida forma una masa coherente en presencia de la sangre, cuya masa se adhiere a la superficie vascular;
- (b) un catéter adecuado para el suministro de la composición fluida hasta la superficie vascular, y
- (c) un catéter adecuado para el suministro de una prótesis endovascular hasta el aneurisma.
- 15 2. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha composición fluida comprende un polímero biocompatible y un solvente biocompatible.
3. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho polímero biocompatible se elige en el grupo consistente en polímeros de acetato de celulosa, copolímeros de etileno y alcohol de vinilo, y poliacrilatos.
- 20 4. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho polímero biocompatible es un polímero de acetato de celulosa o un copolímero de etileno y alcohol de vinilo.
5. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho solvente biocompatible se elige en el grupo consistente en dimetilsulfóxido, etanol, etil lactato, y acetona.
- 25 6. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho solvente biocompatible es dimetilsulfóxido.
7. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha composición fluida comprende además un agente de contraste.
- 30 8. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho agente de contraste es un agente de contraste insoluble en agua.
- 35 9. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho agente de contraste insoluble en agua se elige en el grupo consistente en tántalo, óxido de tántalo, tungsteno y sulfato de bario.
10. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho agente de contraste insoluble en agua adopta forma de partículas que tienen un tamaño medio de partícula de alrededor de 10 μm o menos.
- 40 11. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho agente de contraste es un agente de contraste soluble en agua.
12. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho agente de contraste soluble en agua se elige en el grupo consistente en metrizamida, iopamidol, iotalamato de sodio, iodomida de sodio, y meglumina.
- 45 13. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha composición fluida comprende un pre-polímero biocompatible y un agente de contraste insoluble en agua.
14. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho agente de contraste insoluble en agua se elige en el grupo consistente en tántalo, óxido de tántalo, tungsteno y sulfato de bario.
- 50 15. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicho agente de contraste insoluble en agua adopta forma de partículas que tienen un tamaño medio de partícula de alrededor de 10 μm o menos.
- 55 16. El kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el pre-polímero biocompatible se elige en el grupo consistente en cianoacrilatos, hidroxietil metacrilato y pre-polímero de silicona.
17. El kit de piezas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende además una prótesis endovascular.
- 60 18. Un kit de piezas para su uso en la inhibición de la formación de las endofugas que se derivan de la inserción de una prótesis endovascular en un sitio vascular, que comprende:
- 65 (a) una composición fluida que comprende una composición elegida en el grupo consistente en (i) un polímero biocompatible y un solvente biocompatible, y (ii) un pre-polímero biocompatible y un agente de contraste insoluble en agua, cuya composición fluida forma una masa coherente en presencia de la sangre, cuya masa se adhiere a la superficie vascular;

ES 2 310 516 T3

(b) un catéter adecuado para el suministro de la composición fluida hasta la superficie vascular, y

(c) una prótesis endovascular.

5 19. El uso de una composición fluida biocompatible adecuada para que solidifique tras su suministro a los vasos sanguíneos, para la elaboración de un medicamento para la profilaxis de las endofugas que se derivan de la reparación endovascular de aneurismas aórticos abdominales, que comprende administrar las composiciones fluidas biocompatibles a pacientes en espera de reparación endovascular mediante la provisión con catéter de una prótesis endovascular hasta el sitio de dicho aneurisma,

10 en el que dicha composición fluida biocompatible comprende una composición elegida en el grupo consistente en (i) un polímero biocompatible, y (ii) un pre-polímero biocompatible, y

15 en el que dicha composición fluida biocompatible forma una masa coherente en presencia de la sangre, cuya masa se adhiere a la superficie vascular embolizando con ello el vaso sanguíneo.

20 20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicha composición fluida comprende un polímero biocompatible y un solvente biocompatible.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 19 ó 20, en el que dicho polímero biocompatible se elige en el grupo consistente en polímeros de acetato de celulosa, copolímeros de etileno y alcohol de vinilo, y poliacrilatos.

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 19 ó 20, en el que dicho polímero biocompatible es un polímero de acetato de celulosa o un copolímero de etileno y alcohol de vinilo.

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dicho solvente biocompatible se elige en el grupo consistente en dimetilsulfóxido, etanol, etil lactato, y acetona.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dicho solvente biocompatible es dimetilsulfóxido.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 19 ó 20, en el que dicha composición fluida comprende además un agente de contraste.

26. El uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que dicho agente de contraste es un agente de contraste insoluble en agua.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho agente de contraste insoluble en agua se selecciona en el grupo consistente en tántalo, óxido de tántalo, tungsteno, y sulfato de bario.

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho agente de contraste insoluble en agua adopta forma de partículas que tienen un tamaño medio de partícula de alrededor de 10 μm o menos.

29. El uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que dicho agente de contraste es un agente de contraste soluble en agua.

30. El uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que dicho agente de contraste soluble en agua se elige en el grupo consistente en metrizamida, iopamidol, iotalamato de sodio, iodomida de sodio, y meglumina.

31. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicha composición fluida comprende un pre-polímero biocompatible y un agente de contraste insoluble en agua.

32. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en el que dicho agente de contraste insoluble en agua se elige en el grupo consistente en tántalo, óxido de tántalo, tungsteno, y sulfato de bario.

33. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en el que dicho agente de contraste insoluble en agua adopta forma de partículas que tienen un tamaño medio de partícula de alrededor de 10 μm o menos.

34. El uso de acuerdo con la reivindicación 19 ó 31, en el que el pre-polímero biocompatible se elige en el grupo consistente en cianoacrilatos, hidroxietil metacrilato, y pre-polímero de silicona.