

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 676**

51 Int. Cl.:

A61L 31/14 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 27/52 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 29/14 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2010 PCT/US2010/000737**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.09.2010 WO10104584**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2010 E 10712185 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2405953**

54 Título: **Artículos y métodos para tratar condiciones vasculares**

30 Prioridad:

13.03.2009 US 404083

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2020

73 Titular/es:

W.L. GORE & ASSOCIATES, INC. (100.0%)
555 Paper Mill Road, P.O. Box 9206
Newark DE 19714, US

72 Inventor/es:

CLEEK, ROBERT, L.;
DRUMHELLER, PAUL, D. y
HOLLAND, THERESA, A.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 743 676 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

Artículos y métodos para tratar condiciones vasculares

Campo de la invención

La presente invención se refiere a los artículos de las terapias vasculares para tratar una variedad de condiciones vasculares.

Antecedentes de la invención

Las condiciones vasculares surgen de una variedad de causas y, en algunos casos, requieren intervención quirúrgica o endovascular. El traumatismo del sistema vascular también puede requerir intervención quirúrgica para tratar la anatomía con traumatismo. El implante a largo plazo de las prótesis vasculares, incluidos los injertos vasculares, injertos de endoprótesis y endoprótesis, y la aplicación de las modalidades de tratamiento, incluida la angioplastia con balón, a menudo, se realizan para tratar condiciones vasculares, incluida la enfermedad vascular y el traumatismo vascular.

Se han observado consecuencias de la intervención quirúrgica después del implante de las prótesis vasculares, incluidos los injertos vasculares, los injertos de endoprótesis, las endoprótesis y otras prótesis, particularmente, cuando se forma una anastomosis. Las consecuencias de la intervención quirúrgica incluyen, pero no se limitan a inflamación, hiperplasia intimal, estenosis y restenosis de los vasos sanguíneos tratados cerca de la anastomosis formada. La inflamación es una respuesta fisiológica de un cuerpo mamífero a una cirugía, lesión, irritación o infección. Una respuesta inflamatoria implica actividades biológicas complejas en los niveles químicos, celulares, de tejidos y de órganos. Generalmente, una respuesta inflamatoria es un intento protector para eliminar un estímulo nocivo, así como también, para iniciar un proceso de curación del tejido afectado o con traumatismo. La hiperplasia intimal es una condición patológica en la que una respuesta inflamatoria sobreabundante se inicia e implica la estimulación, migración y proliferación de numerosos tipos de células. La estenosis y restenosis son constricciones del lumen de los vasos sanguíneos y pueden ser causadas por mecanismos que incluyen, pero no se limitan a la incompatibilidad de la distensibilidad entre el vaso nativo y la prótesis vascular implantada, la respuesta del tejido anfitrión a un material implantado, los estados de enfermedad previos y la infección. La estenosis y la restenosis pueden evolucionar a un punto en donde se requiere de intervención quirúrgica para aumentar el diámetro del lumen de vaso sanguíneo del vaso sanguíneo o la prótesis vascular implantada para establecer un conducto menos restrictivo para el flujo sanguíneo.

Las condiciones vasculares adicionales que pueden requerir intervención quirúrgica o endovascular incluyen, pero no se limitan a la lesión vascular, la intervención profiláctica vascular, la enfermedad vascular, la flebitis, la hiperplasia intimal, las placas vulnerables, las placas carótidas, la placa coronaria, la placa vascular, la enfermedad aneurismática, las disecciones vasculares, las placas ateroscleróticas, las lesiones ateroscleróticas, la infección vascular y la sepsis vascular.

Una estrategia para el tratamiento de estas condiciones vasculares implica la administración local de un agente activo farmacéutico o biológico en un vehículo líquido dentro de los espacios lumenales de un vaso sanguíneo en o cerca del sitio de la condición vascular. El vehículo líquido que contiene el agente activo farmacéutico o biológico está en contacto con los tejidos del espacio luminal en el sitio de tratamiento vascular durante un tiempo determinado (tiempo de permanencia). Sin embargo, esta estrategia, a menudo, requiere tiempos de permanencia extensos en el sitio de tratamiento vascular para asegurar la administración adecuada y la retención del agente bioactivo en el sitio de tratamiento vascular para tratar la condición vascular. Incluso con tiempos de permanencia extensos, la administración y la retención del agente bioactivo en el sitio de tratamiento vascular mediante el uso de esta estrategia puede ser insuficiente para tratar la condición vascular. Otra estrategia terapéutica es el implante de prótesis vasculares que tienen un recubrimiento con fármacos para administrar un fármaco a un lumen de un vaso sanguíneo u otro conducto vascular. Los ejemplos de prótesis vasculares que tienen un recubrimiento con fármacos incluyen, pero no se limitan a endoprótesis, injertos de endoprótesis, injertos y balones de angioplastia. Otros ejemplos de prótesis vasculares que tienen un recubrimiento farmacológico son las endoprótesis farmacológicas y los injertos de endoprótesis farmacológicas (DES). Las DES se usan en el tratamiento de la arteriopatía coronaria y la enfermedad arterial periférica. A menudo, se requiere un grado alto de experiencia médica para implantar las DES sin dañar o crear un traumatismo en el tejido vascular circundante. El tratamiento de una condición vascular por medio de un implante de DES puede requerir el implante a largo plazo de la prótesis vascular. El implante a largo plazo de la prótesis vascular también puede tener como resultado un traumatismo mecánico en el sitio de tratamiento vascular debido a la naturaleza no lubricada del recubrimiento farmacológico. El implante a largo plazo de la prótesis vascular también puede tener como resultado una reacción no deseada del tejido en el sitio de tratamiento vascular debido a los componentes de la prótesis vascular y/o al recubrimiento farmacológico. En consecuencia, es deseable tener un método mejorado para el tratamiento de las condiciones vasculares que, para poder llevarse a cabo, requiera una experiencia médica mínima. Es deseable tener un método mejorado para el tratamiento de las condiciones vasculares que evite los implantes a largo plazo. Los balones farmacológicos (DEB) son ejemplos adicionales de prótesis vasculares que tienen un recubrimiento farmacológico. La bibliografía describe el uso de los DEB para el tratamiento de la arteriopatía coronaria y la enfermedad arterial periférica (véase, por ej., la

patente estadounidense N°. 5,102,402, expedida para Dror et al.). Dror et al. describe el colocar de un DEB en un lumen de vaso sanguíneo para tratar la pared del vaso, inflar el balón y poner en contacto la superficie del balón con la pared del vaso luminal para administrar un fármaco en la pared del vaso sanguíneo. Otro ejemplo de tratamiento con DEB implica un balón de angioplastia que tiene microagujas (véase, por ej., la patente estadounidense N°. 5171217; 5,538,504; y 6,860,867). Los DEB, a menudo, requieren un grado alto de experiencia médica para ser implementados. El implante de los DEB también puede tener como resultado un traumatismo mecánico en el sitio de tratamiento vascular debido a los componentes del DEB y/o del recubrimiento farmacológico. Es deseable tener métodos mejorados para el tratamiento y la prevención de las condiciones vasculares que se implementan de forma simple y fácil. También es deseable tener métodos para tratar y prevenir las condiciones vasculares que eviten el traumatismo mecánico en el sitio de tratamiento vascular y sean compatibles con la administración de una amplia variedad de fármacos.

Además, de la administración de fármacos a los vasos sanguíneos desde las endoprótesis, los injertos de endoprótesis, los injertos y otras prótesis, los métodos de administración de fármacos intraluminal incluyen métodos que "allanan" las superficies lumbales de un vaso sanguíneo (véase, por ej., las patentes estadounidenses N°. 5,213,580; 5,674,287; 5,749,922; y 5,800,538). Estos métodos de "allanamiento" implican la fijación, polimerización y unión de un sistema de administración de fármacos al lumen de un vaso sanguíneo. La degradación de los sistemas de administración de este tipo oscila entre días y semanas. Los métodos pueden ser complejos ya que implican reacciones químicas con el lumen del vaso sanguíneo. Estas reacciones químicas pueden inducir traumatismo al sitio de tratamiento vascular. Es conveniente tener métodos mejorados para el tratamiento y la prevención de las condiciones vasculares que evitan la "pavimentación" de las superficies lumbales del vaso sanguíneo.

Se describen los métodos de administración de fármacos a ubicaciones perivasculares. La patente estadounidense N°. 6,726,923, expedida a Lyer, y la patente estadounidense N°. 5,527,532, expedida a Edelman, describen envolturas farmacoactivas perivasculares y matrices aplicadas a las superficies adventicias de un vaso sanguíneo para tratar la inflamación vascular. La patente estadounidense N°. 5,893,839, expedida a Johnson, describe un método para tratar laestenosis que implica la administración de sustancia activa biológica de forma percutánea. La patente estadounidense N°. 6,730,313, expedida a Helmus et al., describe un método para tratar la hiperplasia intimal que implica el contacto con una superficie exterior de un vaso sanguíneo con vehículo de administración de fármacos "fluidos".

Estos métodos, usualmente, requieren técnicas de procedimiento complejas, a menudo, implementadas mediante técnicas quirúrgicas invasivas. Además, estos métodos pueden requerir el implante a largo plazo de una prótesis vascular, envolturas farmacoactivas, matrices y vehículos de administración de fármacos fluidos. El implante a largo plazo de la prótesis vascular, envolturas farmacoactivas, matrices, y vehículos de administración de fármacos fluidos también pueden tener como resultado una reacción no deseada del tejido en el sitio de tratamiento vascular debido a la naturaleza de sus componentes. Es conveniente tener métodos mejorados para el tratamiento y la prevención de condiciones vasculares que permitan administrar una amplia variedad de fármacos y biología al tejido vascular enfermo o con traumatismo sin la necesidad de implantes a largo plazo, que se implementen fácilmente, y que se apliquen mediante técnicas quirúrgicas y endovasculares.

Li et al. (publicación de la solicitud de patente estadounidense 2002/0019369) describen una composición de ciclodextrina con base polimérica inyectable realizada a partir de ciclodextrina, polietilenglicol y una cantidad farmacológicamente efectiva de al menos un fármaco. Li et al. además, describen que su composición puede usarse por vía subcutánea, intramuscular, intradérmica o intracraneal. Sin embargo, Li et al. no enseñan que su composición pueda inyectarse en una vasculatura o en la sangre circulante.

Como se describe en la bibliografía, las composiciones realizadas a partir de ciclodextrina y polietilenglicol forman complejos de inclusión. Los complejos de inclusión tienen forma de hidrogeles, disoluciones turbias y precipitados (Li, J Biomed Mater Res, 65A, 196, 2003; Harada, Macromolecules, 26, 5698, 1993; Harada, Macromolecules, 23, 2821, 1990).

Ciertamente, como se indica en la bibliografía, la inyección de las partículas en la forma de materiales de hidrogel, disoluciones turbias y precipitados en la vasculatura o en la sangre circulante puede tener consecuencias adversas, entre ellas disminución de la efectividad del fármaco, flebitis, embolismo y bloqueo de los capilares (Nemec, Am J Heath Syst Pharm, 65, 1648, 2008; Wong, Adv Drug Del Rev, 60, 939, 2008; Minton, Nutrition, 14, 251, 1998; Tian, Polym Int, 55, 405, 2006). El prospecto de una disolución farmacéutica inyectable contraindica la inyección en la vasculatura o en la sangre circulante si la disolución farmacéutica inyectable es turbia o contiene precipitados.

Sigue habiendo una necesidad de mejorar las terapias vasculares para tratar una variedad de condiciones vasculares. Las terapias mejoradas se implementarían fácilmente y obviarían el traumatismo inducido mecánica o químicamente en el sitio de tratamiento vascular. Las terapias mejoradas permitirían la administración de un material de gel que contiene agentes bioactivos, turbios, tixotrópicos en el tejido vascular en un sitio de tratamiento vascular. El material de gel liberaría rápidamente uno o más agentes bioactivos contenidos por el material de gel al tejido vascular que requiere tratamiento o reparación. El material de gel se disolvería en la sangre circulante sin ocluir las estructuras vasculares ubicadas distalmente (es decir, en dirección descendente) al sitio de administración. Las terapias se podrían aplicar de manera profiláctica, intervencionista, quirúrgica o endovascular.

Compendio de la invención

La invención se presenta en la reivindicación 1. Otras características seleccionadas se recitan en las reivindicaciones dependientes. La inyección de geles no forma parte de la invención.

Se describen métodos de tratamiento o prevención de una condición vascular con un material de gel que contiene agentes bioactivos, turbios, tixotrópicos. Se describe un método que puede usarse para tratar o reparar las estructuras vasculares con traumatismo. El material de gel administrará fácilmente uno o más agentes bioactivos contenidos por el material de gel a un sitio de tratamiento vascular enfermo o propenso a enfermarse que requiere tratamiento o reparación. El material de gel puede inyectarse directamente en los espacios lumenales de los vasos sanguíneos y otras estructuras anatómicas conductoras de líquidos con poco o sin traumatismo mecánico o químico en los tejidos vasculares del sitio de tratamiento vascular. Después del contacto con los tejidos vasculares, el material de gel se disolverá sustancialmente en la sangre circulante sin ocluir las estructuras vasculares ubicadas distalmente (es decir, en dirección descendente) al sitio de administración. El método podría aplicarse de manera profiláctica, intervencionista, quirúrgica o endovascular. El método no requiere un grado alto de experiencia para ser llevado a cabo. En cambio, el método se basa en una inyección simple de material de gel dentro de la estructura vascular para la administración de un fármaco u otro agente bioactivo en el tejido vascular que necesita el tratamiento.

El material de gel usado es un material de gel tixotrópico, turbio que tiene viscosidad alta en un cizallamiento bajo y, en consecuencia, reside coherentemente en espacios lumenales de un vaso sanguíneo en condiciones de flujo sanguíneo bajo o nulo. Tras la recuperación de la sangre circulante en el vaso sanguíneo tratado, la fuerza de cizallamiento del líquido resultante convierte el material de gel en una composición de viscosidad baja, soluble en sangre que se disuelve sustancialmente en la sangre circulante. En consecuencia, el material de gel se elimina fácil y esencialmente del sitio de tratamiento vascular tras el restablecimiento de la sangre circulante sin obstruir las estructuras vasculares ubicadas más abajo del sitio de tratamiento.

El método permite la administración quirúrgica, endovascular, mínimamente invasiva de una amplia variedad de fármacos y biológicos para la terapia vascular profiláctica e intervencionista. Los agentes bioactivos preferidos son las entidades farmacológica y biológicamente activas que inhiben una variedad de patologías vasculares que incluyen, pero no se limitan a la hiperplasia intimal. El material de gel puede ser administrado mediante dispositivos de catéter que incluyen, pero no se limitan a los catéteres con balón, catéteres de infusión. La composición puede aplicarse a las superficies de contacto con la sangre de los dispositivos médicos, que incluyen, pero no se limitan a los injertos vasculares, las endoprótesis, los injertos de endoprótesis y los balones.

Se describe otro método de tratamiento de una condición vascular en donde se proporciona un material de gel tixotrópico, turbio que contiene, al menos, un agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar dicha condición vascular en dicho tejido vascular tras la liberación de dicho agente bioactivo de dicho material de gel indicado, administrar el material de gel indicado a un sitio de tratamiento vascular dentro de un espacio interior de un vaso sanguíneo y permitir que el material de gel indicado permanezca en dicho sitio de tratamiento vascular durante un tiempo de permanencia suficiente para liberar dicho agente bioactivo de dicho material de gel. Además, el material de gel no ocluye las estructuras vasculares tras la introducción en la sangre circulante.

También se describe un método para tratar una condición vascular en donde se proporciona un material de gel tixotrópico, turbio que contiene, al menos, un agente bioactivo capaz de tratar la hiperplasia intimal en cantidades suficientes para inhibir la hiperplasia intimal tras la liberación de dicho agente bioactivo de dicho material de gel, administrar el material de gel indicado a un sitio de tratamiento vascular dentro de un espacio interior de un vaso sanguíneo y permitir que dicho material de gel permanezca en dicho sitio de tratamiento vascular durante un tiempo de permanencia suficiente para liberar dicho agente bioactivo de dicho material. Además, el material de gel no ocluye las estructuras vasculares tras la introducción en la sangre circulante.

Se describe un método para tratar una condición vascular en donde se proporciona una composición de ciclodextrina con base polimérica que comprende ciclodextrina, un polímero y una cantidad farmacológicamente efectiva de, al menos, un fármaco, en donde el polímero comprende unidades de etilenglicol que pueden formar un hidrogel con la ciclodextrina, en donde la ciclodextrina y el polímero se autoensamblan para formar un hidrogel mediante asociación espontánea y están presentes en la composición en cantidades efectivas respectivas para ingresar el hidrogel tixotrópico e inyectable en el cuerpo de una persona mediante una aguja, y en donde el hidrogel forma una matriz para el fármaco de modo que cuando la composición se inyecta en el cuerpo de una persona, el fármaco se libera del hidrogel de una manera sostenida, administrando dicho material de hidrogel a un sitio de tratamiento vascular dentro de un espacio interior de un vaso sanguíneo y permitiendo que dicho material de hidrogel permanezca en dicho sitio de tratamiento vascular durante un tiempo de permanencia suficiente para liberar dicho agente bioactivo de dicho material de hidrogel.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a dispositivos médicos que tienen materiales de gel tixotrópicos, turbios como se describe en la presente memoria, aplicados a, al menos, una porción del dispositivo médico. Un dispositivo médico preferido de la presente invención comprende una composición de ciclodextrina con

base polimérica que comprende ciclodextrina, un polímero y una cantidad farmacológicamente efectiva de, al menos, un fármaco, en donde el polímero comprende unidades de etilenglicol que pueden formar un hidrogel con la ciclodextrina, en donde la ciclodextrina y el polímero se autoensamblan para formar un hidrogel mediante asociación espontánea y están presentes en la composición en cantidades efectivas respectivas para hacer el hidrogel tixotrópico y, en donde, dicho hidrogel está acoplado, o aplicado de otra forma, a, al menos, una porción de un dispositivo médico. El agente bioactivo es capaz de tratar el tejido vascular y está presente en el hidrogel en cantidades suficientes para tratar la condición vascular tras la liberación del agente bioactivo del hidrogel combinado con el mismo.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción y a partir de las reivindicaciones.

Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 muestra una tabla de datos.

La Figura 2 muestra dos fotografías (a) y (b), cada una contiene datos histológicos.

La Figura 3 muestra dos fotografías (a) y (b), cada una contiene datos histológicos.

La Figura 4 muestra una tabla de datos.

La Figura 5 muestra cuatro fotografías (a), (b), (c) y (d).

La Figura 6A muestra un dispositivo médico que tiene, al menos, un material de gel tixotrópico, turbio aplicado a, al menos, una porción del dispositivo médico.

La Figura 6B muestra un dispositivo médico que tiene, al menos, un material de gel tixotrópico, turbio aplicado a, al menos, una porción del dispositivo médico.

La Figura 6C muestra un dispositivo médico que tiene, al menos, un material de gel tixotrópico, turbio aplicado a, al menos, una porción del dispositivo médico.

La Figura 7A muestra un dispositivo de catéter que tiene, al menos, un material de gel tixotrópico, turbio aplicado a, al menos, una porción del dispositivo de catéter.

La Figura 7B muestra un dispositivo de catéter que tiene, al menos, un material de gel tixotrópico, turbio aplicado a, al menos, una porción del dispositivo de catéter.

Descripción detallada

Se describen métodos de tratamiento o prevención de una condición vascular con un material de gel que contiene agentes bioactivos, turbios, tixotrópicos.

La invención utiliza materiales de gel turbios que tienen propiedades tixotrópicas. Las propiedades tixotrópicas de los materiales de gel permiten que las composiciones se sometan a cambios en la viscosidad en respuesta a la presencia o ausencia de fuerzas de cizallamiento aplicadas a las composiciones. Cuando una fuerza de cizallamiento se aplica al material de gel mediante inyección del material de gel desde una jeringuilla, la viscosidad de la composición es alterada hasta un punto en donde la composición puede pasar fácilmente por la jeringuilla. Cuando la fuerza de cizallamiento es eliminada del material de gel, la viscosidad de la composición es alterada hasta un punto en donde la composición no fluiría bajo la influencia de su propio peso. Un material de gel adecuado para el uso en la presente invención es un material que puede estar fabricado para fluir bajo una fuerza de cizallamiento, pero no exhibe ningún tipo de flujo bajo la influencia de su propio peso cuando no está en condiciones de cizallamiento. Cuando el material de gel que contiene un agente bioactivo se coloca dentro de un vaso sanguíneo para formar una composición final, el agente bioactivo se mueve desde la composición final a los tejidos del vaso sanguíneo —independientemente de la viscosidad del material de gel. Una vez que haya transcurrido tiempo suficiente para que una cantidad deseada de agente bioactivo sea administrada desde la composición final a un sitio de tratamiento vascular que requiere tratamiento o reparación, la composición final se expone a las fuerzas de cizallamiento para disminuir la viscosidad del material de gel y comienza un proceso de disolución del material de gel en la sangre circulante. En la presente invención, la fuerza de cizallamiento es aplicada a la composición final al permitir que la sangre circule por el sitio de tratamiento vascular que contiene la composición final. A medida que la viscosidad del material de gel se reduce, la composición final comienza a disolverse sustancialmente en la sangre circulante. La disolución sustancial del material de gel en la sangre circulante continúa hasta que esencialmente todo el material de gel ha sido eliminado del sitio de tratamiento y está presente en un estado sustancial a completamente disuelto en la sangre circulante. Una vez que está presente en la sangre circulante, el material de gel no disminuye, limita, ocluye o interfiere de otra forma con la circulación de la sangre en las estructuras vasculares ubicadas distalmente (es decir, situadas más abajo) del sitio de tratamiento vascular.

En un ejemplo ilustrativo, un material de gel que contiene un agente bioactivo, turbio, tixotrópico se administra a un sitio de tratamiento vascular dentro de un espacio interior aislado de un conducto de líquido exangüe. Se permite que el material de gel resida en el espacio interior aislado durante un período (“tiempo de permanencia”). El tiempo de permanencia para el material de gel está determinado principalmente por la velocidad en la que un agente bioactivo es administrado desde el material de gel a los tejidos vasculares en un sitio de tratamiento. El tiempo de permanencia del material de gel también puede estar determinado por la cadencia y la secuenciación de un procedimiento similar en otro sitio de tratamiento vascular u otros procedimientos médicos que se realizan al mismo tiempo. La transferencia de agentes bioactivos de un material de gel a los tejidos vasculares y otros ocurre en un intervalo de aproximadamente 5 segundos a más de aproximadamente una hora. Independientemente de la velocidad de administración de los agentes bioactivos a un sitio de tratamiento vascular que requiere tratamiento, un procedimiento quirúrgico similar o diferente a otro sitio de tratamiento vascular puede aumentar el tiempo de permanencia del material de gel en el sitio de tratamiento del tejido vascular.

Una vez que se ha administrado suficiente agente bioactivo a un sitio de tratamiento vascular que requiere tratamiento, se permite que la sangre vuelva a ingresar al espacio interior aislado del conducto de líquidos. Las fuerzas de cizallamiento aplicadas al material de gel tixotrópico por medio de la sangre circulante causan que disminuya la viscosidad de la composición final. El descenso en la viscosidad del material de gel causa que la composición final se disuelva sustancialmente en la sangre circulante por el conducto de líquidos tratado. La disolución sustancial del material de gel en la sangre circulante es suficiente para evitar el bloqueo, o la oclusión, de las estructuras vasculares ubicadas distalmente {es decir, situadas más abajo} del sitio de tratamiento vascular.

Un “material de gel” es un material que incluye en, al menos, dos componentes, un componente disolvente y un componente de cadena polimérica. El término “hidrogel” como se emplea en esta memoria significa un material que incluye en, al menos, dos componentes, un componente disolvente acuoso, y un componente de cadena polimérica. El material de gel de la presente invención no fluye bajo la influencia de su propio peso. La propiedad es observable a simple vista cuando aproximadamente 5 ml de material de gel se colocan en un tubo de ensayo de vidrio estándar de 13mm por 100mm y se invierte 180 grados durante unos segundos.

Además de la tixotropía, el material de gel empleado en la presente invención es turbio. El término “turbio” significa que el material de gel pareciera brumoso, translúcido, turbido, opalescente u opaco a simple vista. La turbidez de los materiales de gel usados en la presente invención puede determinarse cuando aproximadamente 5 ml de material de gel se coloca en un tubo de ensayo de vidrio estándar de 13mm por 100mm y observado a simple vista en un ángulo correcto ante una fuente luminosa y contra un fondo oscuro.

Los términos “tixotrópico” y “tixotropía” se refieren a propiedades físicas de las entidades químicas particulares. Una entidad química es tixotrópica cuando la entidad química exhibe una conducta en la que la viscosidad de la entidad química disminuye bajo una fuerza de cizallamiento aplicada y luego aumenta en viscosidad cuando se elimina la fuerza de cizallamiento aplicada. Las fuerzas de cizallamiento pueden aplicarse a materiales de gel tixotrópicos mediante métodos que incluyen, pero no se limitan a agitar, sacudir, exponer al flujo de líquido y expandir mecánicamente en el área de superficie. La tixotropía puede evaluarse mediante métodos como puede ser la reometría y la viscometría.

El término “condiciones vasculares” incluye, pero no se limita a la lesión vascular, la intervención profiláctica vascular, la enfermedad vascular, la hiperplasia intimal, la flebitis, las placas vulnerables, las placas carótidas, la placa coronaria, la placa vascular, la enfermedad aneurismática, las disecciones vasculares, las placas ateroscleróticas, las lesiones ateroscleróticas, la infección vascular y la sepsis vascular.

El término “inflamación” como se emplea en esta memoria se refiere a la respuesta fisiológica de un cuerpo mamífero a una cirugía, lesión, irritación o infección. Una respuesta inflamatoria implica actividades biológicas complejas en los niveles químicos, celulares, de tejidos y de órganos. Generalmente, una respuesta inflamatoria es un intento protector de eliminar un estímulo nocivo, así como también, para iniciar un proceso de curación del tejido afectado o con traumatismo.

Los componentes de cadena polimérica adecuados para los materiales de gel tixotrópicos, turbios en la presente invención son polímeros naturales y sintéticos que puede formar un gel tixotrópico, turbio. Los componentes de cadena polimérica incluyen, pero no se limitan a los poliéteres como puede ser el polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(etilenglicol-co-propilenglicol), copolímeros de polietilenglicol y copolímeros de polipropilenglicol; polioles como puede ser alcohol polivinílico y alcohol polialílico; polianiones como puede ser ácido poliacrílico y poli(ácido metacrílico); polisacáridos polianiónicos como puede ser alginato, heparina, sulfato de heparina, sulfato de dextrano, xantana, carragenina, goma arábiga, goma tragacanto, arabinogalactano, pectina; polisacáridos neutros, agar, agarosa, ácido hialurónico, carboximetilcelulosa y dextrano; polisacáridos macrocíclicos como puede ser ciclodextrina e hidroxipropil ciclodextrina; policationes como puede ser poli(lisina), poli(alilamina), poli(etileneimina), poli(guanidina), polivinilamina, α,ω -polietilenglicol-diamina y poli(amina cuaternaria); polisacáridos polianiónicos como puede ser quitina, quitosano; poliacrilonitrilo como puede ser poliacrilonitrilo hidrolizado, poli(acrilamida-co-acrilonitrilo) y sus copolímeros; y polímeros proteicos como puede ser gelatina, colágeno, trombina y fibrina.

En una realización, los materiales de gel están compuestos de α -ciclodextrina (α CD) y polietilenglicol (PEG). Los materiales de gel de este tipo son tixotrópicos y turbios.

Los agentes bioactivos en los materiales de gel tixotrópicos, turbios en la presente invención son entidades biológica y farmacéuticamente activas que ejercen un efecto deseado en las células nativas, microbios, ambientes intercelulares y tejidos del sitio de tratamiento vascular. El material de gel puede incluir un agente solubilizante para mejorar o alterar de otra forma la solubilidad del agente bioactivo en el material de gel. El material de gel puede incluir un agente de permeabilidad para mejorar o alterar de otra forma la administración del agente bioactivo en los tejidos vasculares. El agente bioactivo puede consistir en moléculas simples, macromoléculas, moléculas inorgánicas y entidades biológicas complejas como puede ser células, tejidos o agregados de tejido.

Los agentes bioactivos adecuados para usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a las moléculas proteicas como puede ser las enzimas, los factores de crecimiento, las proteasas, las glicoproteínas y citocinas; moléculas de ácido nucleico como puede ser ADN, ARN, genes, fragmentos de genes, ribozimas y ácidos nucleicos; moléculas de carbohidratos como puede ser glucosa, glicógeno, ciclodextrina y heparina; moléculas de lípidos como puede ser colesterol y prostaglandina; entidades biológicas complejas como puede ser matriz extracelular, virus, virenos, priones, células, tejidos y agregados de tejido; y moléculas orgánicas como puede ser hormonas, catalizadores orgánicos, organometálicos y oleofóbicos. Otros agentes bioactivos incluyen fármacos que incluyen, pero no se limitan a los agentes cardiovasculares, quimioterapéuticos, antimicrobianos, antibióticos, anestésicos, anticoagulantes, hemostáticos, antihistamínicos, antitumorales, antilípidos, antifúngicos, antimicóticos, antipiréticos, vasodilatadores, agentes hipertensivos, depuradores de radicales libres de oxígeno, antivíricos, analgésicos, agentes de diagnóstico, agentes de visualización, agentes de contraste angiográfico, agentes de contraste de fase y agentes radiopacos. Otros agentes bioactivos incluyen, pero no se limitan a fármacos antirestenóticos que incluyen, pero no se limitan a pimecrolimus, citocalasina, dicumarol, ciclosporina, latrunculina A, metrotexato, tacrolimus, halofuginona, ácido micofenólico, genisteína, batimistat, dexametasona, cudraflavona, simvastatina, prednisolona, doxorubicina, ácido bromopirúvico, carvedilol, mitoxantrona, tranilast, etopósido, hirudina, trapidil, mitomicina C, abciximab, cilostazol, irinotecán, estradiol, diazicuona, dipiridamol, melatonina, colchicina, nifedipina, vitamina E, paclitaxel, diltiazem, vinblastina, verapamil, vincristina, rapamicina, angiopeptina, everolimus, proteínas de choque térmico, zotarolimus, nitroglicerina y prednisona.

Los agentes bioactivos usados en la presente invención inhiben o evitan las condiciones vasculares patológicas. En determinadas realizaciones, los agentes bioactivos tienen propiedades antiinflamatorias, inhiben la proliferación de las células del músculo liso y/o influyen en la expresión génica en el tejido vascular. En una realización, el agente bioactivo es dexametasona. Dexametasona se considera un agente antiproliferativo de células del músculo liso y un agente antiinflamatorio.

Se describe un método en el que se determina una necesidad de tratamiento de una o más estructuras vasculares. La estructura vascular u otro conducto de líquidos del cuerpo, designada para el tratamiento se expone quirúrgicamente mediante el uso de técnicas convencionales. Una vez que la estructura vascular se expone quirúrgicamente, se aplican los medios para detener el flujo sanguíneo en la estructura para aislar la estructura y, así, definir el sitio de tratamiento vascular. Los medios de este tipo incluyen, pero no se limitan a ligaduras, lazos, pinzas, suturas, grapa, u otros dispositivos que pueden aplicar una fuerza de compresión en la estructura vascular suficiente para detener el flujo de sangre en la estructura vascular.

Se accede al sitio de tratamiento vascular con una jeringuilla y se elimina cualquier tipo de sangre u otro líquido que reside en el sitio de tratamiento vascular mediante la jeringuilla.

Un material de gel que contiene agentes bioactivos, turbios, tixotrópicos, preparados como se describe en la presente memoria, se coloca en una jeringuilla. Para administrar el material de gel a un sitio de tratamiento vascular en una estructura vascular, el extremo abierto de la aguja se inserta en el sitio de tratamiento vascular exangüe y el material de gel se inyecta adentro de la estructura vascular y para permitir que resida durante un tiempo de permanencia determinado. Se aplica una fuerza de cizallamiento al material de gel durante la inyección, la viscosidad del material de gel disminuye y el material de gel fluye por la aguja hasta el espacio interior (espacio luminal) del sitio de tratamiento vascular. A medida que el material de gel llena el sitio de tratamiento vascular, disminuyen las fuerzas de cizallamiento aplicadas al material de gel durante la inyección. A medida que las fuerzas de cizallamiento disminuyen en el material de gel, aumenta la viscosidad del material de gel y el material de gel no fluirá bajo la influencia de su propio peso.

Una vez que el material de gel está adentro de un sitio de tratamiento vascular, cualquiera de los agentes bioactivos asociados con el material de gel puede moverse del material de gel a los tejidos del sitio de tratamiento vascular. La administración del agente bioactivo del material de gel al tejido vascular puede ocurrir dentro de un intervalo de aproximadamente 5 segundos a aproximadamente más de una hora (véase, por ej., el Ejemplo 4, más adelante). Puede elegirse que el tiempo de permanencia del material de gel sea más prolongado que lo requerido para administrar cantidades suficientes de agente bioactivo al tejido vascular de un sitio de tratamiento vascular para tratar una condición vascular.

Después de un tiempo de permanencia suficiente para que un agente bioactivo sustancial sea administrado al sitio de tratamiento vascular para tratar el tejido vascular, se eliminan los medios para detener el flujo sanguíneo en la estructura vascular aislada. Una vez que se eliminaron los medios, se restablece la sangre circulante del sitio de tratamiento vascular. A medida que se restablece la sangre circulante en el sitio de tratamiento vascular, una vez más se aplica la fuerza de cizallamiento al material de gel. A medida que se aplica la fuerza de cizallamiento al material de gel, disminuye la viscosidad del material de gel lo que causa que el material de gel comience a disolverse sustancialmente en la sangre circulante. Si el sitio de tratamiento vascular aislado, sangrado es transparente o traslúcido, entonces, la disolución sustancial del material de gel en la sangre circulante puede observarse en el sitio de tratamiento vascular a simple vista. La disolución sustancial del material de gel continúa hasta que esencialmente todo el material de gel es eliminado del sitio de tratamiento vascular y se disuelve sustancialmente en el torrente sanguíneo. El material de gel sustancialmente disuelto no limita, ocluye o de otra forma disminuye el flujo sanguíneo en las estructuras vasculares ubicadas distalmente (es decir, situadas más abajo) del sitio de tratamiento vascular.

Una vez que la sangre circulante es restablecida en el sitio de tratamiento vascular tratado, el sitio de tratamiento vascular se cierra quirúrgicamente y se realiza cualquier otro procedimiento quirúrgico necesario.

Otro método puede practicarse mediante el uso de técnicas intervencionistas. Las técnicas intervencionistas de rutina implican procedimientos mínimamente invasivos. A menudo, esta técnica se inicia mediante una punción o corte de una estructura vascular y la inserción de un catéter mediante un sitio de acceso intervencionista en la estructura vascular. Los sitios de acceso intervencionista pueden incluir, pero no se limitan al acceso mediante una prótesis vascular implantada, arteria braquial, arteria carótida, arteria ilíaca, arteria femoral, aorta u otros sitios arteriales o venosos.

Después de la inserción de un catéter mediante un sitio de acceso intervencionista en la estructura vascular, el catéter puede, luego, ser guiado a un sitio con una condición vascular que requiere el tratamiento vascular (es decir, un sitio de tratamiento vascular) desde el sitio de acceso intervencionista. El sitio de tratamiento vascular puede incluir, pero no se limita a los conductos vasculares como puede ser un vaso sanguíneo, un injerto vascular, una endoprótesis vascular, un filtro vascular, una anastomosis vascular y un injerto de endoprótesis vascular.

Un método se refiere a un tratamiento intervencionista de una condición vascular que implica la administración de un material de gel a un sitio de tratamiento vascular por medio de una inyección mediante un catéter. El material de gel puede inyectarse directamente al sitio de tratamiento vascular con o sin oclusión previa de la sangre circulante en el sitio de tratamiento vascular.

Otro ejemplo ilustrativo, no en función de la invención, se refiere a la inyección de catéter de un material de gel que contiene un agente bioactivo, turbio, tixotrópico mediante un dispositivo médico, que incluye, pero no se limita a los catéteres comercialmente disponibles, los catéteres con un solo balón, catéteres con agujas, catéteres de infusión, catéteres con balón, catéteres con doble balón, angioplastia con balón, catéteres de goteo con balón, catéteres con balón de infusión y catéteres con balón y aguja.

En una realización, el material de gel que contiene un agente bioactivo, turbio, tixotrópico es preaplicado a un dispositivo médico implantable, prótesis vascular o dispositivo de catéter antes de la inserción del catéter en una estructura vascular. Por ejemplo, el material de gel que contiene un agente bioactivo, turbio, tixotrópico puede aplicarse manualmente a un dispositivo médico implantable, prótesis vascular o dispositivo de catéter que incluye, pero no se limita a endoprótesis, injerto de endoprótesis, injerto vascular, angioplastia con balón, balón con aguja y otras prótesis vasculares. La aplicación puede ser continua o discontinua, y cubre, al menos, una porción del dispositivo médico implantable. El acceso vascular intervencionista, luego, se usa para colocar el dispositivo de catéter en un sitio de tratamiento vascular. El dispositivo de catéter, luego, se coloca en el sitio de tratamiento vascular y permite la administración del material de gel que contiene un agente bioactivo, turbio, tixotrópico en el sitio de tratamiento vascular.

La Figura 6A ilustra una sección transversal de un dispositivo 16 médico como una endoprótesis, un injerto de endoprótesis, un injerto, un balón u otra prótesis vascular, que tiene un material 12 de gel tixotrópico, turbio de la presente invención aplicado al dispositivo 16 médico. El material 12 de gel es aplicado a toda la superficie del dispositivo 16 médico para crear un dispositivo 10 médico aplicado. La aplicación puede ser continua o discontinua.

La Figura 6B ilustra una sección transversal de un dispositivo 16 médico como una endoprótesis, un injerto de endoprótesis, un injerto, un balón u otra prótesis vascular, que tiene un material 12 de gel tixotrópico, turbio de la presente invención aplicado al dispositivo 16 médico. El material 12 de gel es aplicado a una superficie del dispositivo 16 médico para crear un dispositivo 10 médico aplicado. La aplicación puede ser continua o discontinua.

La Figura 6C ilustra una sección transversal de un dispositivo 16 médico que tiene una primera aplicación 12c y una segunda aplicación 12d del material de gel de la presente invención. El material 12c y 12d de gel es aplicado a lados opuestos del dispositivo 16 médico para crear un dispositivo 10 médico aplicado. La aplicación puede ser continua o discontinua.

En una realización, el material de gel que contiene un agente bioactivo, turbio, tixotrópico es preaplicado a un dispositivo de catéter antes de la inserción del catéter en una estructura vascular. Por ejemplo, el material de gel que contiene un agente bioactivo, turbio, tixotrópico puede aplicarse manualmente a un dispositivo de catéter, que incluye pero no se limita a una endoprótesis, injerto de endoprótesis, balón de angioplastia, balón con aguja y otras prótesis vasculares. La aplicación puede ser continua o discontinua, y cubre, al menos, una porción del dispositivo médico implantable. Los dispositivos de catéter tienen un primer diámetro y una primera área de superficie antes de y durante la inserción de los dispositivos de catéter en la estructura vascular. Después de la inserción en la estructura vascular, los dispositivos de catéter se expanden mecánicamente a un segundo diámetro y a una segunda área dentro de la estructura vascular. Las propiedades tixotrópicas de los materiales de gel permiten que las composiciones se sometan a cambios en la viscosidad en respuesta a la presencia o ausencia de fuerzas de cizallamiento aplicadas a las composiciones. Cuando una fuerza de cizallamiento es aplicada al material de gel durante la expansión mecánica del dispositivo de catéter, la viscosidad de la composición disminuye hasta un punto en donde la composición puede cambiar de forma fácilmente de la primera área de superficie a la segunda área de superficie a medida que se expande mecánicamente el dispositivo de catéter. Cuando la fuerza de cizallamiento es eliminada del material de gel después de la expansión mecánica del dispositivo de catéter, la viscosidad de la composición es alterada hasta un punto en donde la composición no fluirá bajo la influencia de su propio peso y permanecerá en la segunda área de superficie. El dispositivo de catéter se coloca en un sitio de tratamiento vascular y permite la administración del material de gel que contiene un agente bioactivo, turbio, tixotrópico en el sitio de tratamiento vascular durante y/o después de la expansión del dispositivo de catéter. Un material de gel adecuado para el uso en la presente invención es un material que puede estar fabricado para fluir bajo fuerza de cizallamiento, pero no exhibe ningún tipo de flujo bajo la influencia de su propio peso cuando no está en condiciones de cizallamiento.

La Figura 7A ilustra una sección transversal de un dispositivo 16 de catéter como una endoprótesis, un injerto de endoprótesis, un balón u otra prótesis vascular, que circunda el catéter 14 y que tiene un material 12 de gel tixotrópico, turbio de la presente invención aplicado al dispositivo 16 de catéter. El material 12 de gel es aplicado a una superficie del dispositivo 16 de catéter para crear un dispositivo 10 de catéter aplicado de un primer diámetro y una primera área de superficie. La aplicación puede ser continua o discontinua.

La Figura 7B ilustra una sección transversal del mismo dispositivo de catéter mostrado en la Figura 7A, excepto que el dispositivo 16 de catéter está expandido a un segundo diámetro y a una segunda área de superficie. En otra realización, la incorporación de un agente bioactivo en la forma de un agente de contraste angiográfico dentro del material de gel que contiene un agente bioactivo, turbio, tixotrópico permite una visualización angiográfica del material de gel en un sitio de tratamiento vascular. El agente de contraste puede incorporarse dentro del material de gel que contiene un agente bioactivo, turbio, tixotrópico mediante mezclado, reformulación, combinación, solubilización directa del agente dentro del material de gel u otros métodos de incorporación de dicho agente de contraste en dicho material de gel. Estos materiales de gel que contienen un agente bioactivo, turbio, tixotrópico se visualizan en un sitio de tratamiento vascular mediante el uso de la angiografía. Otras realizaciones de los materiales de gel que contienen un agente bioactivo, turbio, tixotrópico capaces de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar una condición vascular pueden incluir, pero sin limitación, materiales de gel fabricados de polietilenglicol, α -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), y un agente bioactivo; alcohol polivinílico, borato de sodio, éster de sorbitol de polioxietileno y un agente bioactivo; alginato de sodio, cloruro cálcico, hidroxipropil- β -ciclodextrina y un agente bioactivo; y dextrano, cloruro potásico, hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) y un agente bioactivo.

Un material de gel que contiene un agente bioactivo, turbio, tixotrópico es descrito por Li et al. (publicación de la solicitud de patente estadounidense 2002/0019369).

Ejemplos

Ejemplo preparatorio 1

Este Ejemplo describe la preparación de un material de gel tixotrópico, turbio que contiene un agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar una condición vascular.

Una primera disolución (mencionada en la presente memoria como Disolución 1A) se preparó mediante la mezcla de solución salina tamponada con fosfato (PBS) (0,15M NaCl, pH 7,4, Invitrogen Corporation Carlsbad, CA) con 0,40 g/ml de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de alfa-ciclodextrina (α CD) (Sigma-Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60°C), seguido por el agregado de dexametasona (Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI) en 20 mg/ml mediante agitación y calentamiento (60°C).

La Disolución 1 A no formó un material de gel y no fue turbia. Una segunda disolución (mencionada en la presente memoria como Disolución 1 B) se preparó mediante disolución de polietilenglicol (PEG, Dow Chemical, Midland, MI) de promedio de Mn = 8kDa (0,26 g/ml) con PBS. La Disolución 1 B no formó un material de gel y no fue turbia. Volúmenes iguales de la Disolución 1A y la Disolución 1 B se combinaron mediante mezclado para formar el Material de Gel A. El Material de Gel A era turbio, opaco y blanco en apariencia.

Ejemplo preparatorio 2

Este Ejemplo describe la preparación de un material de gel tixotrópico, turbio que contiene un agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar una condición vascular.

Una primera disolución (Disolución 2A) se preparó mediante la mezcla de PBS (0,15M NaCl, pH 7,4, Invitrogen) con 0,40 g/ml de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de alfa-ciclodextrina (α CD) (Sigma-Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60°C), seguido por el agregado de 17 β -estradiol (20 mg/ml) (Sigma- Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60°C). La Disolución 2A no formó un material de gel y no fue turbia. Una segunda disolución (Disolución 2B) se preparó mediante disolución de PEG (Dow Chemical, Midland, MI) de promedio de Mn = 8kDa (0,26 g/ml) en PBS. La Disolución 2B no formó un material de gel y no fue turbia.

Volúmenes iguales de la Disolución 2A y la Disolución 2B se combinaron mediante mezclado para formar el Material de Gel B. El Material de Gel B era turbio, opaco y blanco en apariencia.

Ejemplo preparatorio 3

Este Ejemplo describe la preparación de un material de gel tixotrópico, turbio que contiene un agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar una condición vascular.

Una primera disolución (Disolución 3A) se preparó mediante la mezcla de PBS (0,15M NaCl, pH 7,4) con 0,40 g/ml de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de alfa-ciclodextrina (α CD) (Sigma-Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60°C), seguido por el agregado de dicumarol (0,67 mg/ml) (Sigma- Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60°C). La Disolución 3A no formó un material de gel y no fue turbia.

Una segunda disolución (Disolución 3B) se preparó mediante disolución de PEG (Dow) de promedio de Mn = 8kDa (0,26 g/ml) en PBS. La Disolución 3B no formó un material de gel y no fue turbia. Volúmenes iguales de la Disoluciones 3A y 3B se combinaron mediante mezclado para formar el Material de Gel C. El Material de Gel C era turbio, opaco y blanco en apariencia.

Ejemplo ilustrativo 4

Este ejemplo describe la administración *in vivo* de dexametasona al tejido venoso ("tejido vascular tratado").

Un material de gel tixotrópico, turbio (en la presente memoria mencionado como Material de Gel 4A) se realizó mediante las siguientes etapas.

Una primera disolución (mencionada en la presente memoria como Disolución 4A) se preparó mediante la mezcla de solución salina tamponada con fosfato (PBS) (0,15M NaCl, pH 7,4, Invitrogen Corporation Carlsbad, CA) con 0,40 g/ml de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de alfa-ciclodextrina (α CD) (Sigma-Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60°C). La Disolución 4A no formó un material de gel y no fue turbia. Luego, una mezcla de dexametasona se realizó mediante combinación de dexametasona tritiada (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts y dexametasona no radiomarcada (Pharmacia & Upjohn Company) en una relación de aproximadamente 18 μ g/g. La Disolución 4B se formó mediante solubilización de aproximadamente 20 mg/ml de la mezcla de dexametasona en la Disolución 4A. La Disolución 4B no formó un material de gel y no fue turbia.

La Disolución 4C se preparó mediante disolución de polietilenglicol (PEG, Dow Chemical, Midland, MI) de promedio de Mn = 8kDa (0,26 g/ml) con PBS. La Disolución 4C no formó un material de gel y no fue turbia.

Volúmenes iguales de Disolución 4B y Disolución 4C se combinaron mediante mezclado para formar el Material de Gel 4A. El Material de Gel 4A fue turbio, opaco y blanco en apariencia.

Se anestesiaron caninos sanos. Se expuso quirúrgicamente un segmento de cinco centímetros (5 cm) de vena femoral canina. El flujo sanguíneo en el segmento se detuvo mediante constricción de la vena con lazos de goma posicionados en los extremos proximal y distal del segmento. Un sitio de tratamiento de tejido vascular fue la longitud del vaso entre los lazos de goma. El sitio de tratamiento vascular fue canulado. La sangre dentro del lumen del vaso se retiró en la canulación mediante el uso de una jeringuilla. El lumen del sitio de tratamiento vascular fue irrigado tres veces con solución salina aplicada con una jeringuilla en la canulación. Se inyectó uno a tres mililitros (1 a 3 ml) de Material de Gel 4A en la canulación y permitió el contacto del lumen del vaso sanguíneo durante un período de tratamiento de dos (2), diez (10) o cuarenta (40) minutos. No se observaron pérdidas del Material de Gel 4A de ningún segmento de vaso tratado durante el período de tratamiento.

Después del período de tratamiento designado, se retiraron los lazos de cada segmento de vaso sanguíneo y se permitió que el flujo sanguíneo se reanudara en el sitio de tratamiento vascular durante una hora (1 h). Las venas caninas son relativamente transparentes, lo que permite la observación a simple vista de la administración y eliminación del Material de Gel 4A del sitio de tratamiento vascular. Tras el restablecimiento del flujo sanguíneo en el sitio de tratamiento vascular, se observó que el Material de Gel 4A se disolvió sustancialmente dentro de

aproximadamente un minuto (1 min). Después de una hora (1 h) de flujo sanguíneo, se recolectó el sitio de tratamiento vascular y se lavó cuidadosamente con solución salina.

Se tomaron secciones de tejido (aproximadamente 1 cm en longitud) de cada sitio de tratamiento vascular y se sometieron a digestión durante la noche en cinco mililitros (5 ml) de líquido de digestión Sovable (Perkin Elmer). Quince mililitros (15 ml) de HiSafe 2 (Perkin Elmer), un combinado de centelleos, se agregó a las secciones de tejido para permitir el conteo de centelleo y la cuantificación de radiación beta emitida por dexametasona tritiada dentro de cada sección.

Un segundo grupo de caninos sanos fue anestesiado. Las secciones de la vena de control (aproximadamente 1 cm en longitud) se obtuvieron de estos caninos. Las secciones de la vena de control se sometieron a digestión durante la noche en 5 ml de líquido de digestión Sovable (Perkin Elmer). Se agregaron cantidades conocidas de dexametasona tritiada al líquido de digestión. Quince mililitros (15 ml) de HiSafe 2 (Perkin Elmer) se agregó a las secciones de la vena de control para permitir el conteo de centelleo y la cuantificación de la radiación beta emitida por dexametasona tritiada dentro de cada sección de vena de control.

Un contador de centelleos (Perkin Elmer) se usó para medir la radiación beta (desintegraciones por minuto) emitida por cada sección de la vena de control y para generar una curva estándar lineal de desintegraciones por minuto como función de la dexametasona tritiada dentro de cada sección. Los niveles de radiación (desintegraciones por minuto) de la sección del tejido se compararon luego con la curva estándar para calcular la retención de dexametasona tritiada. La cantidad total de dexametasona retenida en cada sección del tejido se determinó mediante la correlación de la cantidad total de dexametasona en el Material de Gel 4A con la cantidad medida de dexametasona tritiada en cada sección de tejido experimental.

La Figura 1 muestra la cantidad resultante de la dexametasona total en las secciones del tejido experimental. Como se muestra, cuando se permitió que el Material de Gel 4A que contiene dexametasona estuviera en contacto con un lumen del vaso sanguíneo desprovisto de sangre durante dos minutos (2 min), un promedio de 9,3 µg de dexametasona/g de tejido permaneció en la sección del tejido después de 1 h de flujo sanguíneo. El sitio de tratamiento vascular incluyó las secciones del tejido. En consecuencia, un promedio de 9,3 µg de dexametasona/g de tejido se retuvo en el sitio de tratamiento vascular en 1 h.

Ejemplo ilustrativo 5

Este Ejemplo demuestra el uso de un material de gel tixotrópico, turbio en venas yugulares caninas ("tejido vascular tratado"). Este ejemplo también ilustra la disolución de un material de gel en el torrente sanguíneo que no ocluye las estructuras vasculares tras la introducción de la sangre circulante.

Se anestesiaron caninos sanos. Se expuso quirúrgicamente un segmento de cinco centímetros (5 cm) de vena yugular canina. El flujo sanguíneo en el segmento se detuvo mediante constricción de la vena con lazos de goma posicionados en los extremos proximal y distal del segmento. Un sitio de tratamiento de tejido vascular fue la longitud del vaso entre los lazos de goma. El sitio de tratamiento vascular fue canulado. La sangre dentro del lumen del vaso se retiró en la canulación mediante el uso de una jeringuilla. El lumen del sitio de tratamiento vascular fue irrigado tres veces con solución salina aplicada con una jeringuilla en la canulación. Se inyectaron tres a cuatro mililitros (3 a 4 ml) de Material de Gel A (descrito en el Ejemplo 1, arriba) en la canulación y se permitió el contacto del lumen del vaso sanguíneo durante un período de tratamiento de cuarenta (40) minutos. No se observaron pérdidas del Material de Gel A de ningún segmento de vaso tratado durante el período de tratamiento.

Después del período de tratamiento designado, se retiraron los lazos de cada segmento de vaso sanguíneo y se permitió que el flujo sanguíneo se reanudara en el sitio de tratamiento vascular durante una hora (1 h). Las venas caninas son relativamente transparentes, lo que permite la observación a simple vista de la administración del Material de Gel A y la eliminación del sitio de tratamiento vascular. Tras el restablecimiento del flujo sanguíneo en el sitio de tratamiento vascular, se observó que el Material de Gel A se disolvió sustancialmente dentro de aproximadamente un minuto (1 min). Todos los caninos permanecieron en vida durante una hora (1 h) después del restablecimiento del flujo sanguíneo en el sitio de tratamiento. Después de una hora (1 h) de flujo sanguíneo, se recopiló el sitio de tratamiento vascular y se lavó cuidadosamente con solución salina. Tras la inspección visible, no se observó ningún tipo Material de Gel A en las superficies lumenales de los sitios de tratamiento. Las secciones del tejido (aproximadamente 1 cm de longitud) se tomaron de cada sitio de tratamiento vascular. Una examinación histológica (véase la Figura 2) de estas secciones reveló una apariencia normal de estas secciones.

El corazón y los pulmones de los caninos tratados con Material de Gel A en el presente ejemplo se extrajeron quirúrgicamente. Una examinación patológica del corazón y los pulmones no reveló pruebas de embolismo u oclusión en estos órganos, lo que indica que la disolución del Material de Gel A en el torrente sanguíneo no limitó el flujo sanguíneo en las estructuras vasculares ubicadas distalmente (es decir, situadas abajo) del sitio de tratamiento del tejido vascular. Estos resultados demuestran que el método de administración del material de gel no ocluyó las estructuras vasculares tras la introducción de la sangre circulante.

Ejemplo ilustrativo 6

Este ejemplo demuestra el uso de un material de gel tixotrópico, turbio en venas femorales caninas (“tejido vascular tratado”). Este ejemplo también ilustra la disolución de un material de gel en el torrente sanguíneo que no ocluye las estructuras vasculares tras la introducción de la sangre circulante.

- 5 Se anestesiaron caninos sanos. Se expuso quirúrgicamente un segmento de cinco centímetros (5 cm) de vena femoral canina. El flujo sanguíneo en el segmento se detuvo mediante constricción de la vena con lazos de goma posicionados en los extremos proximal y distal del segmento. Un sitio de tratamiento de tejido vascular fue de la longitud del vaso entre los lazos de goma. El sitio de tratamiento vascular fue canulado. La sangre dentro del lumen del vaso se retiró en la canulación mediante el uso de una jeringuilla. El lumen del sitio de tratamiento vascular fue irrigado tres veces con solución salina aplicada con una jeringuilla en la canulación. Se inyectó uno a tres mililitros (1 a 3 ml) de Material de Gel A (descrito en el Ejemplo 1, arriba) en la canulación y se permitió el contacto del lumen del vaso sanguíneo durante un período de tratamiento de cuarenta (40) minutos. No se observaron pérdidas del Material de Gel A de ningún segmento de vaso tratado durante el período de tratamiento.

- 15 Después del período de tratamiento designado, se retiraron los lazos de cada segmento de vaso sanguíneo y se permitió que el flujo sanguíneo se reanudara en el sitio de tratamiento vascular. Las venas caninas son relativamente transparentes, lo que permite la observación a simple vista de la administración del Material de Gel A y la eliminación del sitio de tratamiento vascular. Tras el restablecimiento del flujo sanguíneo en el sitio de tratamiento vascular, se observó que el Material de Gel A se disolvió sustancialmente dentro de aproximadamente un minuto (1 min).

- 20 Después del restablecimiento del flujo sanguíneo en el sitio de tratamiento, el tejido subcutáneo y la piel circundante el sitio de tratamiento se cerraron con suturas. Todos los caninos permanecieron en vida durante catorce días (14d).

- Después de catorce días (14d), todos los caninos fueron sometidos a la eutanasia. Luego, se recolectó el sitio de tratamiento vascular y se lavó cuidadosamente con solución salina. Tras la inspección visual no se observó ningún tipo de Material de Gel A en las superficies lumbales de los sitios de tratamiento. Las secciones de tejido (aproximadamente 1 cm de longitud) se tomaron de cada sitio de tratamiento vascular. La examinación histológica de estas secciones indicó pruebas de un efecto farmacológico de la dexametasona administrada. Específicamente, se observó una respuesta de curación retardada al traumatismo quirúrgico de la canulación de la vena. Las secciones de tejido de las longitudes sin canular del sitio de tratamiento vascular exhibieron una morfología normal como se muestra en la Figura 3. Estos resultados demostraron la capacidad de los materiales de gel que contienen un agente bioactivo, turbio, tixotrópico para administrar una cantidad eficaz de un agente biológico a un sitio de tratamiento vascular.

- El corazón y los pulmones de los caninos tratados con Material de Gel A en el presente Ejemplo también se extrajeron quirúrgicamente en el momento de la eutanasia. Una examinación patológica del corazón y los pulmones no reveló pruebas de embolismo u oclusión en estos órganos, lo que indica que la disolución del Material de Gel A en el torrente sanguíneo no limitó el flujo sanguíneo en las estructuras vasculares ubicadas distalmente (es decir, situadas abajo) del sitio de tratamiento del tejido vascular. Estos resultados demuestran que el método de administración del material de gel no ocluyó las estructuras vasculares tras la introducción de la sangre circulante.

Ejemplo ilustrativo 7

Este Ejemplo describe la administración *in vivo* de estradiol al tejido venoso (“tejido vascular tratado”).

- 40 Un material de gel tixotrópico, turbio (en la presente memoria mencionado como Material de Gel 7A) se realizó mediante las siguientes etapas.

- Una primera disolución (mencionada en la presente memoria como Disolución 7A) se preparó mediante la mezcla de solución salina tamponada con fosfato (PBS) (0,15M NaCl, pH 7,4, Invitrogen Corporation Carlsbad, CA) con 0,40 g/ml de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de alfa-ciclodextrina (α CD) (Sigma-Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60°C). La Disolución 7A no formó un material de gel y no fue turbia.

- Luego, una mezcla de estradiol se realizó mediante combinación de estradiol tritiado (Perkin Elmer) y estradiol no radiomarcado (Sigma) en una relación de aproximadamente 27 μ g/g. Una segunda solución (mencionada en la presente memoria como Disolución 7B) se formó mediante solubilización de aproximadamente 20 mg/ml de la mezcla de estradiol en la Disolución 7A. La Disolución 7B no formó un material de gel y no fue turbia.

- Una tercera disolución (mencionada en la presente memoria como Disolución 7C) se preparó mediante disolución de polietilenglicol (PEG, Dow Chemical) de promedio de Mn = 8kDa (0,26 g/ml) con PBS. La Disolución 7C no formó un material de gel y no fue turbia.

- Volúmenes iguales de Disolución 7B y Disolución 7C se combinaron mediante mezclado para formar el Material de Gel 7A. El Material de Gel 7A fue turbio, opaco y blanco en apariencia.

- Se anestesiaron caninos sanos. Se expuso quirúrgicamente un segmento de cinco centímetros (5 cm) de vena femoral izquierda canina. El flujo sanguíneo en el segmento se detuvo mediante constricción de la vena con lazos de goma posicionados en los extremos proximal y distal del segmento. Un sitio de tratamiento de tejido vascular fue la longitud del vaso entre los lazos de goma. El sitio de tratamiento vascular fue canulado. La sangre dentro del lumen del vaso se retiró en la canulación mediante el uso de una jeringuilla. El lumen del sitio de tratamiento vascular fue irrigado tres veces con solución salina aplicada con una jeringuilla en la canulación. Se inyectó uno a tres mililitros (1 a 3 ml) de Material de Gel 7A en la canulación y se permitió el contacto del lumen del vaso sanguíneo durante un período de tratamiento de cuarenta (40) minutos. No se observaron pérdidas del Material de Gel 7A de ningún segmento de vaso tratado durante el período de tratamiento.
- Después del período de tratamiento designado, se retiraron los lazos de cada segmento de vaso sanguíneo y se permitió que el flujo sanguíneo se reanudara en el sitio de tratamiento vascular. Las venas caninas son relativamente transparentes, lo que permite la observación a simple vista de la administración y eliminación del Material de Gel 7A y del sitio de tratamiento vascular. Tras el restablecimiento del flujo sanguíneo en el sitio de tratamiento vascular, se observó que el Material de Gel 7A se disolvió sustancialmente dentro de aproximadamente un minuto (1 min).
- Después del restablecimiento del flujo sanguíneo en el sitio de tratamiento, el tejido subcutáneo y la piel circundante el sitio de tratamiento se cerraron con suturas. Todos los caninos permanecieron en vida durante catorce días (14d).
- Después de catorce días (14d), todos los caninos tratados previamente con Material de Gel 7 A se volvieron a anestesiarse. El sitio de tratamiento vascular de la vena femoral izquierda de cada canino se recolectó luego y se lavó cuidadosamente con solución salina.
- Con los caninos todavía en vida, un segmento de cinco centímetros (5 cm) de la vena femoral derecha contralateral se expuso quirúrgicamente. El flujo sanguíneo en el segmento se detuvo mediante constricción de la vena con lazos de goma posicionados en los extremos proximal y distal del segmento. Un sitio de tratamiento de tejido vascular fue la longitud del vaso entre los lazos de goma. El sitio de tratamiento vascular fue canulado. La sangre dentro del lumen del vaso se retiró en la canulación mediante el uso de una jeringuilla. El lumen del sitio de tratamiento vascular fue irrigado tres veces con solución salina aplicada con una jeringuilla en la canulación. Se inyectó uno a tres mililitros (1 a 3 ml) de Material de Gel 7A en la canulación y se permitió el contacto del lumen del vaso sanguíneo durante un período de tratamiento de cuarenta (40) minutos. No se observaron pérdidas del Material de Gel 7A de ningún segmento de vaso tratado durante el período de tratamiento. Después del período de tratamiento designado, se retiraron los lazos de cada segmento de vaso sanguíneo y se permitió que el flujo sanguíneo se reanudara en el sitio de tratamiento vascular durante una hora (1 h). Las venas caninas son relativamente transparentes, lo que permite la observación a simple vista de la administración y eliminación del Material de Gel 7A y del sitio de tratamiento vascular. Tras el restablecimiento del flujo sanguíneo en el sitio de tratamiento vascular, se observó que el Material de Gel 7A se disolvió sustancialmente dentro de aproximadamente un minuto (1 min).
- Después de una hora (1 h) de flujo sanguíneo, se recolectó el sitio de tratamiento vascular de la vena femoral derecha y se lavó cuidadosamente con solución salina.
- Se tomaron secciones de tejido (aproximadamente 1 cm en longitud) de todos los sitios de tratamiento vascular (de las venas femorales izquierda y derecha) y se sometieron a digestión durante la noche en cinco mililitros (5 ml) de líquido de digestión Solvable (Perkin Elmer). Quince mililitros (15 ml) de HiSafe 2 (Perkin Elmer), un combinado de centelleos, se agregó a las secciones de tejido para permitir el conteo de centelleo y la cuantificación de radiación beta emitida por el estradiol tritiado dentro de cada sección. Un segundo grupo de caninos que no recibió tratamiento, sanos fueron anestesiados. Las secciones de vena de control (aproximadamente 1 cm en longitud) se obtuvieron de estos caninos. Las secciones de la vena de control se sometieron a digestión durante la noche en 5 ml de líquido de digestión Solvable (Perkin Elmer). Se agregaron cantidades conocidas de estradiol tritiado al líquido de digestión. Quince mililitros (15 ml) de HiSafe 2 (Perkin Elmer) se agregaron a las secciones de la vena de control para permitir el conteo de centelleo y la cuantificación de la radiación beta emitida por estradiol tritiado dentro de cada sección de vena de control.
- Un contador de centelleos (Perkin Elmer) se usó para medir la radiación beta (desintegraciones por minuto) emitida por cada sección de vena de control y para generar una curva estándar lineal de desintegraciones por minuto como una función del estradiol tritiado dentro de cada sección. Los niveles de radiación (desintegraciones por minuto) de la sección del tejido se compararon luego con la curva estándar para calcular la retención de estradiol tritiado. La cantidad total de estradiol retenido en cada sección del tejido se determinó mediante la correlación de la cantidad total de estradiol en el Material de Gel 7A con la cantidad medida de estradiol tritiado en cada sección de tejido experimental.
- La Figura 4 muestra la cantidad resultante de estradiol total en las secciones del tejido experimental. Como se muestra, cuando se permitió que el Material de Gel 7A que contiene estradiol estuviera en contacto con un lumen del vaso sanguíneo desprovisto de sangre durante 40 minutos (40 min), un promedio de 9,8 µg de estradiol/g de tejido permaneció en la sección del tejido después de una hora (1 h de flujo sanguíneo). El sitio de tratamiento vascular

incluyó las secciones del tejido. En consecuencia, un promedio de 9,8 µg de estradiol/g de tejido se retuvo en el sitio de tratamiento vascular en 1 h.

Como se muestra la Figura 4, cuando se permitió que el Material de Gel 7A que contiene estradiol estuviera en contacto con un lumen del vaso sanguíneo desprovisto de sangre durante 40 minutos (40 min), un promedio de 0,3 µg de estradiol/g de tejido permaneció en la sección del tejido después de catorce días (14d). El sitio de tratamiento vascular incluyó las secciones del tejido. En consecuencia, un promedio 0,3 µg de estradiol/g de tejido se retuvo en el sitio de tratamiento vascular a los catorce días (14d).

Ejemplo preparatorio 8

Este Ejemplo describe la preparación de un material de gel tixotrópico, turbio que contiene un primer agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar una condición vascular y un segundo agente bioactivo en la forma de un agente de contraste de fase para asistir una visualización angiográfica del material de gel. Este ejemplo demuestra la visualización del material de gel mediante el uso de la angiografía.

Una primera disolución (mencionado en la presente memoria como Disolución 8A) se preparó mediante la mezcla de PBS con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml alfa-ciclodextrina (αCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) mediante agitación y calentamiento (60°C), seguido por el agregado de dexametasona en 20 mg/ml y 600 mg/ml de iohexol (Hovione, Loures, Portugal) con agitación y calentamiento (60°C). La Disolución 8A no formó un material de gel y no fue turbia.

Una segunda disolución (mencionada en la presente memoria como Disolución 8B) se preparó mediante disolución de PEG de promedio de Mn = 8kDa (0,26 g/ml) con PBS. La Disolución 8B no formó un material de gel y no fue turbia.

Volúmenes iguales de la Disolución 8A y la Disolución 8B se combinaron mediante mezclado para formar el Material de Gel D. El Material de Gel D era turbio, opaco y blanco en apariencia.

Un canino sano fue anestesiado. Se expuso quirúrgicamente un segmento de vena yugular canina, <> aproximadamente cinco centímetros (5 cm) en longitud. El flujo sanguíneo en el segmento se detuvo mediante constricción de la vena con pinzas posicionados en los extremos proximal y distal del segmento. Un sitio de tratamiento de tejido vascular fue la longitud del vaso entre las pinzas. El sitio de tratamiento vascular fue canulado. La sangre dentro del lumen del vaso se retiró en la canulación mediante el uso de una jeringuilla. Uno a tres mililitros (3 a 4 ml) de Material de Gel D se inyectó en la canulación y se visualizó mediante angiografía (Figura 5c).

Después de la angiografía, se retiraron las pinzas del segmento de vaso sanguíneo y se permitió que el flujo sanguíneo se reanudara en el sitio de tratamiento vascular durante aproximadamente cinco minutos (5 min). Posteriormente, se volvió a detener el flujo sanguíneo en el segmento mediante constricción de la vena con pinzas posicionadas en los extremos proximal y distal del segmento. Un sitio de tratamiento de tejido vascular fue la longitud del vaso entre las pinzas. El sitio de tratamiento vascular fue canulado. La sangre dentro del lumen del vaso se retiró en la canulación mediante el uso de una jeringuilla. Uno a tres mililitros (3 a 4 ml) de Material de Gel A (como se describe en el Ejemplo 1, arriba, y que no contenía agente de contraste de fase) se inyectó en la canulación y se visualizó mediante angiografía (Figura 5b) como un control.

Después de la angiografía, se retiraron las pinzas del segmento de vaso sanguíneo y se permitió que el flujo sanguíneo se reanudara en el sitio de tratamiento vascular durante aproximadamente cinco minutos (5 min). Luego, se volvió a detener el flujo sanguíneo en el segmento mediante constricción de la vena con pinzas posicionadas en los extremos proximal y distal del segmento. Un sitio de tratamiento de tejido vascular fue la longitud del vaso entre las pinzas. El sitio de tratamiento vascular fue canulado. La sangre dentro del lumen del vaso se retiró en la canulación mediante el uso de una jeringuilla. Uno a tres mililitros (3 a 4 ml) de solución salina (Sigma) se inyectó en la canulación y se visualizó mediante angiografía (Figura 5a) como un control.

Este ejemplo demuestra la visualización del material de gel tixotrópico, turbio mediante el uso de la angiografía.

Ejemplo preparatorio 9

Este Ejemplo describe la preparación de un material de gel tixotrópico, turbio que contiene un primer agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar una condición vascular y un segundo agente bioactivo en la forma de un agente de contraste de fase para ayudar una la visualización angiográfica del material de gel. Este ejemplo demuestra la visualización del material de gel mediante el uso de la angiografía.

Una primera disolución (mencionada en la presente memoria como Disolución 9A) se preparó mediante la mezcla de PBS con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml alfa-ciclodextrina (αCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) mediante agitación y calentamiento (60°C), seguido por el agregado de dexametasona en 20 mg/ml y 600 mg/ml de iopamidol (Hovione, Loures, Portugal) con agitación y calentamiento (60°C). La Disolución 9A no formó un material de gel y no fue turbia.

Una segunda disolución (mencionada en la presente memoria como Disolución 9B) se preparó mediante disolución de PEG de promedio de $M_n = 8\text{kDa}$ (0,26 g/ml) con PBS. La Disolución 9B no formó un material de gel y no fue turbia.

5 Volúmenes iguales de la Disolución 9A y la Disolución 9B se combinaron mediante mezclado para formar el Material de Gel E. El Material de Gel E era turbio, opaco y blanco en apariencia.

10 Un canino sano fue anestesiado. Se expuso quirúrgicamente un segmento de vena yugular canina, aproximadamente cinco centímetros (5 cm) en longitud. El flujo sanguíneo en el segmento se detuvo mediante constricción de la vena con pinzas posicionados en los extremos proximal y distal del segmento. Un sitio de tratamiento de tejido vascular fue la longitud del vaso entre las pinzas. El sitio de tratamiento vascular fue canulado. La sangre dentro del lumen del vaso se retiró en la canulación mediante el uso de una jeringuilla. Uno a tres mililitros (3 a 4 ml) de Material de Gel E se inyectó en la canulación y se visualizó mediante angiografía (Figura 5d).

15 Después de la angiografía, se retiraron las pinzas del segmento de vaso sanguíneo y se permitió que el flujo sanguíneo se reanudara en el sitio de tratamiento vascular durante aproximadamente cinco minutos (5 min). Posteriormente, se volvió a detener el flujo sanguíneo en el segmento mediante constricción de la vena con pinzas posicionadas en los extremos proximal y distal del segmento. Un sitio de tratamiento de tejido vascular fue la longitud del vaso entre las pinzas. El sitio de tratamiento vascular fue canulado. La sangre dentro del lumen del vaso se retiró en la canulación mediante el uso de una jeringuilla. Uno a tres mililitros (3 a 4 ml) de Material de Gel A (como se describe en el Ejemplo 1, arriba, y que no contenía agente de contraste de fase) se inyectó en la canulación y se visualizó mediante angiografía (Figura 5b) como un control.

20 Después de la angiografía, se retiraron las pinzas del segmento de vaso sanguíneo y se permitió que el flujo sanguíneo se reanudara en el sitio de tratamiento vascular durante aproximadamente cinco minutos (5 min). Posteriormente, se volvió a detener el flujo sanguíneo en el segmento mediante constricción de la vena con pinzas posicionadas en los extremos proximal y distal del segmento. Un sitio de tratamiento de tejido vascular fue la longitud del vaso entre las pinzas. El sitio de tratamiento vascular fue canulado. La sangre dentro del lumen del vaso se retiró en la canulación mediante el uso de una jeringuilla. Uno a tres mililitros (3 a 4 ml) de solución salina (Sigma) se inyectó en la canulación y se visualizó mediante angiografía (Figura 5a) como un control.

Este ejemplo demuestra la visualización del material de gel tixotrópico, turbio mediante el uso de la angiografía.

Ejemplo ilustrativo 10

30 Este Ejemplo describe la administración mediante un dispositivo médico de material de gel tixotrópico, turbio que contiene un agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para inhibir una condición vascular.

35 El Material de Gel A (como se describe en el Ejemplo 1, arriba) se inyectó mediante tres dispositivos médicos diferentes bajo compresión manual de una jeringuilla sujeta a cada dispositivo médico: un catéter 4 francés (100 cm en longitud) (Cordis, Warren, NJ); un catéter 6 francés (90 cm en longitud) (Cordis); y una aguja de calibre 20 (2,54 cm en longitud) (Monoject, Mansfield, Massachusetts). El dispositivo médico se sujetó a una jeringuilla luer-lock de cinco mililitros (5 ml) (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). El Material de Gel A pasó por los tres dispositivos médicos con compresión manual de la jeringuilla sujeta. Este ejemplo demuestra el método de administración del material de gel mediante inyección por medio de una aguja. Este ejemplo también demuestra el método de administración del material de gel mediante administración endovascular por medio de un catéter.

40 Ejemplo ilustrativo 11

Este ejemplo describe la administración *in vivo* de dexametasona al tejido arterial ("tejido vascular tratado").

Un material de gel tixotrópico, turbio (en la presente memoria mencionado como Material de Gel 11A) se realizó mediante las siguientes etapas.

45 Una primera disolución (mencionada en la presente memoria como Disolución 11A) se preparó mediante la mezcla de solución salina tamponada con fosfato (PBS) (0,15M NaCl, pH 7,4, Invitrogen Corporation Carlsbad, CA) con 0,57 g/ml de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de alfa-ciclodextrina (α CD) (Sigma-Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60°C). La Disolución 11 A no formó un material de gel y no fue turbia.

50 Luego, una mezcla de dexametasona se realizó mediante combinación de dexametasona tritiada (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts Perkin Elmer) y dexametasona no radiomarcada (Farmacia & Upjohn Company) en una relación de aproximadamente 9 $\mu\text{g/g}$. La Disolución 11 B se formó mediante solubilización de aproximadamente 20 mg/ml de la mezcla de dexametasona en la Disolución 11 A. La Disolución 11 B no formó un material de gel y no fue turbia.

La Disolución 11C se preparó mediante disolución de polietilenglicol (PEG, Dow Chemical, Midland, MI) de promedio de $M_n = 8\text{kDa}$ (0,26 g/ml) con PBS. La Disolución 11 C no formó un material de gel y no fue turbia.

Volúmenes iguales de la Disolución 11 B y la Disolución 11C se combinaron mediante mezclado para formar el Material de Gel 11 A. El Material de Gel 11 A era turbio, opaco y blanco en apariencia.

5 Se anestesiaron caninos sanos. Se expuso quirúrgicamente un segmento de cinco centímetros (5 cm) de arteria femoral canina. El flujo sanguíneo en el segmento se detuvo mediante constricción de la arteria con lazos de goma posicionados en los extremos proximal y distal del segmento. Un sitio de tratamiento de tejido vascular fue la longitud del vaso entre los lazos de goma. El sitio de tratamiento vascular fue canulado. La sangre dentro del lumen del vaso se retiró en la canulación mediante el uso de una jeringuilla. El lumen del sitio de tratamiento vascular fue irrigado tres veces con solución salina aplicada con una jeringuilla en la canulación. Se inyectó uno a tres mililitros (1 a 3 ml) de Material de Gel 11 A en la canulación y se permitió el contacto del lumen del vaso sanguíneo durante un período de tratamiento de dos (2) minutos. No se observaron pérdidas del Material de Gel 11 A de ningún segmento de vaso tratado durante el período de tratamiento.

15 Después del período de tratamiento designado, se retiraron los lazos de cada segmento de vaso sanguíneo y se permitió que el flujo sanguíneo se reanudara en el sitio de tratamiento vascular durante una hora (1 h). Las arterias caninas son relativamente transparentes, lo que permite la observación a simple vista de la administración del Material de Gel 11 A y la eliminación del sitio de tratamiento vascular. Tras el restablecimiento del flujo sanguíneo en el sitio de tratamiento vascular, se observó que el Material de Gel 11 A se disolvió sustancialmente dentro de aproximadamente un minuto (1 min).

20 Después de aproximadamente una hora (1 h) de flujo sanguíneo, se realizó la angiografía de contraste posinyección para demostrar la permeabilidad de los capilares y otras estructuras vasculares ubicadas distalmente al sitio de tratamiento después de la disolución del Material de Gel 11 A en el torrente sanguíneo. La angiografía de las arterias distales al sitio de tratamiento demostró perfusión de sangre normal después de la disolución del material de gel en el torrente sanguíneo. Estos resultados demuestran que el método de administración del material de gel no ocluyó las estructuras vasculares tras la introducción de la sangre circulante.

25 Después de la angiografía, se recolectó el sitio de tratamiento vascular y se lavó cuidadosamente con solución salina. Se tomaron secciones de tejido (aproximadamente 1 cm en longitud) de cada sitio de tratamiento vascular y se sometieron a digestión durante la noche en cinco mililitros (5 ml) de líquido de digestión Solvable (Perkin Elmer). Quince mililitros (15 ml) de HiSafe 2 (Perkin Elmer), un combinado de centelleos, se agregó a las secciones de tejido para permitir el conteo de centelleo y la cuantificación de radiación beta emitida por la dexametasona tritiada dentro de cada espécimen.

30 Un segundo grupo de caninos sanos fue anestesiado. Las secciones de la arteria de control (aproximadamente 1 cm en longitud) se obtuvieron de estos caninos. Las secciones de la arteria de control se sometieron a digestión durante la noche en 5 ml de líquido de digestión Solvable (Perkin Elmer). Se agregaron cantidades conocidas de dexametasona tritiada al líquido de digestión. Quince mililitros (15 ml) de HiSafe 2 (Perkin Elmer) se agregaron a las secciones de la arteria de control para permitir el conteo de centelleo y la cuantificación de la radiación beta emitida por la dexametasona tritiada dentro de cada sección de arteria de control.

35 Un contador de centelleos (Perkin Elmer) se usó para medir la radiación beta (desintegraciones por minuto) emitida por cada sección de la arteria de control y para generar una curva estándar lineal de desintegraciones por minuto como función de la dexametasona tritiada dentro de cada sección. Los niveles de radiación (desintegraciones por minuto) de la sección del tejido se compararon luego con la curva estándar para calcular la retención de dexametasona tritiada en la sección del tejido. La cantidad total de dexametasona retenida en cada sección del tejido se determinó mediante la correlación de la cantidad total de dexametasona en el Material de Gel 11 A con la cantidad medida de dexametasona tritiada en cada sección de tejido experimental.

40 Cuando se permitió que el Material de Gel 11 A que contiene dexametasona estuviera en contacto con un lumen del vaso sanguíneo desprovisto de sangre durante dos minutos (2 min), un promedio de 9,1 μg de dexametasona/g de tejido fue retenido en la sección del tejido después de una hora (1 h) de flujo sanguíneo. El sitio de tratamiento vascular incluyó las secciones del tejido. En consecuencia, un promedio de 9,1 μg de dexametasona/g de tejido se retuvo en el sitio de tratamiento vascular en una hora (1 h).

50 Ejemplo preparatorio 12

Este Ejemplo describe la preparación de un material de gel tixotrópico, turbio que contiene un agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar una condición vascular.

55 Un material de gel tixotrópico, turbio (en la presente memoria mencionado como Material de Gel F) fabricado de alcohol polivinílico (PVA, Spectrum, Gardena, CA), borato de sodio (Borax, Sigma), éster de sorbitol de polioxietileno (Tween®20, Sigma), y dexametasona (Farmacia & Upjohn Company) se realizó mediante las siguientes etapas.

Se formaron tres disoluciones por separado:

Disolución 12A: 0,03 g de PVA por mililitro de agua.

Disolución 12B: 10 mg de dexametasona por mililitro de éster de sorbitol de polioxietileno

Disolución 12C: 10 mg de bórax por mililitro de agua

- 5 Posteriormente, se mezcló 0,5 ml de Disolución 12B cuidadosamente con 9,5 ml de disolución 12A para formar la Disolución 12D. A continuación, se agregó 0,5 ml de Disolución 12C a 5 ml de Disolución D. Tras la mezcla, se formó un Material de Gel F y era turbio.

Ejemplo preparatorio 13

Este Ejemplo describe la preparación de un material de gel tixotrópico, turbio que contiene un agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar una condición vascular.

- 10 Un material de gel tixotrópico, turbio (en la presente memoria mencionado como Material de Gel G) fabricado de alcohol polivinílico (PVA, Spectrum, Gardena, CA), borato de sodio (Borax, Sigma) y HP β CD (Sigma), y dexametasona (Pharmacia & Upjohn Company) se realizó mediante las siguientes etapas.

Se formaron tres disoluciones por separado:

Disolución 13A: 0,05 g de PVA por mililitro de agua

- 15 Disolución 13B: 0.20 g HP β CD por mililitro

Disolución 13C: 10 mg de bórax por mililitro de agua

Posteriormente, la Disolución 13D se formó mediante solubilización de aproximadamente 12 mg de dexametasona por mililitro en la Disolución 13B. A continuación, 2,5 ml de Disolución 13A, 2,5 ml de Disolución 13D1 y 0,25 ml de Disolución 13C se combinaron cuidadosamente. Tras la mezcla, se formó un Material de Gel G y era turbio.

20 Ejemplo ilustrativo 14

Este ejemplo describe la administración *in vivo* de dexametasona al tejido venoso ("tejido vascular tratado") mediante el uso de Material de Gel G como se describe en el Ejemplo 13.

- 25 Se anestesiaron caninos sanos. Se expuso quirúrgicamente un segmento de cinco centímetros (5 cm) de vena yugular canina. El flujo sanguíneo en el segmento se detuvo mediante constricción de la vena con lazos de goma posicionados en los extremos proximal y distal del segmento. Un sitio de tratamiento de tejido vascular fue la longitud del vaso entre los lazos de goma. El sitio de tratamiento vascular fue canulado. La sangre dentro del lumen del vaso se retiró en la canulación mediante el uso de una jeringuilla. El lumen del sitio de tratamiento vascular fue irrigado tres veces con solución salina aplicada con una jeringuilla en la canulación. Se inyectó uno a tres mililitros (3 a 4 ml) de Material de Gel G en la canulación y se permitió el contacto del lumen del vaso sanguíneo durante un período de tratamiento de cuarenta (40) minutos. No se observaron pérdidas del Material de Gel G de ningún segmento de vaso tratado durante el período de tratamiento.

- 30 Después del período de tratamiento designado, se separaron los lazos de cada segmento de vaso sanguíneo y se permitió que el flujo sanguíneo se reanudara en el sitio de tratamiento vascular durante una hora (1 h). Las venas caninas son relativamente transparentes, lo que permite la observación a simple vista de la administración del Material de Gel G y la eliminación del sitio de tratamiento vascular. Tras el restablecimiento del flujo sanguíneo en el sitio de tratamiento vascular, se observó que el Material de Gel G se disolvió sustancialmente dentro de aproximadamente un minuto (1 min). Después de una hora (1 h) de flujo sanguíneo, se recolectó el sitio de tratamiento vascular y se lavó cuidadosamente con solución salina.

- 35 Las secciones del tejido (aproximadamente 1 cm de longitud) se tomaron de cada sitio de tratamiento vascular. Una examinación histológica de estas secciones reveló una apariencia normal de estas secciones. Tres secciones adicionales del sitio de tratamiento vascular se analizaron para el contenido de dexametasona mediante la extracción del tejido y se cuantificaron con cromatografía líquida de alto rendimiento combinada con la espectrometría de masa doble. Los niveles de dexametasona en estas secciones del tejido fueron aproximadamente de $15,9 \pm 9,8$ μ g por gramo de tejido, lo que demuestran que el método administra un agente bioactivo a un sitio de
- 40
- 45

Ejemplo preparatorio 15

Este Ejemplo describe la preparación de un material de gel tixotrópico, turbio que contiene un agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar una condición vascular.

Un material de gel tixotrópico, turbio (en la presente memoria mencionado como Material de Gel H) fabricado de alginato de sodio (Sigma), cloruro cálcico (Sigma), hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) (Sigma), y dexametasona (Pharmacia & Upjohn Company) se realizó mediante las siguientes etapas.

Se formaron tres disoluciones por separado:

- 5 Disolución 15A: 1,7 mg de cloruro cálcico por mililitro de agua
- Disolución 15B: 0,40 g de HP β CD por mililitro de agua
- Disolución 15C: 20 mg de alginato de sodio por mililitro de agua

- Posteriormente, la Disolución 15D se formó mediante solubilización de aproximadamente 20 mg de dexametasona por mililitro de Disolución 15B. A continuación, se combinaron 2,5 ml de Disolución 15A, 2,5 ml de Disolución 15D y 2,5 ml de Disolución 15C. Tras la mezcla, se formó un Material de Gel H y era turbio.
- 10

Ejemplo preparatorio 16

Este Ejemplo describe la preparación de un material de gel tixotrópico, turbio que contiene un agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar una condición vascular.

- 15 Un material de gel tixotrópico, turbio (en la presente memoria mencionado como Material de Gel X) fabricado de dextrano ($M_n=4kDa$, Sigma) y cloruro potásico (Sigma) e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) (Sigma), y dexametasona (Pharmacia & Upjohn Company) se realiza mediante las siguientes etapas.

Se forman dos disoluciones por separado:

- Disolución 16A: 0,40 g de HP β CD por ml de agua
- Disolución 16B: 0,22 g de cloruro potásico por g de agua
- 20 Posteriormente, la Disolución 16C se forma mediante solubilización de 10 mg/ml de dexametasona en la Disolución 16A. A continuación, 0,5 g de dextrano es solubilizado por 0,5 ml de Disolución 16C. Finalmente, se agrega 0,5 ml de Disolución 16B. Tras la mezcla, se forma el Material de Gel X y era turbio.

Ejemplo preparatorio 17

- 25 Este Ejemplo describe la caracterización de un material de gel tixotrópico, turbio que contiene un agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar una condición vascular. La tixotropía del Material de Gel A se demostró mediante reometría.

- La viscosidad del Material de Gel A se caracterizó sobre un intervalo de velocidad de cizallamiento mediante el uso de un reómetro (Modelo AR-G2, TA Instruments, New Castle, DE). Esta técnica de análisis implicó la medición de la tensión de cizallamiento durante el "aumento" de la velocidad de cizallamiento y el posterior "descenso". Las muestras se analizaron a 25°C con una geometría de cono y placa de cuarenta milímetros (40mm). Aproximadamente un mililitro (1 ml) de Material de Gel A se inyectó desde una jeringa sobre la placa y se permitió equilibrar durante 3 minutos. Luego, se realizó una etapa de "aumento" de cizallamiento, mediante el cual la velocidad de cizallamiento aumentó de 0,1 a 1,0 s^{-1} durante dos minutos (2 min). Luego, se realizó una etapa de "descenso" de cizallamiento, mediante el cual la velocidad de cizallamiento descendió de 1,0 a 0,1 s^{-1} durante dos minutos (2 min).
- 30
- 35

- La viscosidad aparente en cada punto se calculó como la relación de tensión de cizallamiento y la velocidad de cizallamiento. La viscosidad inicial en 0,1 s^{-1} fue aproximadamente de 90 Pa s. Se observó que la viscosidad del Material de Gel A disminuyó con el aumento de cizallamiento (durante el "aumento" de cizallamiento). En 1,0 s^{-1} la viscosidad del Material de Gel A fue aproximadamente 17 Pa s. A medida que la velocidad de cizallamiento fue luego disminuida (la etapa de "descenso"), se observó el aumento de la viscosidad del Material de Gel A. En la conclusión de la etapa de descenso, la viscosidad del Material de Gel A en 0,1 s^{-1} era de aproximadamente 55 Pa s.
- 40

Ejemplo 18

- Este Ejemplo describe un dispositivo médico implantable que tiene un material de gel tixotrópico, turbio que contiene un agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar una condición vascular aplicado a, al menos, una porción de dispositivo médico implantable.
- 45

El dispositivo médico implantable usado en este ejemplo se presentó en la forma de un tubo reforzado con cable de nitinol fabricado de un material poroso, expandido, de politetrafluoroetileno (ePTFE) obtenido de W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ con el nombre comercial VIABAHN® Endoprosthesis. El dispositivo tubular era de quince centímetros (15 cm) en longitud y seis milímetros (6 mm) en diámetro.

El Material de Gel A (descrito en el Ejemplo 1, arriba) se aplicó a una superficie exterior del dispositivo médico implantable mediante el uso de una jeringuilla. Una vez aplicado, se observó que el material de gel se adhería a la superficie exterior del dispositivo médico implantable.

- 5 El dispositivo médico implantable se expandió mecánicamente. Tras la expansión, el dispositivo médico implantable se expandió de un primer diámetro y una primera área de superficie a un segundo diámetro y una segunda área de superficie. Se observó que una porción sustancial de Material de Gel A aplicado a la superficie exterior del dispositivo médico implantable permanecía adherido a la superficie exterior del dispositivo médico implantable durante la expansión del dispositivo médico implantable.

Ejemplo 19

- 10 Este Ejemplo describe un dispositivo médico implantable que tiene un material de gel tixotrópico, turbio que contiene un agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular en cantidades suficientes para tratar una condición vascular aplicado a, al menos, una porción de dispositivo médico implantable.

- 15 El dispositivo médico implantable usado en este ejemplo se presentó en la forma de un dispositivo de catéter. El dispositivo de catéter estaba en la forma de un balón de angioplastia endovascular (POWERFLEX® P3, Cat. Nº. 420-4040L, Cordis Corporation). La funda protectora del balón se retiró del dispositivo médico implantable. Posteriormente, el Material de Gel A (descrito en el Ejemplo 1, arriba) se aplicó a una superficie exterior del balón del dispositivo médico implantable mediante el uso de una jeringuilla. Una vez aplicado, se observó que el material de gel se adhería a la superficie exterior del globo.

- 20 El balón se expandió mecánicamente de acuerdo con las instrucciones de uso proporcionadas con el envase. Tras la expansión mecánica, el balón se expandió de un primer diámetro y una primera área de superficie a un segundo diámetro y una segunda área de superficie. Se observó que una porción sustancial de Material de Gel A aplicado a la superficie exterior del dispositivo médico implantable permanecía adherido a la superficie exterior del dispositivo médico implantable durante y después de la expansión mecánica del dispositivo médico implantable.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo vascular médico implantable de catéter que tiene un primer diámetro y una primera área de superficie, y es expandible a un segundo diámetro y una segunda área de superficie dentro de una estructura vascular, en uso;
- 5 el dispositivo que comprende, al menos, un material de hidrogel tixotrópico, turbio aplicado a, al menos, una porción de dicho dispositivo médico, en donde el material de hidrogel es aplicado a una superficie del dispositivo para crear un dispositivo aplicado del primer diámetro y la primera área de superficie;
- 10 el material de hidrogel que comprende ciclodextrina, un componente disolvente acuoso y un componente de cadena polimérica y, al menos, un agente bioactivo capaz de tratar el tejido vascular tras la liberación de dicho agente bioactivo de dicho material de hidrogel.
- 15 2. El dispositivo vascular médico implantable de catéter según la reivindicación 1, el material de hidrogel que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de, al menos, un agente bioactivo, en donde el componente de cadena polimérica comprende unidades de etilenglicol que forman el hidrogel con la ciclodextrina, en donde la ciclodextrina y la unidad de cadena polimérica se autoensamblan para formar el hidrogel mediante asociación espontánea y están presentes en la composición en cantidades respectivas para hacer el hidrogel tixotrópico.
3. El dispositivo vascular médico implantable de catéter de la reivindicación 1 en donde el dispositivo vascular médico implantable de catéter es una prótesis vascular de politetrafluoroetileno expandida reforzada con cable de nitinol.
- 20 4. El dispositivo vascular médico implantable de catéter de la reivindicación 1 en donde el dispositivo vascular médico implantable de catéter es un balón de angioplastia endovascular.
5. El dispositivo vascular médico implantable de catéter de la reivindicación 1, que además comprende una superficie que tiene el material de hidrogel impregnado en el mismo.
- 25 6. El dispositivo vascular médico implantable de catéter de la reivindicación 1, en donde el componente de cadena polimérica comprende poliéteres como puede ser polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(etilenglicol-co-propilenglicol), copolímeros de polietilenglicol y copolímeros de polipropilenglicol; polioles como puede ser alcohol polivinílico y alcohol polialílico; polianiones como puede ser ácido poliacrílico y poli(ácido metacrílico); polisacáridos polianiónicos como puede ser alginato, heparina, sulfato de heparina, sulfato de dextrano, xantana, carragenina, goma arábica, goma tragacanto, arabinogalactano, pectina; polisacáridos neutros, agar, agarosa, ácido hialurónico, carboximetilcelulosa y dextrano; polisacáridos macrocíclicos como puede ser ciclodextrina e hidroxipropil ciclodextrina; policationes como puede ser poli(lisina), poli(alilamina), poli(etileneimina), poli(guanidina), polivinilamina), α,ω -polietilenglicol-diamina y poli(amina cuaternaria); polisacáridos polianiónicos como puede ser quitina, quitosano; poliacrilonitrilo como puede ser poliacrilonitrilo hidrolizado, poli(acrilamida-co-acrilonitrilo) y sus copolímeros; y/o polímeros proteicos como puede ser gelatina, colágeno, trombina y fibrina.
- 30 7. El dispositivo vascular médico implantable de catéter según cualquier reivindicación precedente, en donde el material de hidrogel comprende α -ciclodextrina (α CD) y polietilenglicol (PEG).
8. El dispositivo vascular médico implantable de catéter según cualquier reivindicación precedente, en donde el material de hidrogel comprende polietilenglicol, α -ciclodextrina (α CD) e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD).
9. El dispositivo vascular médico implantable de catéter según cualquier reivindicación precedente, en donde el material de hidrogel comprende alcohol polivinílico, borato de sodio y éster de sorbitol de polioxietileno.
- 40 10. El dispositivo vascular médico implantable de catéter según cualquier reivindicación precedente, en donde el material de hidrogel comprende alginato de sodio, cloruro cálcico e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD).
11. El dispositivo vascular médico implantable de catéter según cualquier reivindicación precedente, en donde el material de hidrogel comprende dextrano, cloruro potásico, e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD).

Tiempo de permanencia (min)	# Caninos	Retención (μg de dexametasona / g de tejido)		
		Promedio	$\pm$	DE
2	3	9,3	$\pm$	3,9
10	3	10,6	$\pm$	5,9
40	2	13,9	$\pm$	7,0

FIG. 1

(a)



(b)

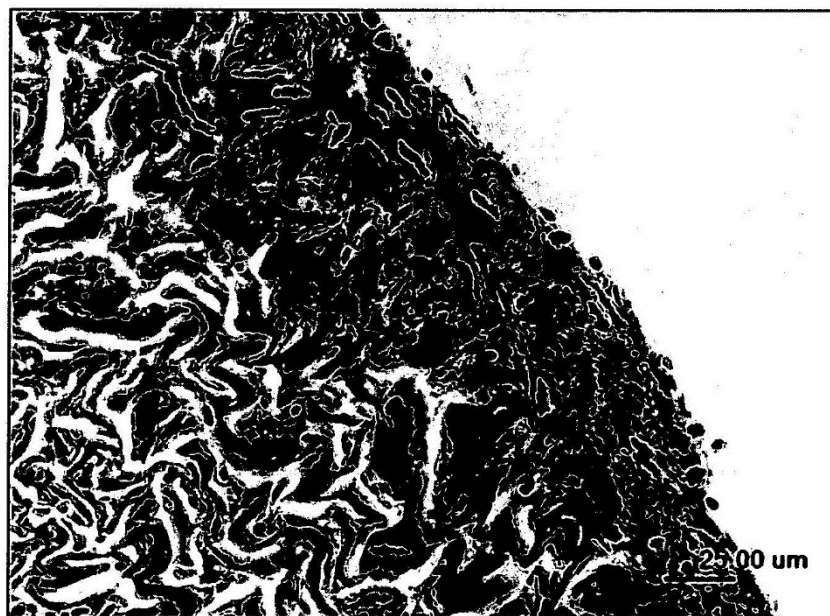
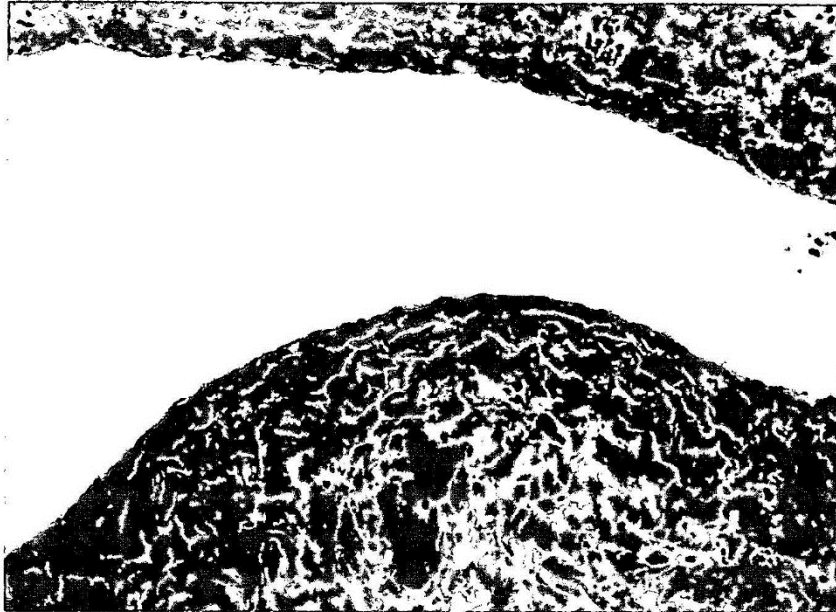


FIG. 2

(a)



(b)

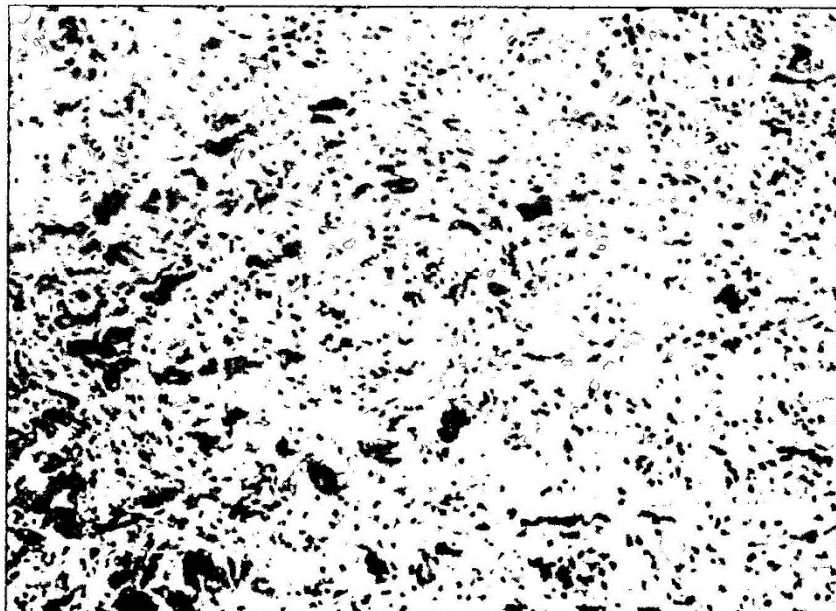


FIG. 3

Tiempo de recolección del vaso	# Caninos	Retención (μg de estradiol / g de tejido)		
		Promedio	$\pm$	DE
14 d	3	0,3	$\pm$	0,3
1 h	3	9,8	$\pm$	13,1

FIG. 4

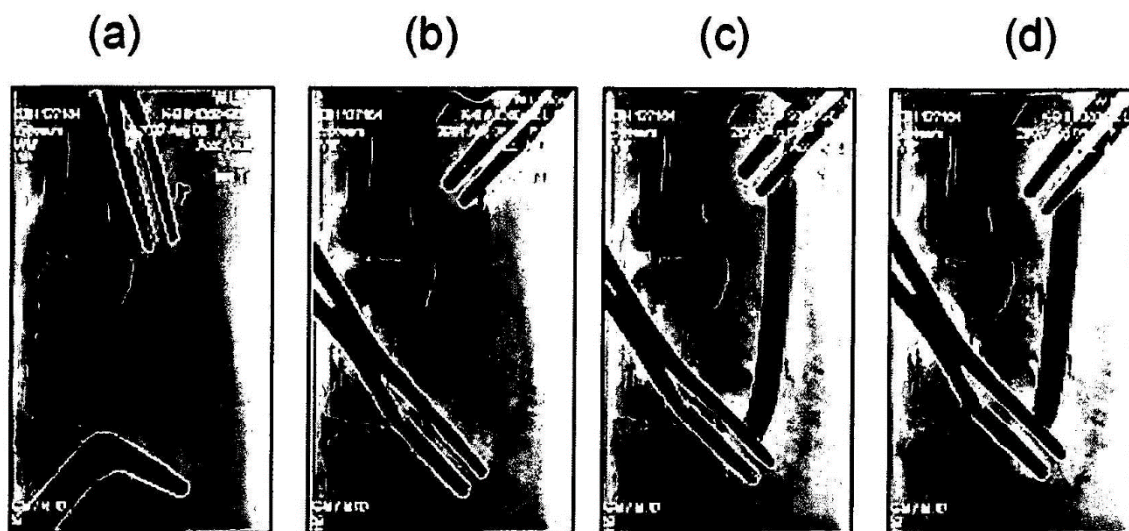


FIG. 5

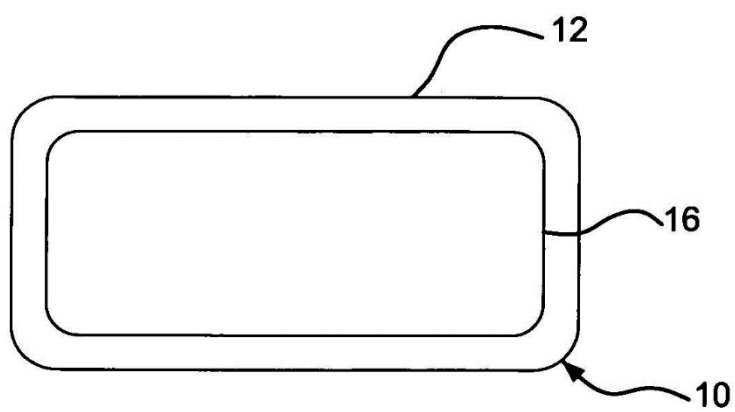


FIG. 6A

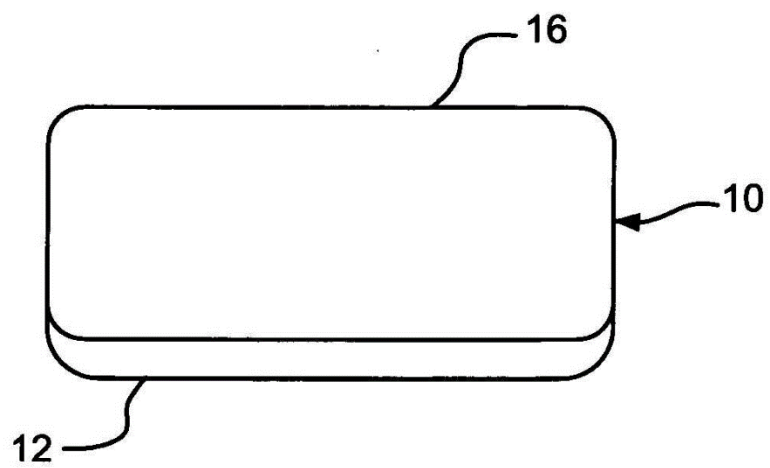


FIG. 6B

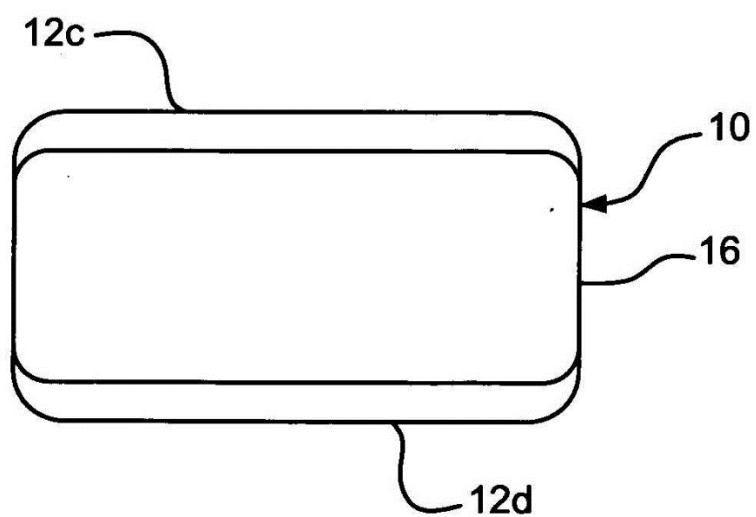


FIG. 6C

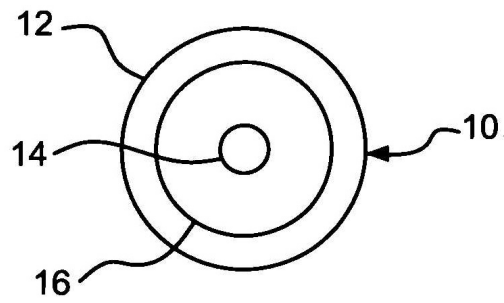


FIG. 7A

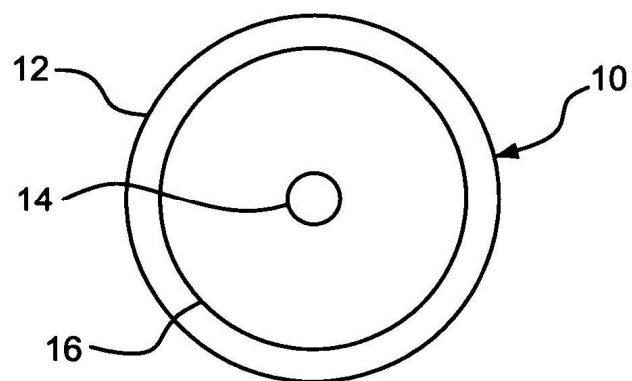


FIG. 7B