

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 833 001**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2015** **PCT/KR2015/000630**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015** **WO15111914**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2015** **E 15740074 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2020** **EP 3097909**

54 Título: **Micropartículas administrables *in vivo* a través de un conducto médico**

30 Prioridad:

21.01.2014 KR 20140007089

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

14.06.2021

73 Titular/es:

NEXTBIOMEDICAL CO., LTD. (100.0%)
808, D dong BRC Smart Valley, 30, Songdomirae-
ro, Yeonsu-gu
Incheon, 21990 , KR

72 Inventor/es:

LEE, EUNHYE;
KIM, KEUN SU;
LEE, DON HAENG y
PARK, YOUNG HWAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 833 001 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

Micropartículas administrables *in vivo* a través de un conducto médico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a micropartículas que son administrables por vía endoscópica *in vivo* sin obstrucción en un conducto médico.

Antecedentes de la técnica

10 El manejo de las hemorragias es importante durante la cirugía. La pérdida de sangre puede causar innumerables problemas en los pacientes, mientras que la presencia de sangre en lugares indeseables es perjudicial para los tejidos normales o puede impedir la capacidad de los médicos que controlan los lugares de la cirugía. Esta hemorragia también puede ser problemática durante el procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo (por ej., cirugía laparoscópica).

15 La hemorragia gastrointestinal es un problema clínico frecuentemente encontrado. Al menos el 80% de los casos de hemorragia gastrointestinal ocurren en el tracto gastrointestinal superior. La hemorragia del tracto gastrointestinal superior se refiere a una enfermedad en la que las lesiones de esófago, estómago y duodeno sangran y provocan vómitos con sangre o excrementos sanguinolentos. La endoscopia puede confirmar lesiones hemorrágicas en el 90% o más de los casos de hemorragia del tracto gastrointestinal, y se sabe que el 40-50% de los casos de hemorragia del tracto gastrointestinal son causados por úlcera de estómago o hemorragia duodenal.

20 En los últimos años, se han realizado con frecuencia la polipectomía o mucosectomía gástrica o colorrectal y la operación endoscópica para el tratamiento del cáncer gástrico temprano y cáncer colorrectal. Durante o después de estas operaciones, las hemorragias provocan que las personas se sometan a una cirugía de emergencia o incluso mueran.

25 Recientemente se ha intentado la hemostasia usando un endoscopio para tratar la hemorragia durante la operación o la hemorragia del tracto gastrointestinal. La hemostasia con un endoscopio se realiza aproximando un catéter endoscópico insertado *in vivo* (conducto médico) en una lesión de la mucosa que necesita hemostasia y administrando y rociando luego un agente hemostático apropiado a través del catéter. Con este fin, como dispositivos médicos se utilizan actualmente Hemospray (Cook Medical Inc.) y Endoclot™.

30 Los dispositivos están diseñados de manera que se administra y rocía un ingrediente hemostático suministrando una presión predeterminada a un conducto médico conectado a los dispositivos. Sin embargo, el conducto puede bloquearse durante la administración del ingrediente hemostático y, por lo tanto, la hemorragia en el lugar de la hemorragia puede no detenerse a tiempo en el momento necesario.

Por tanto, se puede considerar un método para aumentar la presión suministrada al conducto médico. Sin embargo, dado que el conducto se ha insertado en el cuerpo humano, el lugar de la cirugía puede verse afectado por el aumento de la presión y, por lo tanto, no es posible aumentar la presión a un nivel en el que se pueda solucionar el bloqueo del conducto.

35 A lo largo de toda la memoria descriptiva, se hace referencia a muchos artículos y documentos de patentes y se representan sus citas. Las descripciones de los artículos y documentos de patente citados se incorporan en su totalidad por referencia en la presente memoria descriptiva, y el nivel del campo técnico dentro del cual se enmarca la presente invención y los detalles de la presente invención se explican más claramente.

40 Las micropartículas de polímero que contienen polímeros biocompatibles y biodegradables son conocidas por el estado de la técnica.

45 Malafaya *et al.* (Advances Drug Delivery Reviews, 2007, 59, 207-233) resumen las aplicaciones de varios polímeros naturales como soportes y andamios. Los documentos WO 2013/004838 A1 y WO 2010/136588 A2 describen, en particular, micropartículas hemostáticas que incluyen trombina y fibrinógeno. Cremens *et al.* (Journal of Controlled Release, 1990, 11, 167-179) describen micropartículas que consisten en albúmina-heparina para embolización química.

Los documentos US 2004/121003 A1 y EP 2 060 253 A1 describen métodos de granulación para producir formulaciones farmacéuticas para uso oral que comprenden micropartículas de polímero.

Descripción detallada de la invención

Problema técnico

50 Los presentes inventores han buscado y se han esforzado por desarrollar una preparación que no cause bloqueo de conductos cuando se administra por vía endoscópica un material farmacéuticamente activo para detener la hemorragia y como apósito para las heridas *in vivo* a través de un conducto médico. Como resultado, los presentes inventores

han verificado que las micropartículas con un diámetro de partícula predeterminado, en lugar de un tipo de polvo, pueden administrarse y pulverizarse en un sitio diana sin causar el bloqueo en el conducto médico, y luego han completado la presente invención.

5 Por lo tanto, un aspecto de la presente invención es proporcionar micropartículas para su uso en el tratamiento de un sujeto que necesita detener la hemorragia y un apósito para heridas que sean adecuadas para la administración *in vivo* a través de un conducto médico.

10 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar micropartículas para su uso en el tratamiento de un sujeto que necesite detener la hemorragia y un apósito para heridas que se puedan administrar por vía endoscópica *in vivo* a través de un conducto médico con un diámetro interior de 1,0-3,5 mm a una presión de 0,5-2 bares sin obstrucción del conducto médico.

15 Otro aspecto más de la presente invención es proporcionar micropartículas de polímero para su uso en el tratamiento de un sujeto que necesita detener la hemorragia y un apósito para heridas que se pueden administrar por vía endoscópica *in vivo* a través de un conducto médico con un diámetro interior de 1,0-3,5 mm a una presión de 0,5-2 bar, micropartículas de polímero que contienen un polímero biocompatible y biodegradable y tienen un diámetro de partícula de 100-350 μm .

Otros propósitos y ventajas de la presente invención se aclararán mediante la siguiente descripción detallada de la invención, las reivindicaciones y los dibujos.

Solución técnica

20 Según un aspecto de la presente invención, se proporcionan micropartículas para su uso en el tratamiento de un sujeto que necesita detener una hemorragia y un apósito para heridas que sean adecuadas para la administración *in vivo* a través de un conducto médico, micropartículas que se administran por vía endoscópica *in vivo* a través de un conducto médico con un diámetro interno de 1,0-3,5 mm a una presión de 0,5-2 bares, en donde las micropartículas son micropartículas de polímero con un diámetro de partícula de 100-350 μm que contienen un polímero biocompatible y biodegradable.

25 En el presente documento se proporciona como descripción de antecedentes, que no se relaciona con la materia objeto de la presente invención, una composición para la administración *in vivo* a través de un conducto médico, composición que contiene las micropartículas para la administración *in vivo* a través de un conducto médico.

30 En el presente documento se proporciona como descripción de antecedentes, que no se relaciona con la materia objeto de la presente invención, un método para fabricar micropartículas que se administran por vía endoscópica *in vivo* a través de un conducto médico con un diámetro interno de 1,0-3,5 mm a una presión de 0,5-2 bares sin causar bloqueo en el conducto médico, método que incluye una etapa de fabricación de micropartículas de polímero con un diámetro de partícula de 100-350 μm que contiene un polímero biocompatible y biodegradable.

35 En el presente documento se proporciona como descripción de antecedentes, que no se relaciona con la materia objeto de la presente invención, un método para administrar por vía endoscópica micropartículas de polímero *in vivo* a través de un conducto médico con un diámetro interno de 1,0-3,5 mm a una presión de 0,5-2 bares, micropartículas de polímero que contienen un polímero biocompatible y biodegradable y que tienen un diámetro de partícula de 100-350 μm .

40 Los presentes inventores han buscado y se han esforzado por desarrollar una preparación que no provoque bloqueo de conductos cuando se administra por vía endoscópica *in vivo* un material farmacéuticamente activo para detener la hemorragia y como apósito para heridas a través de un conducto médico. Como resultado, los presentes inventores han verificado que las micropartículas con un diámetro de partícula predeterminado, en lugar de un tipo de polvo, se pueden administrar y pulverizar en un sitio diana sin causar el bloqueo del conducto médico.

45 La presente invención se basa en los hallazgos de que cuando se administra una preparación (por ej., un adhesivo médico) en un conducto médico (catéter endoscópico) con un diámetro interno particular a una presión particular, sólo se pueden administrar y rociar micropartículas con un diámetro de 100-350 μm sin causar el bloqueo del conducto. Por lo tanto, según la presente invención, las micropartículas con el intervalo anterior pueden administrarse por vía endoscópica *in vivo* a través de un conducto médico (diámetro interior: 1,0-3,5 mm, presión: 0,5-2 bares) sin causar el bloqueo del conducto.

50 Como se usa en este documento, la expresión "administración por vía endoscópica" se refiere a la administración en un sitio diana, tal como un tejido corporal, a través de un conducto médico, tal como un catéter insertado *in vivo* (catéter endoscópico). La administración por vía endoscópica puede cubrir la administración usando un dispositivo de pulverización, que administra un material suministrando presión a un catéter endoscópico (insertado *in vivo*) provisto en el dispositivo según la operación de un usuario, por ejemplo, Hemospray o Endoclot™. Sin embargo, el dispositivo de pulverización utilizable para la presente invención no se limita a Hemospray y Endoclot™, y se puede usar sin limitaciones cualquier dispositivo que pueda inyectar un material *in vivo* a través de un conducto provisto en el dispositivo.

En el presente documento, el conducto médico se refiere a un conducto con un diámetro pequeño, tal como un catéter que se usa normalmente en un campo médico, y las expresiones "conducto médico" y "catéter endoscópico" se usan intercambiabilmente en la presente memoria descriptiva.

Las micropartículas de la presente invención están formadas por un polímero biocompatible y biodegradable.

- 5 Como se usa en este documento, la expresión "micropartículas de polímero" o "micropartículas para la administración *in vivo*" se refiere a un material particulado de tamaño micro obtenido por un agregado formado a partir de un polímero que tiene características biocompatibles y biodegradables por la fuerza entre partículas o a través de otro material (por ej., un excipiente). Por lo tanto, las micropartículas o micropartículas de polímero para la administración *in vivo*, independientemente de la terminología y las expresiones, se incluyen dentro de la gama de las micropartículas
10 previstas por la presente invención siempre que contengan un polímero biocompatible y biodegradable y tengan un material particulado (incluyendo un comprimido) con un diámetro de partícula de 100-350 μm . Ejemplos de tales micropartículas pueden incluir microesferas granulares finas, microesferas finas porosas y microperlas. Además, un agregado o mezcla de varias micropartículas poliméricas homogéneas o heterogéneas con un diámetro de partícula de 100-350 μm puede interpretarse como incluido dentro de la gama de las micropartículas de polímero o las
15 micropartículas para la administración *in vivo*.

- Como se usa en este documento, el término "biocompatible" se refiere a un atributo de un material que realiza las funciones originales sin efectos negativos en el cuerpo vivo y puede coexistir con el cuerpo vivo, que es la propiedad requerida para un material biomédico. El término "biodegradable" se refiere a la propiedad de ser degradable cuando se expone a una solución fisiológica, por ejemplo, la propiedad de ser degradable por un fluido corporal o
20 microorganismos en los cuerpos de mamíferos incluyendo, por ejemplo, un ser humano.

- Según una realización de la presente invención, el polímero biocompatible y biodegradable tiene una unidad de glucosa como unidad base y tiene un enlace glicosido seleccionado del grupo que consiste en enlaces 1,3-, 1,4- y 1,6-glicosido independientemente del enlace α o β . Ejemplos de los mismos son α -glucano y β -glucano, y ejemplos de α -glucano pueden incluir amilosa (enlace α -1,4), amilopectina (enlaces α -1,4 y α -1,6), glucógeno (enlaces α -1,4 y α -1,6),
25 dextrano (enlace α -1,6) y similares, y los ejemplos de β -glucano pueden incluir celulosa (enlace β -1,4), laminarin (enlace β -1,3) de algas pardas, liquenano (enlaces β -1,3 y β -1,4) de liquen y similares, pero no se limitan a ellos.

Según una forma de realización de la presente invención, la glucosa puede tener grupos -OH, -NH₂, -NHCOCH₃, u -OOH en el segundo o quinto átomo de carbono de la misma. Los ejemplos de polímeros incluyen dextrano, quitosano, ácido hialurónico, alginato, celulosas, almidón y similares.

- 30 Según una realización de la presente invención, los ejemplos del polímero biocompatible y biodegradable incluyen: alginato; quitosano; dextrano; albúmina de suero; sulfato de dextrano; celulosa; quitina; agarosa; amilosa; proteoglicano; glicosaminoglicanos; colágeno; gelatina; pectina; carragenano; polilisina; pululano; protamina; PEG que contiene grupos amino, poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), dendrímero, poli-L-lactida (PLLA) o polietilenimina (PEI); compuestos o polímeros que incluyen putrescina, cadaverina y espermidina; proteínas; o polipéptidos.
- 35 Según una realización de la presente invención, los glicosaminoglicanos incluyen ácido hialurónico, sulfato de condroitina, dermatán sulfato, sulfato de heparano, heparina y sulfato de queratano.

- Según una realización de la presente invención, el polímero biocompatible y biodegradable tiene un peso molecular promedio en peso de 1.000-500.000. La distribución del peso molecular y el peso molecular medio del polímero se pueden medir usando SDS-PAGE, cromatografía de asociación iónica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y cromatografía de permeación en gel.
40

- Las micropartículas que contienen polímero biocompatible y biodegradable se pueden fabricar mediante un método normal para fabricar micropartículas conocido en la técnica. Por ejemplo, las micropartículas que contienen polímero pueden fabricarse mediante un sistema de microfluidos, un encapsulador, un método de emulsificación o similar. Además, se pueden fabricar gránulos, como las micropartículas, mediante granulación usando un dispositivo de lecho fluidizado (granulador de lecho fluidizado). El dispositivo rocía un material líquido hacia un espacio superior o inferior desde boquillas instaladas en la parte de rociado superior o inferior en una cámara de expansión, generando así
45 partículas que tienen una forma similar a un producto seco que se fabrica por secado por atomización y, al mismo tiempo, se permite que estas partículas retengan un estado fluidizado durante un tiempo predeterminado dentro del dispositivo y, por lo tanto, se repite la adhesión y el recubrimiento entre las partículas por el material líquido, por lo que el diámetro de las partículas aumenta lentamente.
- 50

- Según una realización, las micropartículas de polímero pueden contener además un excipiente médico además del polímero biocompatible y biodegradable. El excipiente se usa normalmente en el momento de la preparación, y ejemplos del mismo incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma arábica, fosfato de calcio, alginato, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato de magnesio, aceite mineral y similares, pero
55 no se limitan a los mismos. Las micropartículas de la presente invención pueden contener, además de los ingredientes anteriores, un aglutinante, un lubricante, un agente humectante, un colorante, un tensioactivo, un emulsionante, un conservante, un agente de ajuste del pH y similares.

Según la presente invención, la presión aplicada al conducto médico puede establecerse opcionalmente dentro del intervalo de 0,5-2 bares. A través de la presión en el intervalo anterior, las micropartículas con un diámetro de 100-350 μm se puede administrar *in vivo* a través de un conducto médico sin causar el bloqueo del conducto.

5 Según una realización de la presente invención, la presión aplicada al conducto médico es de 0,5-1,5 bares. La presión es de 0,5-2,0 bares para una realización particular y de 0,7-1,1 bares para otra realización particular.

Según una realización de la presente invención, el diámetro interior del conducto médico es de 1,0-3,5 mm.

El diámetro interior del conducto médico es 1,5-3,2 mm para una realización particular, 1,6-3,0 mm para otra realización particular, 1,7-2,5 mm para otra realización más, 1,8-2,3 mm para otra realización más y 1,9-2,2 mm para otra realización más.

10 Efectos ventajosos

Las características y ventajas de la presente invención se resumen a continuación.

(i) La presente invención proporciona micropartículas para la administración *in vivo* a través de un conducto médico.

15 (ii) Las micropartículas de la presente invención no causan bloqueo cuando se administran por vía endoscópica a través de un dispositivo de pulverización.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra imágenes SEM de micropartículas de los respectivos polímeros (alginato, quitosano y ácido hialurónico) fabricadas en el ejemplo de la presente invención.

20 La FIG. 2 muestra imágenes SEM de micropartículas de los respectivos polímeros (dextrano e hidroxietilcelulosa) fabricadas en el ejemplo de la presente invención.

La FIG. 3 muestra imágenes que ilustran figuras reales de un cuerpo de dispositivo de pulverización y un conducto médico, utilizados en el ejemplo de la presente invención.

25 La FIG. 4 muestra una imagen que ilustra la figura combinada general del dispositivo de pulverización (un cuerpo + un catéter endoscópico + un vial que contiene micropartículas de polímero) usado en el ejemplo de la presente invención.

Modo de realización de la invención

A continuación, la presente invención se describirá en detalle con referencia a ejemplos. Estos ejemplos son sólo para ilustrar la presente invención más específicamente, y será evidente para los expertos en la técnica que el alcance de la presente invención no está limitado por estos ejemplos.

30 Ejemplos

Ejemplo 1: Granulación de polímero biocompatible y biodegradable

35 Se transformó en partículas (granuló) un polímero biocompatible y biodegradable utilizando varios excipientes. Específicamente, se mezclaron 300 mg de lactosa (Lactosa n.º 100), 550 mg de celulosa microcristalina (MCC) y 75 mg de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) con 1.500 mg de un polímero a granular para preparar una mezcla. Se pusieron 100 mg de polivinilpirrolidona (PVP K-30) y 8,5 mg de un colorante alimentario (Azul No. 1) en 500 mg de etanol al 100%, y se disolvieron completamente en el mismo mediante mezcla y agitación, preparando así una solución aglutinante. La mezcla se mezcló con la solución aglutinante, seguido de asociación, y luego se granuló usando un tamiz de malla 20.

40 Los gránulos granulados se secaron para que tuvieran una pérdida por secado del 3% o menos usando un secador. La mezcla seca se granuló de nuevo usando un tamiz de malla 50, y luego se le añadieron 25 mg de estearato de magnesio para preparar 2.500 mg de una composición de gránulos húmedos. La composición de gránulos húmedos contiene, excluyendo los componentes volátiles que se volatilizaron y perdieron, 3% en peso o menos de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), 12% en peso o menos de lactosa (Lactosa n.º 100), 22% en peso o menos de celulosa microcristalina, 2% en peso o menos de polivinilpirrolidona (PVP K-30) y 1% en peso de estearato de magnesio.

[Tabla 1]

Partículas Ingredientes	Gránulo 1 (mg)	Gránulo 2 (mg)	Gránulo 3 (mg)	Gránulo 4 (mg)	Gránulo 5 (mg)
Alginato	1500	-	-	-	-
Quitano	-	1500	-	-	-
Ácido hialurónico	-	-	1500	-	-
Dextrano	-	-	-	1500	-
Hidroxietilcelulosa	-	-	-	-	1500
L-HPC (LH11)	75	75	75	75	75
Lactosa n.º 100	300	300	300	300	300
MCC	550	550	550	550	550
PVP K30	50	50	50	50	50
MG-ST	25	25	25	25	25
Colorante alimentario	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5
Etanol	500	500	500	500	500
Peso seco de gránulos	2500	2500	2500	2500	2500

Ejemplo 2: Verificación del tamaño de las partículas de polímero

- 5 Las partículas de polímero fabricadas mediante el método se recubrieron con iones de oro y luego se observaron con un aumento de 100 utilizando un microscopio electrónico de barrido (Sirion™/SUPER DRY II). Las imágenes SEM de las respectivas partículas de polímero fabricadas se muestran en las FIGS. 1 y 2.

Ejemplo 3: Ensayo de pulverización con partículas de polímero.

- 10 Los polímeros granulados de tamaño micro se sometieron a un ensayo de pulverización utilizando un catéter de 2 m de longitud (diámetro interior: 2,2 mm) mediante un dispositivo de pulverización existente (Alto Shooter, Cook Medical Inc., presión: 1 bar) que se había comercializado previamente. Las FIGS. 3 y 4 muestran imágenes reales de un dispositivo de pulverización y un catéter que se utilizaron.

- 15 En el momento de la pulverización, se evaluó el grado de pulverización comprobando la cantidad residual de partículas de polímero en cada sitio del Alto Shooter. La base de evaluación se estableció de tal manera que se evaluó que la potencia de pulverización era mala si permanecían muchas partículas de polímero en cada sitio o se producía el bloqueo, y que era buena si quedaban pocas partículas de polímero en cada sitio y no se producía el bloqueo.

Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 2 a continuación.

<Base de evaluación>

- +++ : Quedan pocas partículas de polímero en el dispositivo de pulverización y no se produce ningún bloqueo.
- ++ : Partículas de polímero permanecen en el dispositivo de pulverización y no se produce ningún bloqueo.
- 20 + : Partículas de polímero permanecen en el dispositivo de pulverización y se produce un bloqueo.

[Tabla 2]

	Tamaño del gránulo (µm)	Cantidad de pulverización	Quedan en la botella	Bloqueo del agujero del tirador	Bloqueo del conector	Bloqueo del catéter
Dextrano 40 K	100-350	+++	+++	+++	+++	+++
Dextrano 70 K	100-350	+++	+++	+++	+++	+++
Ácido hialurónico	100-350	+++	+++	+++	+++	+++
Alginato	100-350	+++	+++	+++	+++	+++
Quitosano	100-350	+++	+++	+++	+++	+++
Hidroxietilcelulosa (HEC)	100-350	+++	+++	+++	+++	+++

Como se muestra en la Tabla 2 anterior, las partículas de polímero que tienen un diámetro de partícula de 100-350 µm fueron excelentes en vista del poder de pulverización, apenas permanecieron en cada sitio del dispositivo de pulverización y no se produjo ningún bloqueo en el conducto (Tabla 2). Mientras tanto, el bloqueo del conducto se produjo en Hemospray y Endoclot™ (tamaño de partícula: 100 µm o menos), que actualmente son productos accesibles.

Además, las partículas de polímero se pulverizaron según el tamaño (100 µm o menos, 100-350 µm, y 350-600 µm) un total de 10 veces usando Alto Shooter, y luego se calculó la tasa de éxito de la pulverización. Los resultados cuantitativos de la tasa de recuperación (%) después de la pulverización (o la cantidad de pulverización; ecuación 1) se evaluaron utilizando la cantidad de pulverización en el momento de la pulverización y la cantidad restante, y los resultados se muestran en la tabla 3.

[Ecuación 1]

$$\text{Cantidad de pulverización (\%)} = \frac{\text{Polímero pulverizado (g)}}{\text{Polímero inicial (g)}} \times 100$$

[Tabla 3]

Tamaño de los gránulos	Tasa de éxito de la pulverización	Tasa de recuperación después de la pulverización
<100 µm	10%	50%
100-350 µm	100%	85%
350-600 µm	0%	0%

Como se muestra en la Tabla 3 anterior, las partículas de polímero que tienen un diámetro de partícula de 100-350 µm tuvieron un poder de pulverización muy excelente en comparación con las partículas con los otros diámetros de partícula y no causaron ningún bloqueo en el conducto. Mientras, las partículas con un diámetro de partícula de 100 µm o menos no se pulverizaron bien ya que causan el bloqueo del conducto y las partículas con un diámetro de partícula de 350-600 µm nunca se pulverizaron (Tabla 3).

Mientras tanto, como se muestra en la Tabla 3, la tasa de recuperación después de la pulverización de las partículas de polímero con un diámetro de 100-350 µm fue 85%, y la razón es que, después de la pulverización, las partículas de polímero no permanecen en el vial, pero se produce una ligera pérdida de partículas de polímero debido a la electricidad estática en las superficies de las paredes del dispositivo y el catéter (por lo tanto, la tasa de recuperación máxima fue 80-85%).

Además, las partículas de polímero (diámetro de partícula de 100-350 µm) se pulverizaron a través de conductos con diferentes diámetros internos (1,9 Φ, 2,0 Φ y 2,2 Φ) utilizando el equipo Alto Shooter, y luego se evaluó la cantidad de pulverización de las mismas (ecuación 2). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Ecuación 2]

$$\text{Cantidad de pulverización (\%)} = \frac{\text{Polímero pulverizado (g)}}{\text{Polímero inicial (g)}} \times 100$$

[Tabla 4]

Diámetro interior del catéter	1,9 Φ	2,0 Φ	2,2 Φ
Cantidad de pulverización	81%	81%	82%

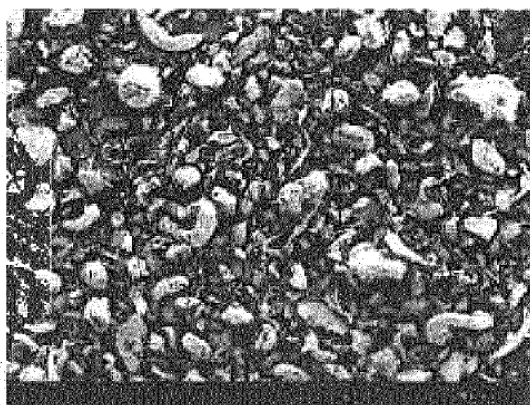
Como se muestra en la Tabla 4, las partículas con un diámetro de 100-350 μm que se confirmaron en el conducto con un diámetro interno de 1,9-2,2 mm se pulverizaron bien sin el bloqueo del conducto (Tabla 4).

- 5 Aunque la presente invención se ha descrito en detalle con referencia a las características específicas, resultará evidente para los expertos en la técnica que esta descripción es solo para una realización preferida y no limita el alcance de la presente invención. Por tanto, el alcance sustancial de la presente invención quedará definido por las reivindicaciones adjuntas.

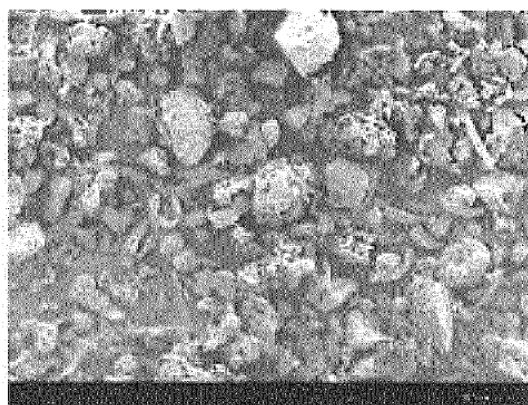
REIVINDICACIONES

1. Micropartículas para su uso en el tratamiento de un sujeto que necesita detener una hemorragia y un apósito para heridas para la administración *in vivo* a través de un conducto médico, siendo las micropartículas adecuadas para la administración endoscópica *in vivo* a través de un conducto médico con un diámetro interno de 1,0-3,5 mm a una presión de 0,5-2 bares, en donde las micropartículas son micropartículas poliméricas con un diámetro de partícula de 100-350 μm , medido a un aumento de 100 usando un microscopio electrónico de barrido, que contienen un polímero biocompatible y biodegradable seleccionado del grupo que consiste en alginato, quitosano, dextrano, polilisina, ácido hialurónico e hidroxietilcelulosa.
5
2. Las micropartículas para su uso según la reivindicación 1, en donde las micropartículas poliméricas contienen adicionalmente un excipiente médico además del polímero biocompatible y biodegradable, en donde el excipiente médico se selecciona del grupo que consiste en lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma arábica, fosfato de calcio, alginato, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral.
10

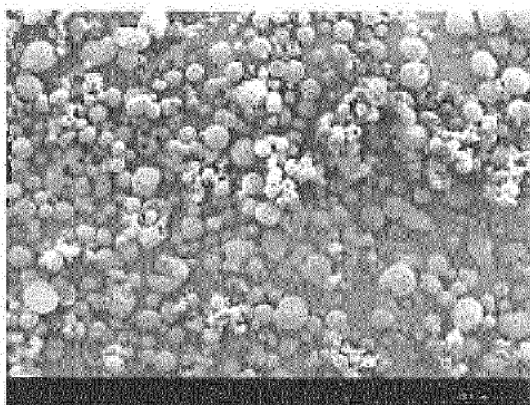
Fig. 1



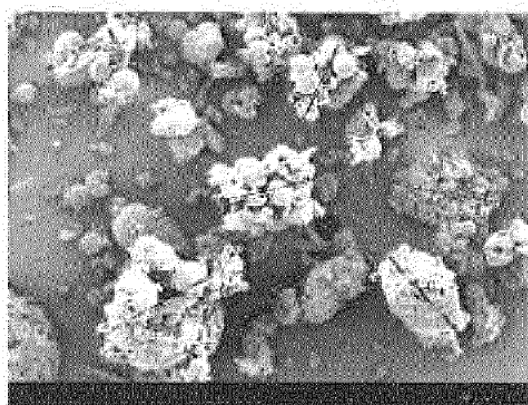
Alginato



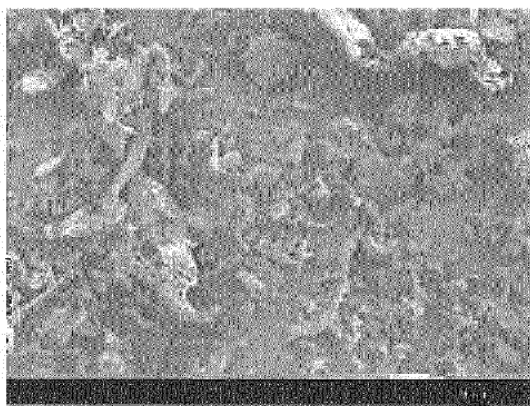
Partícula (gránulo) de alginato



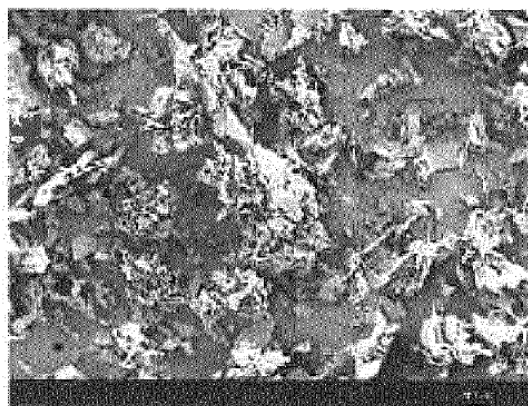
Quitosano



Partícula (gránulo) de quitosano

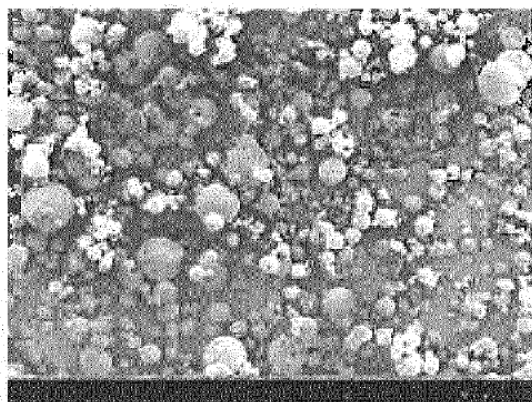


Ácido hialurónico

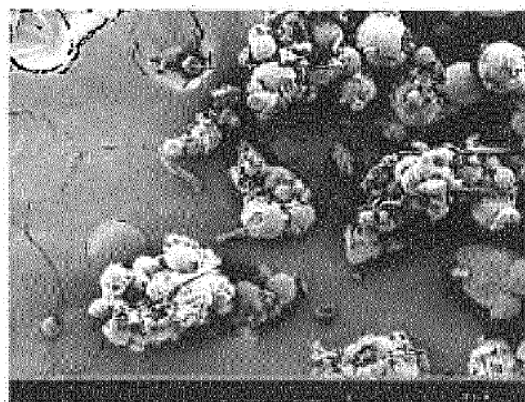


Partícula (gránulo) de ácido hialurónico

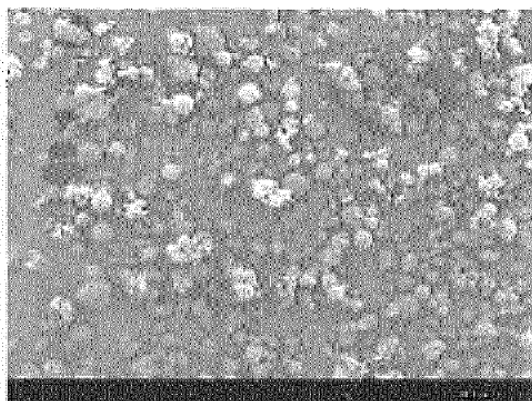
Fig. 2



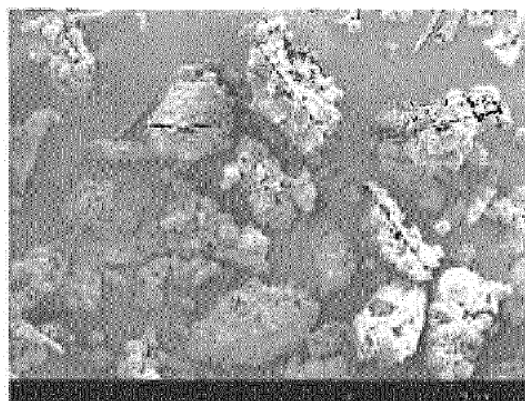
Dextrano 40 K



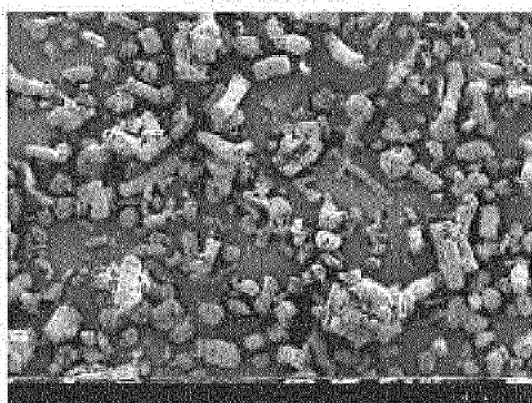
Partícula (gránulo) de dextrano 40 K



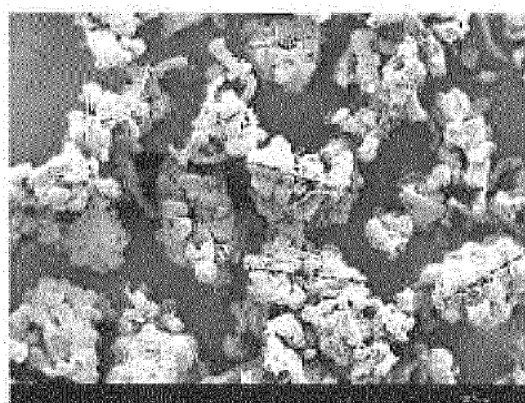
Dextrano 70 K



Partícula (gránulo) de dextrano 70 K



Hidroxietilcelulosa



Partícula (gránulo) de hidroxietilcelulosa

Fig. 3

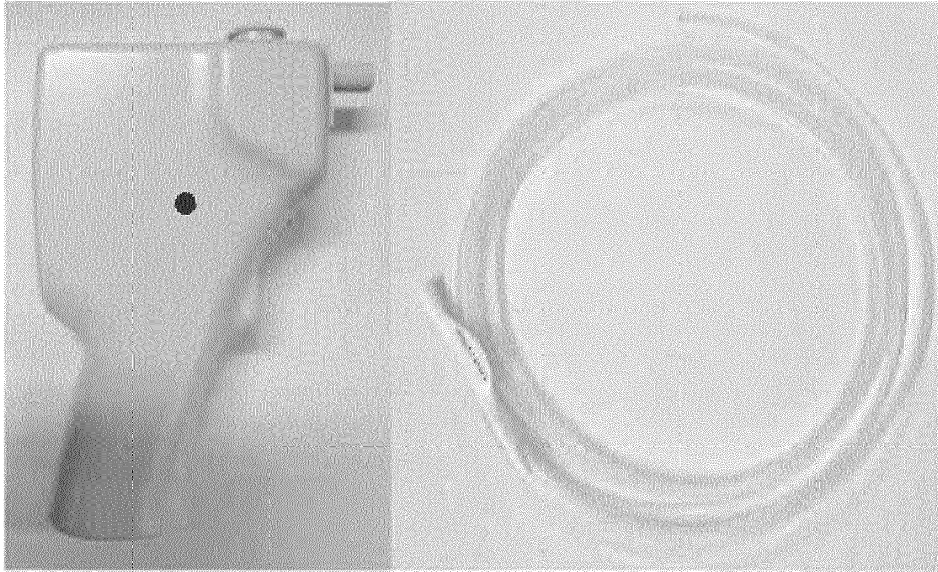


Fig. 4

