



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 583**

51 Int. Cl.:
C08F 220/56 (2006.01)
A61L 27/16 (2006.01)
A61L 27/52 (2006.01)
C08L 33/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05009167 .7**
96 Fecha de presentación : **25.08.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1564230**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54 Título: **Hidrogel de poliacrilamida y su uso como una endoprótesis.**

30 Prioridad: **25.08.2000 DK 2000 01262**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.07.2011

73 Titular/es: **Contura A/S**
Sydmarken 23
2860 Söborg, DK

72 Inventor/es: **Lessel, Robert y**
Schmidt, Richard

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 362 583 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

Hidrogel de poliacrilamida y su uso como una endoprótesis.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una nueva poliacrilamida reticulada de hidrogel de poliacrilamida. El hidrogel puede obtenerse combinando acrilamida y metilen-bis-acrilamida en una relación específica de modo que se confieren propiedades físicas al hidrogel. La presente invención se refiere además a una endoprótesis para el tratamiento de artritis.

Antecedentes de la invención

15 Se han utilizado como endoprótesis polímeros naturales y sintéticos, tales como colágeno, soja, glicerol, silicona, polivinilpirrolidona y ácido hialurónico. En general, los materiales utilizados para las endoprótesis tratan de imitar el tejido blando natural y pretenden ser inocuos para la salud del paciente.

También se han descrito geles de poliacrilamida. La patente de EE.UU. N° 5.798.096 se refiere a un hidrogel bio-compatible que contiene de 3,5 a 6,0% de poliacrilamida reticulada. Sin embargo, la patente de EE.UU. N° 5.798.096 enseña que las concentraciones inferiores a 3,5% hacen que el hidrogel sea inestable.

La patente de GB 2.114.578 se refiere a un gel de poliacrilamida para fines médicos y biológicos que contiene de 3 a 28% de poliacrilamida, siendo el resto de la masa del gel una solución fisiológica.

La patente de EE.UU. N° 5.658.329 se refiere a una endoprótesis implantable que comprende una envolvente llena con un gel de poliacrilamida que comprende de 2 a 20% de poliacrilamida en peso y una viscosidad que varía de 15 a 75 Pa.s.

La poliacrilamida Formacryl® es una endoprótesis para tejidos blandos que consiste en 5% de polímero de poliacrilamida reticulada y 95% de agua exenta de pirógenos, comercializada como dispositivo inyectable para uso médico y dental para corregir deficiencias congénitas o adquiridas, tales como arrugas, líneas y cicatrices. Se ha de implantar en la hipodermis con una jeringa.

La patente de EE.UU. N° 5.306.404 se refiere a un procedimiento para preparar placas de gel de poliacrilamida para electroforesis.

La solicitud de patente WO 99/10021 se refiere a un hidrogel inyectable biocompatible, que comprende de 0,5 a 10% de poliacrilamida y un antibiótico o antiséptico. La solicitud de patente WO 99/10021 está destinada a resolver el problema de la supuración y rechazo del gel en su uso como endoprótesis.

La patente EP 0 742 022 describe un hidrogel biocompatible que contiene 3,5-9,0% en peso de acrilamida reticulada con metilen bis-acrilamida y una disolución salina para corregir defectos cosméticos y funcionales del cuerpo humano mediante inyección. La solicitud internacional WO 01/49336 describe un hidrogel biocompatible para endoprótesis que comprende 2-15% en peso de poliacrilamida reticulada con metilen bis-acrilamida.

Sumario de la invención

En general, la invención se refiere al hidrogel bioestable que puede obtenerse combinando acrilamida y metilen-bis-acrilamida en cantidades tales, que proporcionan de alrededor de 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel; mediante iniciación por radicales; y lavado con disolución salina o agua exenta de pirógenos. Típicamente el hidrogel bioestable tiene un peso molecular comprendido entre $0,01 \times 10^6$ y 20×10^6 . El polímero es resistente a la degradación biológica y no es permeable a través de membranas biológicas. El hidrogel de poliacrilamida de la invención es totalmente biocompatible (de acuerdo con el ensayo de la norma ISO-10993). El hidrogel de poliacrilamida no tiene efectos citotóxicos sobre los fibroblastos humanos, es no tóxico, no carcinógeno, no alergénico, no mutágeno, y es resistente a la degradación enzimática y microbiológica. Además, el polímero no es soluble en agua. El hidrogel es útil como una cantidad endoprotésica, en el que dicho gel se puede adaptar al defecto que pretende corregir.

Un objeto de la invención es proporcionar un hidrogel de poliacrilamida para usar como dispositivo protésico para suplementar, aumentar o reemplazar cartílago en la cavidad intra-articular de una articulación. El material blando tiene al menos dos características ventajosas, que el material es en primer lugar tanto biocompatible como vil estable; y en segundo lugar el material es mecánicamente resiliente y no se dobla, no se esquila, destruye o desintegra rápidamente bajo tensión mecánica. El material se puede inyectar o implantar y manipular para distribuir el soporte proporcionado por el material uniformemente o según las necesidades del paciente. El hidrogel también proporciona lubricación a la articulación y cartílago preexistente.

ES 2 362 583 T3

Un objeto central de la invención es proporcionar un hidrogel para usar en el tratamiento o prevención de la artritis, pudiéndose obtener dicho hidrogel combinando acrilamida y metilen-bis-acrilamida, en cantidades tales que se proporcionen aproximadamente de 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel; iniciación por radicales; y lavado con disolución salina o agua exenta de pirógenos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un hidrogel que comprende aproximadamente 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel, para la preparación de una endoprótesis para aliviar o prevenir los síntomas asociados a la artritis.

Además, es otro objeto de la invención proporcionar un método para tratar o prevenir la artritis que comprende administrar un hidrogel a un mamífero, comprendiendo dicho hidrogel 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel.

Otro aspecto de la invención se refiere a un dispositivo protésico para el tratamiento de la artritis, en donde el dispositivo comprende un hidrogel de poliacrilamida que comprende 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel, administrándose dicho dispositivo a la cavidad intra-articular de la articulación. Alternativamente definido, el dispositivo protésico de la invención es para aumentar o reemplazar cartílago en la cavidad intra-articular de una articulación, comprendiendo dicho dispositivo un hidrogel de poliacrilamida que comprende 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel.

Descripción detallada de la invención

Hidrogeles y su preparación

El éxito de la cirugía plástica o reparadora depende en gran medida de las propiedades físicas de los materiales utilizados. Muy ciertamente dichos materiales deben ser biocompatibles, estables y no tóxicos, pero además deben tener propiedades físicas que mimeticen el tejido corporal que están reemplazando, como en la cirugía reparadora, o mimeticen el tejido corporal en la proximidad de la endoprótesis, como en la cirugía cosmética.

Materiales tales como el colágeno se reabsorben en el cuerpo durante breves períodos de tiempo. La silicona y soja han sido seriamente cuestionadas en cuanto a su inocuidad. Existe actualmente la necesidad de contar con un material inocuo, estable y biocompatible, que posea las propiedades físicas de mimetizar tejidos blandos. Los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que un hidrogel de poliacrilamida que comprende menos de 3,5% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel, es una endoprótesis eficaz con ventajosas propiedades físicas. Al contrario de la patente de EE.UU. N° 5.798.096, el gel de poliacrilamida es estable. El hidrogel se reticula con metilen-bis-acrilamida hasta un grado tal que la endoprótesis preparada a partir de dicho hidrogel posee ventajosas características físicas. El hidrogel de acuerdo con la presente invención es una nueva entidad química según lo indican sus nuevas y ventajosas características físicas. Estas características secundarias indican que el grado de reticulación en el hidrogel de la presente invención difiere en grado sumo de los hidrogeles de poliacrilamida preparados mediante los procedimientos descritos. Este grado de reticulación contribuye en forma crítica a sus propiedades físicas.

Los autores de la presente invención han proporcionado un hidrogel bioestable que puede obtenerse combinando acrilamida y metilen-bis-acrilamida en cantidades tales que proporcionan aproximadamente 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel; iniciación por radicales; y lavado con disolución salina o agua exenta de pirógenos. Típicamente el hidrogel bioestable tiene un peso molecular comprendido entre $0,01 \times 10^6$ y 20×10^6 . El polímero es resistente a la degradación biológica y no es permeable a través de membranas biológicas. El hidrogel de poliacrilamida es totalmente biocompatible (de acuerdo con el ensayo de la norma ISO ISO-10993). El hidrogel de poliacrilamida no tiene efectos citotóxicos sobre los fibroblastos humanos, es no tóxico, no carcinógeno, no alergénico, no mutagénico, y resistente a la degradación enzimática y microbiológica.

Además, el polímero no es soluble en agua. Un objeto principal de la invención es la creación de un hidrogel que comprende menos de 3,5% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel, pudiendo obtenerse dicho hidrogel combinando acrilamida y metilen-bis-acrilamida, iniciación por radicales, y lavado con disolución salina o agua exenta de pirógenos; siendo biocompatible dicho hidrogel, y presentándose dicha combinación en una relación molar de 150:1 a 1000:1.

Un objeto principal de la presente invención es crear un hidrogel que comprende menos de 3,5% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel, pudiendo obtenerse dicho hidrogel combinando acrilamida y metilen-bis-acrilamida, iniciación por radicales, y lavado con disolución salina o agua exenta de pirógenos, siendo biocompatible dicho hidrogel, y realizándose dicha combinación en una relación molar de 150:1 a 1000:1.

El hidrogel comprende menos de 3,5% de poliacrilamida, comprendiendo preferiblemente al menos 0,5%, tal como al menos 1%, preferiblemente al menos 1,5% de poliacrilamida, tal como al menos 1,6% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel.

El hidrogel que comprende menos de 3,5% de poliacrilamida es químicamente estable y bioestable, pero puede ser muy fluido, de modo que puede ser caracterizado porque tiene una viscosidad compleja de no menos de 2 Pa.s,

ES 2 362 583 T3

tal como no menos de 3, 4 ó 5 Pa.s. En una realización adecuada, el hidrogel que comprende menos de 3,5% de poliacrilamida se caracteriza porque tiene una viscosidad compleja de aproximadamente 2 a 90, tal como 5 a 80 Pa.s, preferiblemente de aproximadamente 6 a 76, tal como de aproximadamente 6 a 60, 6 a 40, 6 a 20, tal como 6 a 15 Pa.s.

5 El hidrogel que comprende menos de 3,5% de poliacrilamida tiene propiedades elásticas de modo que el hidrogel puede caracterizarse porque tiene un módulo de elasticidad de no menos de 10 Pa, tal como no menos de 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34 ó 35 Pa, tal como no menos de 38 Pa. Típicamente, el hidrogel tiene un módulo de elasticidad de aproximadamente 10 a 700 Pa, tal como de aproximadamente 35 a 480 Pa.

10 Estas características reológicas se deben en parte al grado de reticulación y el grado de hinchamiento del hidrogel. El hidrogel que comprende menos de 3,5% en peso de poliacrilamida puede caracterizarse porque la poliacrilamida reticulada es tal que tiene una densidad de reticulación eficiente de aproximadamente 0,2 a 0,5%, preferiblemente aproximadamente 0,25 a 0,4%.

15 La densidad de reticulación se debe en parte a la relación molar entre la acrilamida y metilen-bis-acrilamida. Típicamente dicha relación es de 175:1 a 800:1, tal como 225:1 a 600:1, preferiblemente de 250:1 a 550:1, más preferiblemente de 250:1 a 500:1. La cantidad absoluta y relativa del agente redox (TEMED) y el iniciador también influye sobre el grado de reticulación. Como puede verse a partir de las Tablas 1, 2, 3, 4, los autores de la presente invención han ajustado estos parámetros para influir sobre las propiedades reológicas del hidrogel.

20 Los hidrogeles biocompatibles de la invención que comprenden menos de 3,5% de poliacrilamida pueden caracterizarse adecuadamente, al menos en parte, por una o más de las siguientes características: i) una densidad de reticulación de 0,2% a 0,5%; ii) un módulo de elasticidad (G') de 10 a 700 Pa; iii) una viscosidad compleja de 2 a 90 Pa.s; iv) un contenido de materia seca de menos de 3,5%, tal como menos de 3,4, tal como menos de 3,3, tal como menos de 3,2, tal como menos de 3,1, tal como menos de 3,0, tal como menos de 2,9, tal como menos de 2,8, tal como menos de 2,7, tal como menos de 2,6 Pa.s; y v) un índice de refracción comprendido entre 1,33 y 1,34.

25 Como se ha indicado, en todos los aspectos de la invención en los que el hidrogel comprende menos de 3,5% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel, el hidrogel comprende también al menos 95% en peso de disolución salina o agua exenta de pirógenos. En todas las realizaciones en las que el hidrogel comprende además solución salina, el hidrogel comprende preferiblemente menos de 3% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel.

30 El hidrogel está sustancialmente exento de cualquier otro contenido de material polímero. El hidrogel comprende además al menos 75% en peso de disolución salina o agua exenta de pirógenos, preferiblemente agua exenta de pirógenos. En una realización adecuada de la invención, el hidrogel comprende al menos 80% en peso de disolución salina o agua exenta de pirógenos, preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, incluso más preferiblemente al menos 95% en peso de disolución salina o agua exenta de pirógenos.

35 El hidrogel comprende disolución salina o agua exenta de pirógenos. La combinación de los reactivos y la colada o moldeo del gel pueden realizarse por lo tanto en disolución salina o agua exenta de pirógenos. El uso de la solución salina aumentará claramente el contenido de peso sólido total del hidrogel pero sin influir significativamente sobre el contenido de poliacrilamida durante la reacción de polimerización.

40 Una solución salina adecuada tiene una osmolaridad similar a la del fluido intersticial. Las soluciones salinas adecuadas incluyen, sin limitarse a ellas, las del grupo seleccionado entre cloruro de sodio acuoso al 0,25-1%, solución de Ringer-Lockart, solución de Earle, solución de Hanks, medio de Eagle, una solución de glucosa al 0,25-1%, una solución de cloruro de potasio, y una solución de cloruro de calcio. En una realización preferida, la solución salina es una solución de cloruro de sodio acuoso a aproximadamente 0,8-1%, tal como una solución de cloruro de sodio acuosa al 0,8, 0,9 ó 1%.

45 Como se ha indicado, se usa disolución salina o agua exenta de pirógenos para el procedimiento de lavado. El procedimiento de lavado sirve, en parte, para eliminar la totalidad, salvo cantidades trazas, de los monómeros acrilamida y N,N'-metilen-bis-acrilamida. Estos monómeros son tóxicos para el paciente, así como también perjudiciales para la estabilidad del hidrogel. El procedimiento de lavado es preferiblemente tal que las concentraciones de los monómeros acrilamida y N,N'-metilen-bis-acrilamida son inferiores a 50 ppm, más preferiblemente inferiores a 40 ppm, tal como inferiores a 30 ppm, más preferiblemente inferiores a 20 ppm, típicamente inferiores a 10 ppm, típicamente inferiores a 5 ppm. En el método de la invención, la etapa de lavado comprende el hinchamiento del producto durante 50 a 250 horas, más típicamente de 70 a 200 horas.

50 Se descubrió que el hidrogel que comprende menos de 3,5% de poliacrilamida era estable a un contenido muy bajo de peso sólido, contrariamente a las enseñanzas de la patente de EE.UU. 5.798.096.

55 Los autores de la presente invención han preparado hidrogeles de poliacrilamida con un contenido en peso sólido de 0,5%. Las realizaciones preferidas del hidrogel de la invención comprenden al menos 0,5%, tal como al menos 1%, preferiblemente al menos 1,5% de poliacrilamida, tal como al menos 1,6% de poliacrilamida en peso, basado en el peso total del hidrogel.

ES 2 362 583 T3

El hidrogel es adecuadamente un material compuesto de cadenas de poliacrilamida reticulada y agua exenta de pirógenos. El agua contenida en el hidrogel como parte de un material compuesto está unida de un modo suelto con las cadenas de polímero. Cuando está presente en un cuerpo, algunas de las moléculas de agua se desplazan hasta el tejido por ósmosis dando como resultado el alisamiento de la superficie de la piel afectada. En la realización en la que el hidrogel comprende solución salina, la iso-osmolaridad de la solución salina con el fluido intersticial minimiza las respuestas inmunológicas.

Como ya se ha mencionado, las propiedades físicas del hidrogel se ven influenciadas en parte por el grado de reticulación. El grado de reticulación puede ser parcialmente controlado por la relación molar entre el agente de reticulación, la metilen-bis-acrilamida, y la acrilamida.

Un método para la preparación de un hidrogel comprende las etapas de combinar acrilamida y metilen-bis-acrilamida, iniciar la polimerización por radicales, y lavar con disolución salina o agua exenta de pirógenos de modo que se obtenga menos de 3,5% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total de la poliacrilamida. El método es preferiblemente tal que el hidrogel comprende al menos 0,5%, tal como al menos 1%, preferiblemente al menos 1,5% de poliacrilamida, tal como al menos 1,6% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel.

En una realización especialmente preferida de la invención, el hidrogel puede obtenerse combinando acrilamida y metilen-bis-acrilamida en cantidades tales que proporcionen de 1,6 a 3,5% en peso de poliacrilamida y en una relación molar de 150:1 a 1000:1, iniciación por radicales y lavado con agua exenta de pirógenos o solución salina.

La combinación de acrilamida y metilen-bis-acrilamida se lleva a cabo preferiblemente en una relación molar entre acrilamida y metilen-bis-acrilamida de 175:1 a 800:1, tal como de 225:1 a 600:1, preferiblemente de 250:1 a 550:1, y más preferiblemente de 250:1 a 500:1.

Una preparación ilustrativa del hidrogel de acuerdo con la presente invención se describe en el Ejemplo 1. El hidrogel que tiene las propiedades físicas deseadas se obtuvo combinando acrilamida y metilen-bis-acrilamida en una relación de alrededor de aproximadamente 250:1, tal como 252:1, 254:1, 256:1, 258:1, y 260:1, así como también combinando acrilamida y metilen-bis-acrilamida en una relación de alrededor de aproximadamente 500:1, tal como 498:1, 496:1, 494:1, 492:1 o 490:1. El hidrogel de acuerdo con la presente invención tiene preferiblemente una viscosidad compleja de aproximadamente 2 a 90, tal como 5 a 80 Pa.s, típicamente de aproximadamente 6 a 76, tal como 6 a 60, 6 a 40, 6 a 20, tal como 6 a 15 Pa.s. En una realización adecuada, la etapa de lavado comprende el hinchamiento del producto de la etapa de iniciación por radicales hasta que la viscosidad compleja sea de aproximadamente 6 a 100 Pa.s.

En una realización adecuada de la invención, el hidrogel tiene un grado de reticulación, tal que tiene una viscosidad compleja de no menos que 2 Pa.s, tal como de no menos que 3, 4 ó 5 Pa.s, tal como no menos de 5,5 Pa.s, tal como no menos de 6 Pa.s, preferiblemente de no menos de 6,2 Pa.s.

El módulo de elasticidad es una característica física alternativa del hidrogel, indicativa en parte, del grado de reticulación del hidrogel de acuerdo con la presente invención. Típicamente, el grado de reticulación es tal que el hidrogel tiene un módulo de elasticidad de no menos de 10 Pa, tal como no menos de 25, 30, 31, 32, 33, 34 ó 35 Pa, tal como no menos de 38 Pa. El gel puede caracterizarse porque tiene un módulo de elasticidad de aproximadamente 10 a 700 Pa, tal como de aproximadamente 35 a 480 Pa.

Como se ha indicado antes, en una realización muy preferida, el hidrogel puede obtenerse combinando acrilamida y metilen-bis-acrilamida en cantidades tales que dan 1,6% a 3,5% en peso de poliacrilamida y en una relación molar de 150:1 a 1000:1, iniciación por radicales, y lavado con disolución salina o agua exenta de pirógenos. Esta etapa de iniciación por radicales proporciona un hidrogel que todavía contiene reactivos tóxicos y que no posee todavía las propiedades físicas beneficiosas del hidrogel de la presente invención. La etapa de lavado comprende hinchar el hidrogel producido en la etapa de iniciación por radicales hasta que la viscosidad compleja sea de aproximadamente 2 a 90 Pa.s.

Expresado alternativamente, la etapa de lavado puede comprender el hinchamiento del producto de la etapa de iniciación por radicales hasta que el módulo de elasticidad sea de aproximadamente 10 a 700 Pa, tal como de aproximadamente 35 a 480 Pa.

Por naturaleza, un bajo grado de reticulación típicamente da como resultado un mayor índice de hinchamiento, disminuyendo por consiguiente el contenido de materia seca (porcentaje de poliacrilamida), disminuyendo también el módulo de elasticidad y la viscosidad. Así, además del grado de reticulación, el tiempo durante el cual se expone el hidrogel a la etapa de lavado influye hasta cierto punto en las propiedades físicas del gel.

Típicamente, la etapa de lavado comprende hinchar el producto durante 80 a 100 horas, tal como 90-95 horas. Esto da como resultado, típicamente, un aumento en el peso del hidrogel de aproximadamente 75 a 150%, usualmente un aumento de 100%.

Además, las cantidades del iniciador por radicales libres en la etapa de iniciación por radicales y la cantidad de co-iniciador influyen sobre la longitud de las cadenas y por lo tanto las propiedades físicas del hidrogel. En una pre-

ES 2 362 583 T3

paración típica del hidrogel, se usa N,N,N,N-tetrametiletilendiamina (tMeD) como co-iniciador y se usa persulfato de amonio (PSA) como iniciador de polimerización por radicales libre (sistema redox). Se requieren cantidades adecuadas de iniciador y co-iniciador para obtener el hidrogel de acuerdo con la invención. Como ilustración, una cantidad insuficiente de estos reactivos dará como resultado longitudes de cadena más cortas y por consiguiente influirá sobre el grado de reticulación y por lo tanto las propiedades físicas del hidrogel. Otras condiciones de reacción, tal como la temperatura, también influyen sobre la longitud de la cadena.

Como se ha indicado, el grado de reticulación influye sobre las propiedades físicas del hidrogel. El grado de reticulación del hidrogel de la presente invención puede medirse indirectamente, como se describe previamente, por el módulo de elasticidad y/o por la viscosidad compleja. Una medida alternativa del grado de reticulación del hidrogel es su densidad de reticulación eficiente. El hidrogel de la presente invención comprende preferiblemente de 1,6 a 3,5% (p/p) de poli(acrilamida reticulada con metilen-bis-acrilamida y ii) disolución salina o agua exenta de pirógenos, preferiblemente de tal modo que el grado de reticulación según se mide por su densidad de reticulación eficiente sea tal que la densidad de reticulación eficiente sea de alrededor de aproximadamente 0,2 a 0,5%, preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 0,4%.

En una realización adecuada de la presente invención, el hidrogel puede comprender 1,6 a 3,25% (p/p) de poli(acrilamida, tal como de 1,8 a 3,1, 2,0 a 3,0, 2,0 a 2,9, preferiblemente 2,0 a 2,8 (p/p) de poli(acrilamida.

20 *Uso médico de los hidrogeles de poli(acrilamida*

Los hidrogeles de la invención están destinados a su uso como dispositivos endoprotésicos. Los dispositivos endoprotésicos de la invención y los métodos de tratamiento aquí descritos pueden usar el hidrogel en cualquiera de las realizaciones descritas previamente.

El dispositivo endoprotésico puede ser administrado a un individuo mediante inyección, tal como a través de una jeringa o catéter o mediante implantación quirúrgica. En la realización en la que el hidrogel es para usar como endoprótesis implantable, el hidrogel puede servir opcionalmente como material de relleno en una envoltura, cuya totalidad se implanta en el cuerpo. Así, el hidrogel o la endoprótesis pueden comprender una envoltura a base de silicona que aloja el hidrogel.

El dispositivo endoprotésico puede comprender cualquiera de las realizaciones de los hidrogeles analizados en la presente memoria y puede ser implantable o inyectable. Así, un aspecto importante de la presente invención es el uso de un hidrogel que comprende: i) menos de 3,5% en peso de poli(acrilamida reticulada con metilen-bis-acrilamida y ii) al menos 95% de disolución salina o agua exenta de pirógenos, para la preparación de una endoprótesis para cirugía cosmética, cirugía reparadora y terapia. En las realizaciones particularmente interesantes de la invención, la endoprótesis es inyectable.

Muchos trastornos están relacionados con una pérdida de la actividad efectiva del tejido en una interfase entre dos órganos. Por ejemplo, la incontinencia urinaria se relaciona con un esfínter insuficiente entre la vejiga urinaria y la uretra. Al inyectar o implantar una endoprótesis preparada a partir del hidrogel de acuerdo con la presente invención en la submucosa proximal de la uretra, con lo que ésta se hace más angosta, el trastorno puede ser significativamente controlado. Similarmente, la esofagitis de reflujo está relacionada con una resistencia insuficiente entre el esófago y el estómago. Al inyectar o implantar una endoprótesis preparada a partir del hidrogel de acuerdo con la presente invención a lo largo del esfínter entre el esófago y el estómago, puede reducirse el contacto entre el contenido del estómago y el esófago.

El contenido en peso de sólidos del porcentaje en peso de acrilamida, medido después de la etapa de lavado, así como también el grado de reticulación, se adapta de acuerdo con el uso de la endoprótesis preparada a partir del hidrogel. En realizaciones preferidas, la endoprótesis se prepara preferiblemente a partir de un hidrogel que comprende de 1,6 a 3,25% (p/p) de poli(acrilamida, tal como 1,8 a 3,1, 2,0 a 3,0, 2,0 a 2,9, preferiblemente 2,0 a 2,8 (p/p) de poli(acrilamida. Alternativamente definido, el grado de reticulación del hidrogel para usar como endoprótesis puede ser preferiblemente tal que la viscosidad compleja del hidrogel sea de aproximadamente 2,0 a 15 Pa.s, tal como de aproximadamente 5,5 a 15 Pa.s, tal como de 6 a 12 Pa.s. Alternativamente medido, para correcciones faciales el grado de reticulación del hidrogel es preferiblemente tal que el módulo de elasticidad es de aproximadamente 10 a 100 Pa, tal como aproximadamente 35 a 75, particularmente 35 a 60 Pa, tal como 35 a 50 Pa.

La endoprótesis puede ser para corregir un defecto resultante de un trauma, tal como tumores o lesiones físicas, así como también defectos congénitos.

En una realización alternativa de la invención, la endoprótesis puede comprender un medicamento para usar en terapia.

65

ES 2 362 583 T3

Hidrogel de poliacrilamida para el tratamiento de artritis

La artritis es una afección degenerativa que, cuando afecta a articulaciones que soportan peso tales como la articulación de la cadera y la rodilla, da como resultado dolor y movilidad impedida. La artritis puede afectar a todas las articulaciones. La degradación del cartílago articular y del menisco puede dañar las superficies separadas por el cartílago y como consecuencia dolor. El envejecimiento es una causa principal de la degradación del cartílago. La degradación puede también ser el resultado de, por ejemplo, una predisposición congénita o un trauma, tal como una articulación repetida de la articulación.

La artritis tradicionalmente se ha tratado con fisioterapia y tratamientos más invasivos tales como la cirugía ortopédica y la introducción de componentes de articulaciones artificiales. Se han usado agentes no esteroideos antiinflamatorios con algún éxito, pero estos agentes pueden dificultar contraproducentemente la síntesis de proteoglicano en colágeno y cartílago, así como también tienen efectos secundarios indeseables. Las inyecciones de cortison también debilitan con el tiempo el cartílago articular.

Los materiales blandos compatibles usados para reemplazar el cartílago se han desarrollado para absorber la carga en la articulación y para distribuir la carga uniformemente. La patente US 4.344.193 describe caucho de silicona como dispositivo protésico. Una dificultad con estos dispositivos es asegurar los dispositivos en su sitio y se han desarrollado varios sistemas de anclaje (patentes US 5.171.322; US 4.502.161; US 4.919.667).

Otros dispositivos protésicos, tales como en la patente US 5.344.459, son inflamables. La rodilla de Macintosh es una prótesis dura que es dolorosa de usar.

El documento WO 00/78356 describe una composición inyectable para promover el crecimiento del hueso y/o cartílago que comprende ácido hialurónico reticulado a polisacáridos sulfatados.

El documento WO 96/24129 describe una prótesis para articulaciones en manos y pies que comprende un material biocompatible tal como una mezcla de resina y plásticos biocompatibles. Los materiales específicos mencionados incluyen polímero de polimetil-metacrilato. La prótesis se implanta en la articulación. El documento WO 00/59411 describe una prótesis de rodilla implantada quirúrgicamente en la que el dispositivo de distribución de carga se construye de un material que comprende un polímero termofusible o polímero termoplástico. Se han usado hialuronatos y ácidos hialurónicos para prótesis y se administran mediante inyección en la cavidad intra-articular de las rodillas para el alivio a largo plazo del dolor y la mejora de la función de la articulación de la rodilla. Tiene viscosidad y elasticidad adecuadas pero tiende a desgastarse debido a la tensión mecánica y es biodegradable y ha afrontado problemas de resorción.

Hay una necesidad de materiales adicionales en la técnica para uso como cartílago artificial tal como en articulaciones que soportan peso. La presente invención está dirigida a un material y dispositivo protésico para uso en el tratamiento de la artritis y para suplementar o reemplazar el cartílago.

El hidrogel de poliacrilamida es resistente a la degradación biológica y no es permeable a través de membranas biológicas. El hidrogel de poliacrilamida de la invención es completamente biocompatible (según el ensayo de la norma ISO, ISO-1 0993). El hidrogel de poliacrilamida no tiene efecto citotóxico sobre fibroblastos humanos, no es tóxico, no carcinógeno, no alergénico, no mutagénico y es resistente a la degradación microbiológica y enzimática. Además, el polímero no es soluble en agua. Particularmente para la invención, el polímero es resiliente a la tensión mecánica.

El hidrogel de este aspecto de la invención es para uso en el tratamiento o prevención de la artritis, pudiéndose obtener el hidrogel por combinación de acrilamida y metilen bis-acrilamida, iniciación por radicales; y lavado con agua exenta de pirógenos o disolución salada, siendo la combinación en cantidades y siendo tal el lavado que proporciona aproximadamente 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel. Los presentes investigadores han mostrado que el hidrogel obtenido es tanto bioestable como biocompatible y no es resorbido por el cuerpo. Además, los presentes investigadores han demostrado que es hidrogel es resiliente a la tensión mecánica.

Típicamente, el hidrogel de este aspecto de la invención se obtiene combinando acrilamida y metilen bis-acrilamida en una relación molar de 150:1 a 1000:1. Las condiciones para obtener el hidrogel se pueden modificar según, por ejemplo, la naturaleza de la articulación en la que se pretende inyectar el hidrogel. Las propiedades reológicas deseadas, tales como elasticidad y viscosidad, se pueden controlar al menos en parte por el contenido en peso de sólidos del hidrogel. El hidrogel de la invención comprende aproximadamente 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel. En realizaciones adecuadas de la invención, el hidrogel comprende menos de 15% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel, preferiblemente menos de 10%, más preferiblemente menos de 7,5%, incluso más preferiblemente menos de 5%, lo más preferiblemente menos de 3,5% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel. Dado que el hidrogel de este aspecto de la invención está dirigido al uso como una endoprótesis, debe ser estable. Típicamente, tal como por estas razones de estabilidad aumentada, el hidrogel comprende al menos 1% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel, preferiblemente al menos 1,5%, tal como 1,6% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel. En realizaciones adecuadas, el hidrogel de la presente invención tiene un contenido de sólidos en peso de al menos 1,5 y menor que 3,5% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel tal como 1,5, 1,6, 1,7 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, y 3,4% de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel.

ES 2 362 583 T3

La combinación implica la combinación de los reactivos componentes acrilamida y metilen bis-acrilamida, típicamente desgasificados y típicamente de manera que se minimice el contacto del operario. Los componentes reactivos pueden combinarse previamente opcionalmente para formar una mezcla inerte. Un mezcla inerte es una en donde no se produce reacción química entre los reactivos componentes, La combinación implica combinar acrilamida, metilen-
5 bis-acrilamida, y un componente de iniciación por radicales. En una realización adecuada, un premezcla inerte de acrilamida, metilen-bis-acrilamida (el reticulante) y TEMED se combina con una disolución de iniciador de AMPS. Sin embargo, los componentes pueden combinarse como singularidades o como premezclas plurales alternativas.

La acrilamida y metilen-bis-acrilamida se combinan adecuadamente en una relación molar de aproximadamente
10 100:1 a 1000:1, típicamente aproximadamente 150:1 a 900:1, preferiblemente aproximadamente 175:1 a 800:1, más preferiblemente aproximadamente 200:1 a 600:1, los más preferiblemente de 250:1 a 500:1. Como se muestra en las Tablas 2 y 3, se pueden preparar de forma controlada hidrogeles de diferente contenido en peso de sólidos y propiedades reológicas. El hidrogel que tiene las características reológicas deseadas se ha obtenido combinando acrilamida y metilen-bis-acrilamida en una relación de aproximadamente 250:1, aproximadamente 260:1, aproxima-
15 damente 270:1, aproximadamente 280:1, aproximadamente 290:1, aproximadamente aproximadamente 300:1, aproximadamente 310:1, aproximadamente 320:1, aproximadamente 330:1, aproximadamente 340:1, aproximadamente 350:1, aproximadamente 360:1, aproximadamente 370:1, aproximadamente 380:1, aproximadamente 390:1, aproximadamente 400:1, aproximadamente 410:1, aproximadamente 420:1, aproximadamente 430:1, aproximadamente 440:1, aproximadamente 450:1, aproximadamente 460:1, aproximadamente 470:1, aproximadamente 480:1, aproxima-
20 damente 490:1 y aproximadamente 500:1.

Como también se puede ver de las Tablas 2 y 3, la cantidad relativa de monómero (acrilamida y metilen-bisacrilamida) es bastante constante de formulación a formulación con relación a TEMED. Así, en una realización preferida del método de la invención, la relación de monómeros a TEMED es relativamente constante de lote a lote y no se suelen regular las propiedades reológicas del polímero. En la realización en la que el polímero es poliacrilamida, la relación de los monómeros acrilamida y metilen-bis-acrilamida a TEMED es aproximadamente 100:1 a 700:1, tal como 200:1 a 600: 1, típicamente 200:1 a 500:1, preferiblemente 200:1 a 400:1, lo más preferiblemente 200:1 a 350:1.
25

De forma similar, la cantidad relativa de monómero (acrilamida y metilen-bis-acrilamida) es bastante constante de formulación a formulación en relación a la cantidad de iniciador, Así, en una realización preferida del método de la invención, la relación de monómeros a iniciador es relativamente constante de lote a lote y no se suelen regular las propiedades reológicas del polímero. En la realización en la que el polímero es s poliacrilamida, la relación de los monómeros acrilamida y metilen-bis-acrilamida a iniciador es aproximadamente 100:1 a 700:1, tal como 200:1 a 600:1, típicamente 200:1 a 500:1, preferiblemente 200:1 a 400:1, lo más preferiblemente 200:1 a 350:1.
30

La viscosidad del hidrogel es adecuadamente tal que se pueda inyectar. En una realización típica, el hidrogel tiene una viscosidad compleja de aproximadamente 2 a 20 Pa s, tal como aproximadamente 3 a 18 Pa s, preferiblemente aproximadamente 3 a 15 Pa s, lo más preferiblemente aproximadamente 2 a 13 Pa s.
35

El hidrogel de la invención está sustancialmente exento de materiales que contribuyen al contenido en peso de sólidos distintos de acrilamida, metilen-bis-acrilamida y cantidades residuales (si las hay) de los iniciadores. El hidrogel está exento sustancialmente de cualquier otro contenido polimérico. El hidrogel comprende además al menos 75% en peso de agua exenta de pirógenos o disolución salina, preferiblemente agua exenta de pirógenos. En una realización adecuada de la invención, el hidrogel comprende al menos 80% en peso de agua exenta de pirógenos o disolución salina, preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, incluso más preferiblemente al menos 95% en peso de disolución salina o agua exenta de pirógenos.
40

Una disolución salina adecuada tiene una osmolaridad similar a la del fluido intersticial. Las disoluciones salinas adecuadas incluyen, pero no se limitan al grupo seleccionado de cloruro sódico acuoso al 0,25-1%, solución de Ringer-Lockart, solución de Earle, solución de Hanks, medio de Eagle, una solución de glucosa al 0,25-1%, una solución de cloruro de potasio, y una solución de cloruro de calcio. En una realización preferida, la solución salina es una solución de cloruro de sodio acuoso a 0,8-1%, tal como una solución de cloruro de sodio acuosa al 0,8, 0,9 ó 1%, lo más preferible cloruro de sodio acuoso a aproximadamente 0,9%.
50

Como será obvio para el experto en la materia, en la realización en la que se usa una disolución salina, bien para la preparación del gel y/o para el lavado del gel, el contenido en peso de sólidos del gel será mayor que la contribución hecha por la poliacrilamida, pero típicamente no más de un 1% adicional.
55

En una realización particularmente adecuada de la invención, el hidrogel comprende aproximadamente 2,5% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel y aproximadamente 97 ,5% de agua exenta de pirógenos.
60

La disolución salina o agua exenta de pirógenos se usa para el procedimiento del lavado. El procedimiento de lavado sirve, en parte, para eliminar todas las cantidades en traza de monómeros de acrilamida y N,N'-metilen-bis-acrilamida. Estos monómeros son tóxicos para el paciente así como perjudiciales para la estabilidad del hidrogel. El procedimiento de lavado es preferiblemente tal que las concentraciones de los monómeros acrilamida y N,N'-metilen-bis-acrilamida están por debajo de 50 ppm, más preferiblemente por debajo de 40 ppm, tal como por debajo de 30 ppm, lo más preferiblemente por debajo de 20 ppm, típicamente por debajo de 10 ppm, particularmente preferiblemente por debajo de 5 ppm.
65

ES 2 362 583 T3

En una realización alternativa de la invención, el hidrogel tiene una consistencia más sólida de manera que es implantable en una cavidad de articulación. En tales realizaciones en la que el hidrogel tiene una consistencia sólida, el hidrogel se puede modificar superficialmente de manera que disminuya el deslizamiento de la superficie en la que se ha implantado. La modificación superficial puede ser de naturaleza física o química. Se han preparado hidrogeles con un contenido en peso de sólidos que son similares a sólidos y adecuados para la implantación en vez de inyección y muy susceptibles a la modificación superficial.

En la realización en la que el hidrogel es implantable, la viscosidad de la muestra sólida es obviamente muy elevada. En la realización en la que el hidrogel es implantable, el hidrogel tiene una viscosidad compleja de aproximadamente 20 a 1500 Pa s, típicamente 20 a 1000 Pa s.

En la realización de este aspecto de la invención en la que el hidrogel es implantable y además modificado superficialmente, en el caso en que el hidrogel se modifique superficialmente por tratamiento químico, se anticipa que el tratamiento químico representará menos del 1% del peso del hidrogel basado en el peso total del hidrogel. El tratamiento químico puede comprender un agente de revestimiento superficial o un agente que actúa tópicamente para modificar químicamente la poliacrilamida en la superficie del hidrogel.

El hidrogel de este aspecto de la invención se usa para la preparación de una endoprótesis para ser insertada en la cavidad intra-articular de la articulación. El gel tiene por objeto usarse como un dispositivo protésico en el tratamiento de la artritis. El dispositivo protésico de la invención comprende un hidrogel de poliacrilamida que comprende 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel y se administra a la cavidad intra-articular de la articulación.

El dispositivo protésico puede comprender cualquier realización del hidrogel como se describe anteriormente. De acuerdo con esto, el dispositivo es para aumentar o reemplazar el cartílago en la cavidad intra-articular de una articulación, comprendiendo dicho dispositivo un hidrogel de poliacrilamida que comprende 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel. El dispositivo protésico de la invención el hidrogel típicamente además comprende al menos 75% en peso de disolución salina o agua exenta de pirógenos, preferiblemente agua exenta de pirógenos. Se puede administrar mediante implantación o inyección en la cavidad intra-articular de una articulación. Preferiblemente, el dispositivo se inyecta.

El dispositivo puede tener una viscosidad tal que se pueda inyectar. En una realización en la que el hidrogel se inyecta, el hidrogel tiene una viscosidad compleja de aproximadamente 2 a 25 Pa s, tal como aproximadamente 3 a 20 Pa s, preferiblemente aproximadamente 3 a 18 Pa s, lo más preferiblemente aproximadamente 3 a 15 Pa s, tal como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, y 15 Pa s.

Particularmente en la realización en la que el hidrogel se inyecta en una articulación que soporta peso, la elasticidad del hidrogel y dispositivo es de gran relevancia. En una realización preferida, el hidrogel de la invención tiene un módulo de elasticidad de aproximadamente 1 a 200 Pa, tal como aproximadamente 2 a 175 Pa, típicamente aproximadamente 5 a 150 Pa, tal como 10 a 100 Pa.

El módulo de elasticidad del dispositivo protésico y la viscosidad compleja están típicamente relacionados por un factor de 5,8 a 6,4. La presente invención proporciona así un hidrogel con las características ventajosas combinadas de una viscosidad adecuada para ser inyectable y de una elasticidad para suplementar la capacidad de soporte de peso. En una combinación de realizaciones preferidas, el hidrogel tiene una viscosidad compleja menor que 25 Pa s y un módulo de elasticidad menor que 200 Pa, preferiblemente tiene una viscosidad compleja menor que 15 Pa s y un módulo de elasticidad menor que 100 Pa.

El ejemplo 1, Tablas 1, 2 y 3, ilustran condiciones apropiadas para preparar los ejemplos ilustrativos de hidrogeles. Como se puede apreciar, en la realización combinada preferida de viscosidad de menos de 25 Pa s y un módulo de elasticidad de menos de 200 Pa, tal como una viscosidad compleja menor que 15 Pa s y una elasticidad menor que 100, el hidrogel puede tener una selección de porcentajes de contenidos en peso seco.

Además, aun dentro de la realización combinada referida de una viscosidad de menos de 25 Pa s y una elasticidad menor que 200 Pa, tal como una viscosidad compleja menor que 15 Pa s y una elasticidad menor que 100, el hidrogel es obtenible combinando acrilamida y metilen-bis-acrilamida en una relación molar de aproximadamente 275 a 1000, típicamente 300 a 800, preferiblemente en una relación molar de aproximadamente 300 a 500.

El hidrogel de la invención es resiliente a la tensión mecánica así como proporciona lubricación en la articulación.

Esto simula la combinación de fluido sinovial y cartílago que se produce de forma natural en la articulación. El fluido sinovial es producido por la membrana sinovial en la membrana y se forma en la interfaz tanto con el sinovio como con el cartílago articular. Su función es la de nutrición del cartílago, lubricación, soporte de carga y absorción de impactos (véase Gomez and Thurston, *Biorheology* 30, 409-427 (1993)). El líquido sinovial es una disolución de un complejo polímero sofisticado obtenido de la estructura lineal del ácido hialurónico que tiene ramificaciones de proteínas y tiene un módulo de elasticidad G' de 60 Pa y una viscosidad compleja de aproximadamente 1-10 Pa s. Algunas realizaciones del hidrogel de la invención típicamente tienen un módulo de elasticidad y viscosidad muy similares.

ES 2 362 583 T3

El líquido sinovial, que es un fluido, tiene un tiempo de relajación muy largo (aproximadamente 100 s). El tiempo de relajación se define como el tiempo requerido para que la tensión decaiga a 37% de su valor inicial en un experimento de relajación de tensiones. Este tiempo de relajación largo implica que para movimientos rápidos (cuando la tensión se aplica rápidamente), responde como un material muy elástico, mientras que a tensiones a velocidad baja se comporta como un aceite lubricante. Las formulaciones de baja viscosidad del hidrogel de la invención son como fluidos, tal que cuando se homogenizan, y como fluidos, tienen un tiempo de relajación muy largo y las propiedades similares a un fluido del líquido sinovial. La presente invención proporciona así una alternativa excelente a las tecnologías conocidas para remplazar el líquido sinovial, tal como inyecciones con agua isotónica (NaCl) que dura solo 1-3 días, o la inyección son disoluciones de ácido hialurónico, que afronta los problemas de resorción.

Como se ha indicado, en las realizaciones en las que el hidrogel está como una formulación de baja viscosidad, el hidrogel pretende imitar, al menos en parte, las características del líquido sinovial. En las realizaciones en las que el hidrogel es una formulación de viscosidad más elevada, tal como una viscosidad de por encima de 10 Pa s, tal como por encima de 15 Pa s, el hidrogel imita más las características combinadas de líquido sinovial y cartílago que en las que los hidrogeles son materiales más elásticos con tiempos de relajación infinitos.

En términos de resiliencia a la tensión mecánica, el hidrogel de la invención ha demostrado un comportamiento completamente resiliente. Además, la característica elástica del hidrogel permite que vuelva a su posición inicial cuando la tensión se libera en experimentos de fluencia.

El dispositivo se puede administrar en una variedad de cavidades intra-articulares en las que dicha articulación o cartílago presente en dicha articulación puede necesitar lubricación aumentada, capacidad de soportar carga aumentada, o protección aumentada de los huesos opuestos de la articulación, tal como pero no limitado al grupo que comprende la articulación de la rodilla; la articulación de la cadera; el codo, las articulaciones metacarpales-falángicas e interfalángicas en las manos y pies (comentar por favor otras articulaciones relevantes).

En la administración del dispositivo al paciente, es de gran relevancia la colocación y posición adecuada del hidrogel. Para ayudar a posicionar el gel, la visualización de la localización del dispositivo es útil para la realización individual del procedimiento. Puede ser ventajoso, tal como en la realización en la que el dispositivo se administra por inyección visualizar el dispositivo para establecer su posición y la cantidad requerida. La visualización del hidrogel durante la administración puede facilitarse mediante radio-marcado del hidrogel. Así, en una realización interesante, el hidrogel se radio-marca.

Como se ha indicado, el tratamiento superficial del hidrogel puede ayudar a colocar en su sitio el dispositivo en la cavidad de la articulación. Sin embargo, en la realización de un hidrogel inyectable, el dispositivo puede ser sostenido por el tejido óseo que define los límites de la cavidad en la que el gel se inyecta.

Como también se ha indicado, un aspecto de la invención se refiere al uso de un hidrogel que comprende aproximadamente 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel, para la preparación de una endoprótesis para alivio o prevención de los síntomas asociados con la artritis. De forma correspondientes, el método de la invención se puede definir como un método de tratamiento o prevención de la artritis que comprende administrar un hidrogel a un mamífero, comprendiendo dicho hidrogel 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel. El método comprende el uso del hidrogel como se define anteriormente y al uso del dispositivo protésico como se define anteriormente.

El método puede comprender una primera serie o sesión de tratamiento de inyecciones o implantes seguido de un análisis, evaluación o determinación del grado de asistencia proporcionado por el dispositivo y seguido de series adicionales o sesiones de tratamiento si se requiere. En la realización en la que la articulación requería en primer lugar una capacidad de soporte de peso aumentada, la elasticidad o soporte proporcionado por el dispositivo puede disminuir con el tiempo. Sin embargo, una ventaja del método de la invención es que se puede administrar una formulación inyectable del dispositivo protésico para suplementar el dispositivo existente. Este procedimiento se puede repetir tan a menudo como se requiera para aliviar al paciente el dolor asociado con la afección. De forma similar, el caso de que el dispositivo se administre en primer lugar para aumentar la lubricación en la articulación, y que la capacidad de lubricación del dispositivo haya disminuido con el tiempo, el método de la invención, tal como una simple inyección se puede repetir tanto como se requiera.

Ejemplos

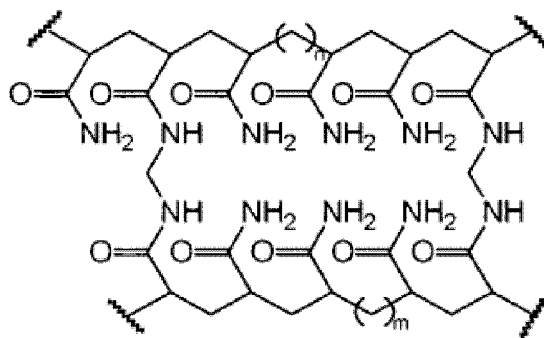
Ejemplo 1

Preparación del hidrogel

El gel es un gel de poliacrilamida fabricado mediante una polimerización de los monómeros de acrilamida y N,N'-metilen-bis-acrilamida. El producto terminado puede tener diferentes viscosidades.

ES 2 362 583 T3

El hidrogel tiene la fórmula empírica $[C_3H_5NO]_x[C_7H_{10}N_2O_2]_y$ y la fórmula estructural como se muestra en la Figura 1



El hidrogel contiene típicamente alrededor de 95% de agua. La concentración de los monómeros acrilamida y N,N'-metilen-bis-acrilamida ha mostrado ser de menos de 10 ppm y es adecuada para la estabilidad deseada del producto final, frecuentemente es inferior a 5 ppm.

El producto terminado debe cumplir con los requerimientos respecto al pH, ausencia de metales pesados, índice de refracción, estabilidad, ausencia de pirógenos, y debe ser estéril, prácticamente inerte, y estar sustancialmente libre de monómeros.

Preparación 1.1

La preparación sintética comprende adecuadamente las siguientes operaciones:

1. Se preparan dos mezclas, A1 y A2. A1 comprende agua, acrilamida, N,N'-metilen-bis-acrilamida, N,N,N',N'-tetrametilendiamina (TEMED). A2 comprende agua y persulfato de amonio.

2. Las dos mezclas se combinan con la siguiente relación: 1990 mL de A1 y 10 mL de A2 y se mantienen a 45°C, y se desgasifican con nitrógeno durante 20 segundos.

3. La mezcla de reacción se vierte en varios vasos de laboratorio de 100 mL.

4. Se deja polimerizar durante 0,5 a 1,5 horas.

5. Se desmoldea el gel.

6. Se extraen los monómeros residuales y con equilibración en agua WFI durante 92 horas, cambiando el agua varias veces, típicamente 8 veces durante las 92 horas.

7. Los geles purificados se homogeneizan triturándolos con un triturador oscilante vertical.

8. Se llena una jeringa con el material de gel homogeneizado.

9. Se somete la jeringa a esterilización en autoclave.

Un método típico para preparar el hidrogel puede ser resumido como:

Preparación 1.2

Resumen del procedimiento: El gel se prepara mezclando una solución acuosa de acrilamida monómera (AM) y N,N'-metilen-bis-acrilamida (BISAM) como agente reticulante con N,N,N',N'-tetrametilendiamina (TMED) como co-iniciador y persulfato de amonio (PSA) como iniciador por radicales libres (sistema redox). Desgasificando una solución a granel con nitrógeno comienza la polimerización. Después de la polimerización final el gel se transfiere a un depósito de lavado con bandejas de malla de tela metálica en las que se coloca el gel. Durante el lavado con agua el gel se hincha y se extraen los residuos de monómero. El gel hinchado se introduce y se llena bajo vacío en una unidad de llenado, que tiene el gel suministrado en una jeringa, que se esteriliza en autoclave.

Se prepararon dos formulaciones alternativas, una formulación de menor y otra con mayor viscosidad final. Ambas formulaciones tienen un contenido de peso sólido de menos de 3,5% y una viscosidad compleja comprendida entre 2 y 50 Pa.s, típicamente entre 3 y 20 Pa.s.

ES 2 362 583 T3

TABLA 1

Constituyente químico	Viscosidad final inferior	Viscosidad final superior
Acrilamida	502 g	547 g
N,N'-metilen-bis-acrilamida	2,2 g	4,6 g
TMED	3,0 g	2,6 g
PSA	5,4 g	5,0 g
Agua no pirógena	Añadir 10 litros	Añadir 10 litros

Las que anteceden son preparaciones típicas del hidrogel y pueden ser ajustadas dentro de ciertos intervalos.

Preparación 1.3

Formulaciones de poliacrilamida a partir del procedimiento de reticulación en línea

Un método particularmente interesante de preparación de los hidrogeles incluye un procedimiento de reticulación en línea. Dos flujos individuales y eventualmente desgasificados, uno es una premezcla de amida acrílica, bis-metilen-acrilamida (el agente reticulante) y TEMED, el otro la solución iniciadora de AMPS, se bombean en un mezclador estático para su mezclamiento, iniciación química y subsiguiente extrusión corriente abajo en un reactor tubular de teflón o acero donde se produce la polimerización. El lavado del gel se simplifica debido a la gran área superficial del gel del reactor.

Seleccionando las concentraciones de monómero, agente reticulante e iniciador y sus relativas relaciones molares, y regulando los dos caudales y las temperaturas de polimerización, se pueden producir geles de variados grados de reticulación y contenido de sólidos.

Preparación 1.4

Se combinaron los reactivos en las relaciones descritas en las Tablas 2, 3 y 4, y se lavaron como se describe en las Tablas (con agua exenta de pirógenos salvo indicación en contrario) para dar formulaciones de viscosidad baja, media y alta. Se prepararon hidrogeles con contenido en peso de sólidos comprendido entre 0,5 y 25% de poliacrilamida.

TABLA 2

Parámetros de proceso y características del gel resultante: formulaciones de baja viscosidad (bv)

	bv1	bv2	bv3	bv4	bv5	bv6	bv7 ^d	bv8 ^e
Tiempo de lavado (horas)	a)	19,5	73,75	92	94,3	72,8	93,6	93,9
Materia seca ^l (%)	2,55	2,08 2,36	2,63 2,58 2,09	2,87	2,89	3,15	3,68	3,17
Relación molar AM:bisAM	b)	976	700	488	366	3239	488	488
Relación molar AM+BISAM: TEMED	252	252	253	251	252	249	252	252
Relación molar AM+BISAM: PSA	298	299	298	298	298	299	298	298

ES 2 362 583 T3

	bv1	bv2	bv3	bv4	bv5	bv6	bv7 ^d	bv8 ^e	
5	Monómero residual en ppm	c)	89	5	2,97	2	5	1,4	0,97
	Elasticidad G' en Pa	0,16	5,23	14,3 20,1	26,6	57,05	71,7	39,2	28,5
10	Viscosidad en Pa.s	0,045	0,88	2,35 3,30	4,37	9,1	11,5	6,29	4,55
15	Tiempo de gelificación, (min)	líquido	líquido muy viscoso	12	2	2	2	2,5	2,5

TABLA 2 (continuación)

	bv9	bv10	bv11	bv11	bv12	
25	Tiempo de lavado (horas)	121	96,4			
	Materia seca (%)	2,18	(5,10) ^f	(10,2) ^f	(10,1) ^f	(20,2) ^f
30	Relación molar AM: bisAM	701	701	488	488	488
	Relación molar AM+BISAM: TEMED	252	252	252	504	2016
35	Relación molar AM+BISAM: PSA	298	298	298	596	2385
40	Monómero residual en ppm	0,97				
	Elasticidad G' en Pa	28,5	11,1	(911) ^g	(1240) ^g	(9460) ^g
45	Viscosidad en Pa.s	4,55	1,8	(145) ^g	(197) ^g	(1505) ^g
50	Tiempo de gelificación (min)		3,17	0,00	1,21	3,5 ^h

a) El material era líquido de modo que el lavado fue una dilución.

b) Infinita.

55 c) Dado que el lavado no era una extracción sino una dilución, el monómero residual simplemente disminuyó por el factor de dilución (508 ppm a 254 ppm).

d) El vertido y lavado se hicieron usando solución acuosa de NaCl al 0,9%.

60 e) Vertido con agua. El lavado se hizo usando solución acuosa de NaCl al 0,9%.

f) Valores de pre-lavado - El lavado reduce típicamente el valor en 30-55%.

g) Valores de pre-lavado - El lavado reduce típicamente el valor en 20-40%.

65 h) Muy sensible a la entalladura.

i) Las variaciones en los valores pueden deberse a las técnicas de realización de las mediciones o la ubicación en el lote de donde se tomó la muestra.

ES 2 362 583 T3

TABLA 3

Parámetros de proceso y características del gel resultante: formulaciones de viscosidad media (vm)

	vm1	vm2	vm3	vm4	vm5
Tiempo de lavado (horas)	97	211,5	96	94,8	90,3
Materia seca (%)	3,14	2,49	3,25	3,29	3,22
Relación molar AM: bisAM	310	310	290	289	289
Relación molar AM+BISAM: TEMED	252	252	252	251	252
Relación molar AM+BISAM: PSA	299	299	299	299	299
Monómero residual en ppm	1,6		1,5		
Elasticidad G' en Pa	108,5		129	133,5	
Viscosidad en Pa s	17,4		20,6	21,30	
Tiempo de gelificación (min)	2,5	2,5	2,18		

TABLA 4

Parámetros de proceso y características del gel resultante: formulaciones de alta viscosidad (av)

	av1	av2	av3	av4	av5
Tiempo de lavado (horas)	119,5	516	122	95,5	116,7
Materia seca (%)	3,47	2,5	3,56	3,83	3,42
Relación molar AM: bisAM	260	260	260	260	260
Relación molar AM+BISAM: TEMED	315	315	604	313	314
Relación molar AM+BISAM: PSA	376	376	755	375	376
Monómero residual en ppm	0,2				
Elasticidad G' en Pa	343	274		314,5	
Viscosidad en Pa s	54,7	43,65		50,1	
Tiempo de gelificación (min)	2,18	2,18	7,5		

ES 2 362 583 T3

Ejemplo 2

Análisis de hidrogel

5 *Características del gel*

Los hidrogeles lavados tendrán las siguientes propiedades típicas.

10

TABLA 5

Propiedad	Versión baja viscosidad	Versión alta viscosidad
15 Densidad reticulación	0,25%	0,40%
Índice de hinchamiento	80-120%	50-70%
20 Reología. Módulo de elasticidad, G'	10-80 Pa	250-700 Pa
Reología. Viscosidad compleja, η^*	2-10 Pa.s	50-90 Pa.s
Materia seca	1,6-3%	3-5%
25 Índice de refracción	1,335-1,338	1,338-1,340

30

35

40

45

50

55

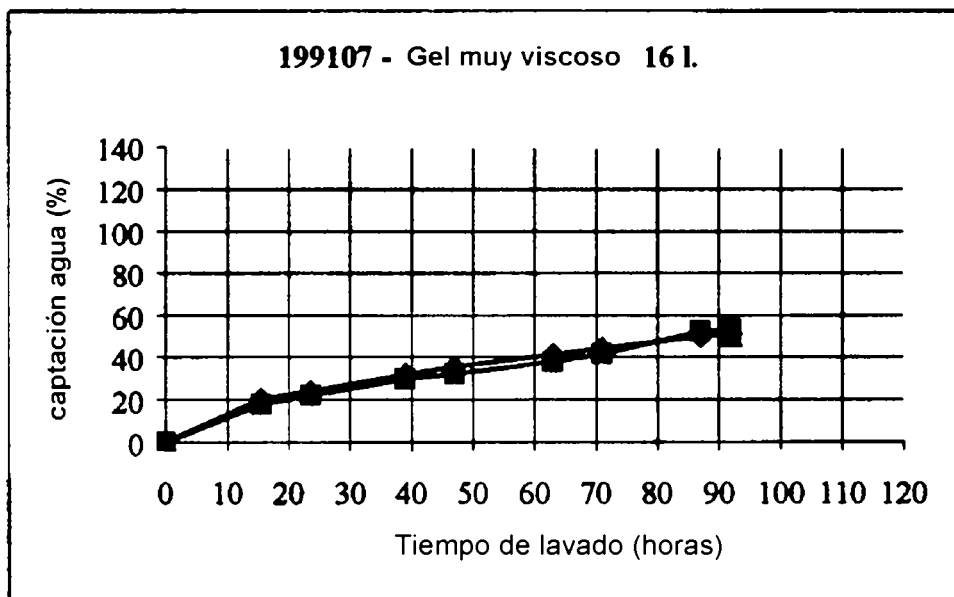
60

65

Ejemplo 3

El hinchamiento se produce durante el procedimiento de lavado y mostrará típicamente un perfil de hinchamiento como se muestra en las siguientes Figuras 2 y 3.

5



10

15

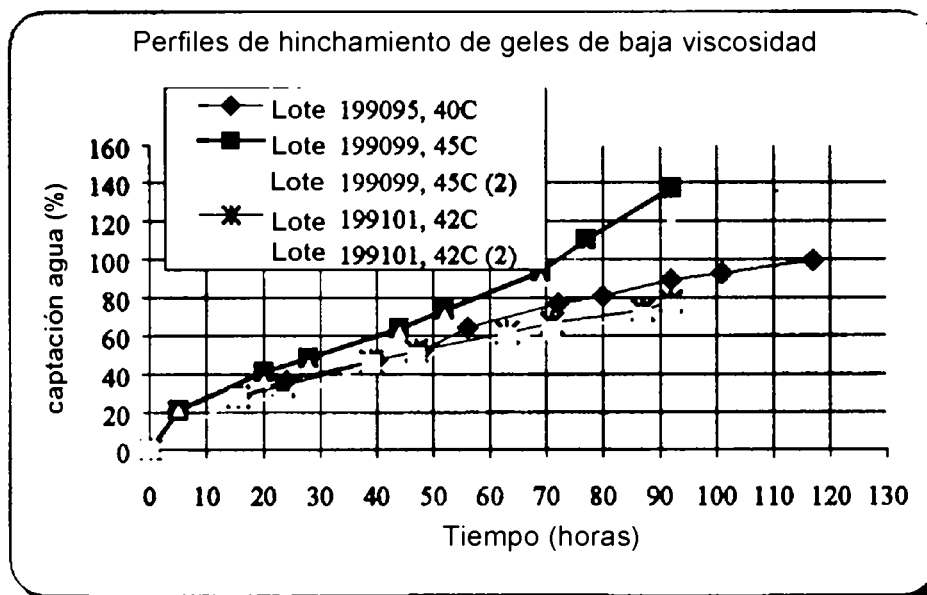
20

25

30

Figura 2

35



40

45

50

55

Figura 3

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un hidrogel para uso para aliviar o prevenir los síntomas asociados con la artritis, pudiéndose obtener dicho hidrogel combinando acrilamida y metilen bis-acrilamida en cantidades tales que proporcionen aproximadamente 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel; iniciación por radicales; y lavado con disolución salina o agua exenta de pirógenos.

10 2. Un hidrogel para uso para aumentar o reemplazar cartílago en la cavidad intra-articular de una articulación, pudiéndose obtener dicho hidrogel combinando acrilamida y metilen bis-acrilamida en cantidades tales que proporcionen aproximadamente 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel; iniciación por radicales; y lavado con disolución salina o agua exenta de pirógenos.

15 3. Un hidrogel para uso para proporcionar lubricación a una articulación y el cartílago preexistente, pudiéndose obtener dicho hidrogel combinando acrilamida y metilen bis-acrilamida en cantidades tales que proporcionen aproximadamente 0,5 a 25% en peso de poliacrilamida, basado en el peso total del hidrogel; iniciación por radicales; y lavado con disolución salina o agua exenta de pirógenos.

20 4. El hidrogel según la reivindicación 3, en donde la articulación o cartílago presente en dicha articulación necesita lubricación aumentada, capacidad de soporte de peso aumentada, y/o protección aumentada de los huesos opuestos de la articulación.

25 5. El hidrogel según la reivindicación 3 o 4, en donde la articulación se selecciona del grupo que consiste en la articulación de la rodilla, la articulación de la cadera, el codo o las articulaciones metacarpales-falángicas e interfalángicas de manos y pies.

6. El hidrogel según la reivindicación 1, en donde la artritis está en la articulación de la rodilla, la articulación de la cadera, el codo o las articulaciones metacarpales-falángicas e interfalángicas de manos y pies.

30 7. El hidrogel según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el hidrogel tiene un módulo de elasticidad de 10 a 700 Pa.

35 8. El hidrogel según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el hidrogel tiene un módulo de elasticidad de 35 a 480 Pa.

9. El hidrogel según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la acrilamida y metilen bis-acrilamida se combinan en una relación molar de 150:1 a 1000:1.

40 10. El hidrogel según la reivindicación 9, en donde la acrilamida y metilen bis-acrilamida se combinan en una relación molar de 200:1 a 600: 1.

11. El hidrogel según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende menos de 15% en peso de poliacrilamida.

45 12. El hidrogel según la reivindicación 11 que comprende menos de 7,5% en peso de poliacrilamida.

13. El hidrogel según la reivindicación 12 que comprende 0,5 a 3,5% en peso de poliacrilamida.

50

55

60

65