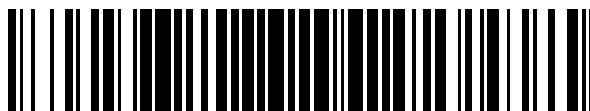


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 605**

51 Int. Cl.:
A61F 13/00 (2006.01)
A61F 2/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10188630 .7**
96 Fecha de presentación: **28.02.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **2308431**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2011**

54 Título: **Hidrogeles que experimentan una expansión volumétrica en respuesta a los cambios en su ambiente, sus métodos de elaboración y utilización**

30 Prioridad:
13.03.2001 US 804935

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.11.2012

73 Titular/es:
MICROVENTION, INC. (100.0%)
1311 Valencia Avenue
Tustin, CA 92780 , US

72 Inventor/es:
CRUISE, GREGORY M. y
CONSTANT, MICHAEL J.

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 390 605 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

Hidrogeles que experimentan una expansión volumétrica en respuesta a los cambios en su ambiente, sus métodos de elaboración y utilización

5

Campo de la invención

La presente invención hace referencia, generalmente, a ciertas composiciones de hidrogel, los métodos de elaboración de dichas composiciones de hidrogel y los métodos de utilización de tales composiciones de hidrogel. Más particularmente, la presente invención hace referencia a los hidrogeles que muestran tasas controladas de expansión en respuesta a los cambios de su ambiente, los métodos mediante los cuales se pueden preparar tales hidrogeles y los métodos de utilización de tales hidrogeles en las aplicaciones biomédicas (por ejemplo, el tratamiento de aneurismas, fístulas, malformaciones arteriovenosas, y para la embolización u oclusión de vasos sanguíneos o otras estructuras anatómicas lumbinales).

15

Antecedentes de la invención

Habitualmente, el término "hidrogel" hace referencia a un material polimérico que es capaz de hincharse en el agua. El hinchamiento en el agua resulta de la difusión de agua a través del polímetro cristalino, provocando el desenredo de las cadenas poliméricas y, posteriormente, el hinchamiento de la red polimérica. Normalmente, los hidrogeles de la técnica previa se han preparado mediante el entrecruzamiento de monómeros y/o polímeros utilizando radiación, calor, reducción-oxidación, o el ataque nucleofílico. Algunos ejemplos del entrecruzamiento de monómeros etilénicamente insaturados incluyen la preparación de lentes de contacto a partir de 2-hidroxietilmetacrilato y la preparación de artículos absorbentes a partir de ácido acrílico. Algunos ejemplos del entrecruzamiento de polímeros incluyen los apósitos para heridas mediante el entrecruzamiento de soluciones acuosas de polímeros hidrofílicos utilizando radiación ionizante, y selladores quirúrgicos mediante el entrecruzamiento de soluciones acuosas de polímeros hidrofílicos modificados con porciones etilénicamente insaturadas.

20

En 1968 o aproximadamente en 1968, Krauch y Sanner describieron un método de polimerización de monómeros alrededor de una matriz cristalina y la posterior sustracción de la matriz cristalina para producir una red polimérica porosa interconectada. Desde entonces, los hidrogeles porosos se han preparado utilizando sal, sacarosa y cristales de hielo como porosígenos. Estos hidrogeles porosos de la técnica previa se han utilizado como membranas en la cromatografía de afinidad y como sustratos de ingeniería tisular, donde se busca que los tejidos crezcan en la red del hidrogel poroso. Algunos ejemplos de estos hidrogeles porosos los encontramos en las patentes de Estados Unidos N° US 6.005.161 (Brekke, et al.) titulada Method And Device For Reconstruction of Articular Cartilage, 5.863.551 (Woerly) titulada Implantable Polymer Hydrogel For Therapeutic Use y 5.750.585 (Park et al.) titulada Super Absorbent Hydrogel Foams.

25

La técnica previa también incluyó ciertos hidrogeles que experimentan un cambio de volumen en respuesta a estímulos externos, tales como cambios en la composición del disolvente, el pH, el campo eléctrico, la fuerza iónica y la temperatura. La respuesta del hidrogel a los varios estímulos se debe a la selección atinada de las unidades monoméricas. Por ejemplo, si se desea una sensibilidad térmica, habitualmente se utiliza N-isopropilacrilamida. Si se desea una sensibilidad al pH habitualmente se utiliza un monómero con un grupo amina o un ácido carboxílico. En principio, los hidrogeles que responden a estímulos se han utilizado como vehículos de liberación controlada de fármacos. Algunos ejemplos de estos hidrogeles que responden a estímulos se encuentran en las patentes de Estados Unidos N° 103.865 (Bae, et al.) titulada pH-Sensitive Polymer Containing Sulfonamide And Its Synthesis Method, 5.226.902 (Bae et al.) titulada Pulsatile Drug Delivery Device Using Stimuli Sensitive Hydrogel y 5.415.864 (Kopeck, et al.) titulada Colonic-Targeted Oral Drug-Dosage Forms Based On Crosslinked Hydrogels Containing Azobonds And Exhibiting pH-Dependent Swelling.

30

A pesar de estos avances en las capacidades del material de hidrogel, aún no se ha desarrollado un material de hidrogel que permita el crecimiento celular y que tenga una tasa controlada de expansión optimizada para su liberación a través de un microcatéter o un catéter sin que exista la necesidad de un disolvente no acuoso o un recubrimiento. De acuerdo con esto, persiste la necesidad en la materia de desarrollar un hidrogel tal que se pueda utilizar en varias aplicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a, las aplicaciones de implantes médicos donde se utiliza el hidrogel, tales como o en conjunción con los aneurismas, las fístulas, las malformaciones arteriovenosas y las oclusiones vasculares.

35

Resumen de la invención

La presente invención proporciona hidrogeles que experimentan una expansión volumétrica controlada en respuesta a los cambios en su ambiente, tales como cambios en el pH o la temperatura (es decir, que son expansibles en relación a estímulos). En una realización, los hidrogeles son suficientemente porosos para permitir el crecimiento celular. Los hidrogeles de la presente invención están preparados mediante la formación de una mezcla líquida de reacción que contiene a) monómero(s) y/o polímero(s) donde, al menos, las porciones de estos son sensibles a los cambios ambientales (por ejemplo, cambios en el pH o la temperatura), b) un entrecruzador y c) un iniciador de la

40

45

50

55

60

65

polimerización. Si se desea, se puede incorporar un porosígeno (por ejemplo, cloruro sódico, cristales de hielo, y sacarosa) a la mezcla líquida de la reacción. La porosidad se forma mediante la sustracción subsiguiente del porosígeno del hidrogel sólido resultante (por ejemplo, mediante lavados repetidos). Habitualmente, también se utilizará un disolvente para disolver el(los) monómero(s) y/o el(los) polímero(s). No obstante, en los casos en los que sólo se utilizan monómeros líquidos, puede no ser necesaria la inclusión de un disolvente. Generalmente, la tasa controlada de expansión de la presente invención se confiere mediante la incorporación de monómeros etilénicamente insaturados con grupos funcionales ionizables (por ejemplo, aminas, ácidos carboxílicos). Por ejemplo, si se incorpora ácido acrílico a la red entrecruzada, el hidrogel se incuba en una solución de pH bajo para protonar los ácidos carboxílicos. Después de que se haya lavado el exceso de solución de pH bajo y se haya secado el hidrogel, el hidrogel puede introducirse mediante un microcatéter lleno de suero salino a pH fisiológico o de sangre. El hidrogel no puede expandirse hasta que los grupos de ácido carboxílico se desprotonan. Al contrario, si se incorpora un monómero que contiene aminas a la red entrecruzada, el hidrogel se incuba en una solución de pH alto para desprotonar las aminas. Después de que se haya lavado el exceso de solución de pH alto y de que se haya secado el hidrogel, el hidrogel puede introducirse mediante un microcatéter lleno de suero salino a pH fisiológico o de sangre. El hidrogel no puede expandirse hasta que los grupos amina se protonan.

De manera opcional, un material de hidrogel expansible en relación a estímulos de la presente invención puede convertirse en radioopaco para su visualización mediante la imagen radiográfica. La incorporación de partículas radioopacas (por ejemplo, tántalo, oro, platino, etc.) en la mezcla líquida de la reacción puede conferir radioopacidad a la totalidad del hidrogel. De modo alternativo, se puede incorporar un monómero radioopaco a la mezcla líquida de la reacción para conferir radioopacidad a la totalidad del hidrogel.

De acuerdo con esta invención, se proporcionan métodos para el tratamiento de varias enfermedades, condiciones, malformaciones o trastornos en pacientes humanos o veterinarios mediante la implantación (por ejemplo, inyectando, instilando, implantando quirúrgicamente o de cualquier otro modo, introduciendo a través de una cánula, catéter, microcatéter, aguja u otro dispositivo de introducción o colocación) de un material de hidrogel expansible en respuesta a los estímulos de la presente invención, que ocupa un primer volumen en un lugar de implantación en el cuerpo, donde la condición (por ejemplo el pH, la temperatura) en el lugar de implantación causa la expansión del hidrogel hasta un segundo volumen mayor que el primer volumen. Específicamente, los hidrogeles de la presente invención pueden implantarse subcutáneamente, en una herida, en un tumor o en un vaso sanguíneo que aporte sangre al tumor, en un órgano, en un vaso sanguíneo o estructura vascular aberrantes, en un espacio localizado entre o en medio de tejidos o estructuras anatómicas, o en un bolsillo o espacio creado quirúrgicamente. De este modo, los hidrogeles que tiene tasas de expansión controlables de la presente invención se puede utilizar para el tratamiento de aneurismas, fistulas, malformaciones arteriovenosas, oclusiones vasculares y otras aplicaciones médicas.

Los aspectos adicionales de esta invención serán aparentes para los expertos en la materia tras la lectura de la descripción detallada de realizaciones ejemplares expuestas más adelante.

Breve descripción de las ilustraciones

La figura 1 es un diagrama de flujo que muestra el método general mediante el cual se preparan los hidrogeles expansibles en respuesta al ambiente de la presente invención.

La figura 2 es un diagrama de flujo que muestra un método específico mediante el cual se pueden preparar precipitados de hidrogel expansibles en repuesta al pH de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La descripción detallada y ejemplos siguientes se proporcionan con la mera intención de ilustrar realizaciones ejemplares de la invención y no con el propósito de describir exhaustivamente todas la realizaciones posibles de la invención.

A. Método preferible para la preparación de hidrogeles expansibles en respuesta al pH a partir de soluciones de monómeros

A continuación se haya una descripción de un método para la preparación de hidrogeles expansibles en respuesta al pH de acuerdo con la presente invención.

Selección y adición de los monómeros

En esta realización, la solución de monómeros está formada por monómeros etilénicamente insaturados, el entrecruzador etilénicamente insaturado, el porosígeno, y el disolvente. Al menos una porción, preferiblemente del 10-50% de los monómeros, más preferiblemente del 10% al 30% de los monómeros, de los monómeros seleccionados deben ser sensibles al pH. El monómero sensible al pH preferible es el ácido acrílico. El ácido metacrílico y los derivados de ambos ácidos también conferirán sensibilidad al pH. Dado que las propiedades

- 5 mecánicas de los hidrogeles preparados exclusivamente con estos ácidos son pobres, se debería seleccionar un monómero para proporcionar propiedades mecánicas adicionales. Un monómero preferible para la conferencia de propiedades mecánicas es el acrilamida, que puede utilizarse en combinación con uno o más de los monómeros sensibles al pH mencionados con anterioridad para conferir resistencia a la compresión adicional u otras propiedades mecánicas. Las concentraciones preferibles de los monómeros en el disolvente van de entre el 20% peso/peso al 30% peso/peso.
- Selección y adición del(de los) entrecruzador(es):
- 10 El entrecruzador puede ser un compuesto multifuncional etilénicamente insaturado. La N, N'-metilenbisacrilamida es el entrecruzador preferible. Si se desea la biodegradación del material de hidrogel, se debe seleccionar un entrecruzador biodegradable. Las concentraciones preferibles del entrecruzador en el disolvente son menores al 1% peso/peso, más preferiblemente menores al 0,1 % peso/peso.
- 15 Selección y adición del(de los) porosígeno(s):
- 20 La porosidad del material de hidrogel se confiere mediante una suspensión supersaturada de un porosígeno en la solución del monómero. También se puede utilizar un porosígeno no soluble en la solución del monómero, pero que es soluble en la solución de lavado. El porosígeno preferible es el cloruro sódico, pero también se pueden utilizar el cloruro potásico, el hielo, la sacarosa, y el bicarbonato sódico. Es preferible controlar el tamaño de las partículas del porosígeno por debajo de las 25 micras, más preferiblemente por debajo de las 10 micras. El tamaño pequeño de las partículas ayuda a la suspensión del porosígeno en el disolvente. Las concentraciones preferibles del porosígeno van del 5% peso/peso al 50% peso/peso, más preferiblemente del 10% peso/peso al 20% peso/peso, en la solución del monómero. Alternativamente, el porosígeno puede omitirse y se puede elaborar un hidrogel no poroso.
- 25 Selección y adición de disolvente (si se requiere):
- 30 El disolvente, si es necesario, se selecciona basándose en las solubilidades de los monómeros, el entrecruzador, y el porosígeno. Si se utiliza un monómero líquido (por ejemplo, 2-hidroxiethylmetacrilato), no se necesita un disolvente. Un disolvente preferible es el agua, no obstante, se puede utilizar alcohol etílico. Las concentraciones preferibles del disolvente van del 20% peso/peso al 80% peso/peso, más preferiblemente del 50% peso/peso al 80% peso/peso.
- 35 La densidad de entrecruzamiento afecta sustancialmente a las propiedades mecánicas de estos materiales de hidrogel. La densidad de entrecruzamiento (y, por tanto, las propiedades mecánicas) pueden manipularse mejor mediante cambios en la concentración del monómero, la concentración del entrecruzador, y la concentración del disolvente.
- Selección y adición del(de los) iniciador(es) para causar el entrecruzamiento de la solución del monómero
- 40 El entrecruzamiento del monómero puede lograrse mediante reducción-oxidación, radiación, y calor. El entrecruzamiento por radiación de la solución del monómero puede lograrse con luz ultravioleta y luz visible con iniciadores adecuados o con radiación de ionización (por ejemplo, un haz de electrones o rayos gamma) sin iniciadores. Un tipo preferible de iniciador de entrecruzamiento es uno que actúa mediante reducción-oxidación.
- 45 Algunos ejemplos específicos de tales iniciadores red/ox que pueden utilizarse en esta realización de la invención son el persulfato de amonio y la N,N,N',N'-tetrametiletildiamina.
- Lavado y sustracción del(de los) porosígeno(s) y de cualquier exceso de monómero:
- 50 Después de que se complete la polimerización, se lava el hidrogel con agua, alcohol u otra(s) soluciones de lavado adecuada(s) para sustraer el(los) porosígeno(s), cualquier monómero residual no reaccionado y cualquier oligómero no incorporado. Preferiblemente esto se logra mediante el lavado inicial del hidrogel con agua destilada.
- Tratamiento del hidrogel para controlar la tasa de expansión del hidrogel
- 55 Tal y como se discute con anterioridad, el control de la tasa de expansión del hidrogel se logra mediante la protonación/desprotonación de los grupos funcionales ionizables presentes en la red del hidrogel. Una vez se ha preparado el hidrogel y se ha lavado el exceso de monómero y porosígeno, se pueden llevar a cabo los pasos para controlar la tasa de expansión.
- 60 En las realizaciones donde se han incorporado en la red del hidrogel monómeros sensibles al pH con grupos de ácido carboxílico, el hidrogel se incubaba en una solución de pH bajo. Los protones libres en la solución protonan los grupos de ácido carboxílico en la red del hidrogel. La duración y la temperatura de la incubación, y el pH de la solución influyen la cantidad de control sobre la tasa de expansión. Habitualmente, la duración y la temperatura de la incubación son directamente proporcionales a la cantidad de control de la expansión, mientras que el pH de la solución es inversamente proporcional. El solicitante ha determinado que el contenido de agua de la solución de
- 65

tratamiento también afecta al control de la expansión. En este sentido, el hidrogel es capaz de expandirse más en la solución de tratamiento y se cree que un mayor número de grupos de ácido carboxílico están disponibles para la protonación. Se requiere una optimización del contenido de agua y del pH para un control máximo de la tasa de expansión. Después de que concluya la incubación, se lava el exceso de la solución de tratamiento y se seca el material de hidrogel. Hemos observado que el hidrogel tratado con la solución de pH bajo se seca hasta unas dimensiones menores que el hidrogel no tratado. Esto es un efecto deseable, ya que se desea la distribución de estos materiales mediante un microcatéter.

Si se incorporaron a la red del hidrogel monómeros sensibles al pH con grupos amina, el hidrogel se incubaba en una solución de pH alto. La desprotonación de los grupos amina del hidrogel tiene lugar a pH alto. La duración y la temperatura de la incubación, y el pH de la solución influyen la cantidad de control sobre la tasa de expansión. Habitualmente, la duración, la temperatura y el pH de la solución de la incubación son directamente proporcionales a la cantidad de control de la expansión. Después de que concluya la incubación, se lava el exceso de la solución de tratamiento y se seca el material de hidrogel.

Ejemplo 1

(Método para la preparación de precipitados de hidrogel expansible en respuesta al pH)

Los materiales de hidrogel de esta invención pueden producirse y utilizarse de varias formas y configuraciones, tales como láminas, tacos, bolas, pellets, filamentos, etc. La figura 2 muestra un ejemplo específico de un procedimiento actualmente preferible que puede utilizarse para producir un hidrogel expansible en respuesta al pH de esta invención en forma de pellets sólidas. En este procedimiento, la mezcla de la reacción inicial que contiene los monómeros etilénicamente insaturado(s), el(los) entrecruzador(es) etilénicamente insaturado(s), el(los) porosígeno(s) o cualquier disolvente se mezcla en un recipiente adecuado. El(los) iniciador(es) se añaden entonces a la mezcla y, mientras se encuentra en forma líquida, la mezcla de la reacción se mezcla adicionalmente y se introduce en una jeringa u otro dispositivo inyector adecuado. Un tubo (por ejemplo, un tubo de polietileno que tiene un diámetro interno de 0,015-0,100 pulgadas y, preferiblemente un tubo de 0,025 pulgadas (diámetro interno) para la formación de pequeños pellets utilizables en aplicaciones cerebrales u otras aplicaciones vasculares) se adhiere a la jeringa o dispositivo inyector y la mezcla de reacción se inyecta en el tubo, donde polimeriza. Después de que el hidrogel polimerice completamente en el tubo, el tubo con el hidrogel que contiene se corta en piezas individuales de una longitud deseada (por ejemplo, segmentos de 2 pulgadas). Entonces, las piezas del hidrogel se sustraen de la luz de cada segmento del tubo y se colocan en una serie de baños de lavado para lavar el(los) porosígeno(s) y cualquier monómero residual. Estos baños de lavado pueden ser de la siguiente manera:

Baño de lavado 1	Agua destilada a 55°C durante entre 10 y 12 horas
Baño de lavado 2	Agua destilada a 55°C durante, al menos, 2 horas
Baño de lavado 3	Agua destilada a 55°C durante, al menos, 2 horas

Durante la exposición al agua en estos baños, los segmentos del hidrogel pueden hincharse. Para detener el hinchamiento de estos pellets de hidrogel, éstos se colocan en una solución anti-hinchamiento que desplaza, al menos, una parte del agua del hidrogel. Esta solución para detener el hinchamiento puede ser alcohol, una solución de alcohol/agua que contiene suficiente alcohol para controlar el hinchamiento, acetona, u otros agentes deshidratantes no acuosos adecuados. En el ejemplo particular mostrado en la figura 2, los segmentos del hidrogel previamente lavados se colocan en el baño de detención del hinchamiento de la siguiente manera:

Baño de detención del hinchamiento de agua al 70% y etanol al 30% a 55 C° durante al menos 2 horas

Después de su sustracción de la solución de detención del hinchamiento, los segmentos cilíndricos del hidrogel pueden cortarse en secciones menores (por ejemplo, secciones de 0,100 pulgadas de longitud). Estas secciones individuales pueden ensartarse en una bobina de platino y/o en un cable de platino a lo largo del eje largo de las secciones cilíndricas del hidrogel. Tras el ensartado, las secciones se secan a 55°C bajo condiciones de vacío durante al menos 2 horas. Entonces, las secciones de hidrogel se someten a un tratamiento acidificante, preferiblemente mediante la inmersión de éstas en una solución acidificante tal como ácido clorhídrico al 50%:agua al 50% a 37°C durante aproximadamente 70 horas. Entonces, se lava el exceso de solución acidificante. Esto puede lograrse mediante la colocación de las secciones del hidrogel en una serie de baños tal y como se muestra a continuación:

Baño de tratamiento acidificante 1 Alcohol isopropílico al 70% y agua al 30% durante aproximadamente 5 minutos

Baño de tratamiento acidificante 2 Alcohol isopropílico puro durante aproximadamente 15 minutos

Baño de tratamiento acidificante 3 Alcohol isopropílico puro durante aproximadamente 15 minutos

Baño de tratamiento acidificante 4 Alcohol isopropílico puro durante aproximadamente 15 minutos

Una vez se completa el tratamiento acidificante (por ejemplo, tras su sustracción del baño de tratamiento acidificante 4) los segmentos del hidrogel (es decir, los "pellets") se secan en un horno de vacío a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1-2 horas. Esto completa la preparación de los pellets. Estos pellets se expandirán sustancialmente cuando se pongan en contacto con un líquido (por ejemplo, sangre) a pH fisiológico (es decir, un pH de aproximadamente 7,4).

Los siguientes ejemplos 2-4 están dirigidos a algunas de las muchas aplicaciones biomédicas de los hidrogeles porosos que tienen tasas de expansión controladas, tal y como se describe aquí. Pese a que estos ejemplos están limitados a unas pocas aplicaciones biomédicas en las que los hidrogeles se implantan en el cuerpo de un paciente humano o veterinario, se podrá apreciar que los materiales de hidrogel de la presente invención puede utilizarse para muchas otras aplicaciones médicas y no médicas además de los ejemplos específicos expuestos a continuación.

Ejemplo 2

(Embolización de aneurismas)

Para la embolización de aneurismas, se añaden a un frasco de ámbar 1,52 g (0,021 moles) de acrilamida, 0,87 g (0,009 moles) de acrilato sódico, 0,005 g (0,00003 moles) de N,N-metilenbisacrilamida, 7,95 g de agua, y 4,5 g de cloruro sódico (tamaño de partículas < 10 micras). Se añaden los iniciadores, 53 microlitros de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina y 65 microlitros de persulfato de amonio al 20% peso/peso en agua y se aspira la solución en una jeringa de 3 cc. Entonces, la solución se inyecta en un tubo de 0,025 pulgadas (diámetro interno) y se deja polimerizar durante 2 horas. El tubo se corta en secciones de 2 pulgadas y se seca en un horno de vacío. El hidrogel seco se sustrae del tubo utilizando un mandril. El hidrogel polimerizado se lava 3 veces en agua destilada durante 10-12 horas, al menos 2 horas y al menos 2 horas, respectivamente, para sustraer el porosígeno, cualquier monómero no reaccionado y cualquier monómero no incorporado. El hidrogel se corta en secciones ("pellets") de aproximadamente 0,100 pulgadas de longitud y se ensartan en una bobina/cable de ensamblaje de platino. Entonces estos pellets se deshidratan en alcohol y se secan bajo condiciones de vacío a aproximadamente 55° C durante unas 2 horas.

Entonces, los pellets secos se colocan en ácido clorhídrico al 50%/agua al 50% y se incuban durante aproximadamente 70 horas a 37° C. Tras la incubación, se lava el exceso de la solución de ácido clorhídrico de los pellets con lavados consecutivos de a) alcohol isopropílico al 70%:agua al 30% durante aproximadamente 5 minutos, b) alcohol isopropílico al 100% durante aproximadamente 15 minutos, c) isopropilo al 100% durante aproximadamente 15 minutos y d) alcohol isopropílico al 100% durante aproximadamente 15 minutos. Entonces, los pellets del hidrogel se secan bajo condiciones de vacío a 55° C durante al menos 2 horas.

Los pellets del hidrogel secos y tratados, preparados utilizando este procedimiento, tienen diámetros adecuados para la distribución mediante un microcatéter de 0,014 pulgadas o 0,018 pulgadas (diámetro interno) que se llena con suero salino o sangre. El material puede inyectarse mediante el microcatéter con flujo (por ejemplo, mediante la mezcla de los pellets del hidrogel o las partículas con un transportador líquido y la inyección o infusión de la mezcla del transportador líquido/hidrogel a través de una cánula o catéter hasta el lugar de la implantación) con o adherido a un sistema de distribución detectable (un cable o atadura a la cual el hidrogel está adherido, tal como un cable o una atadura que puede avanzarse a través de la luz de un catéter y hasta el lugar deseado de implantación, donde el hidrogel habitualmente permanecerá adherido al cable o atadura hasta que el operante cause su desprendimiento o hasta que alguna condición ambiental en el lugar de implantación provoque la degradación, separación u otro tipo de escisión de la adhesión entre el cable/atadura y el hidrogel). Si se utiliza un sistema de distribución detectable, los pellets del hidrogel habitualmente se pueden avanzar y retraerse en el microcatéter (repetidamente si es necesario) mientras el cable o la atadura se mantenga adherida y durante, al menos, 15 minutos antes de que ocurra un hinchamiento sustancial del hidrogel. Los pellets del hidrogel se hinchan completamente (hasta diámetros de aproximadamente 0,035 pulgadas) tras aproximadamente una hora a pH fisiológico (aproximadamente 7,4)

Ejemplo 3

(Embolización de malformaciones arteriovenosas)

5 Para elaborar el material adecuado para la embolización de malformaciones arteriovenosas, se añaden a un frasco de ámbar 1,52 g (0,021 moles) de acrilamida, 0,87 g (0,009 moles) de acrilato sódico, 0,005 g (0,00003 moles) de N,N-metilenbisacrilamida, 7,95 g de agua, y 4,5 g de cloruro sódico (tamaño de partículas < 10 micras). Se añaden los iniciadores, 53 microlitros de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina y 65 microlitros de persulfato de amonio al 20% peso/peso en agua y se aspira la solución en una jeringa de 3 cc. Entonces, la solución se deja polimerizar en una
10 jeringa durante 2 horas. La jeringa se sustrae utilizando una cuchilla de afeitar y el hidrogel se seca en un horno de vacío.

El hidrogel seco se lava tres veces en agua destilada durante 10-12 horas, al menos 2 horas y, al menos 2 horas respectivamente, para sustraer el porosígeno, cualquier monómero no reaccionado y cualquier oligómero no incorporado. Entonces el hidrogel se deshidrata en etanol y se seca bajo condiciones de vacío a aproximadamente 55° C durante aproximadamente 2 horas. Luego, el hidrogel seco se macera en partículas del tamaño deseado, habitualmente entre 100 y 900 micras de diámetro. Entonces, las partículas secas se incuban en una solución de acidificación de ácido clorhídrico al 50%:agua al 50% durante aproximadamente 22 horas a aproximadamente 37° C. Tras la incubación, se lava el exceso de la solución de ácido clorhídrico de los pellets con lavados consecutivos de
15 a) alcohol isopropílico al 70%:agua al 30% durante aproximadamente 5 minutos, b) alcohol isopropílico al 100% durante aproximadamente 15 minutos, c) isopropilo al 100% durante aproximadamente 15 minutos y d) alcohol isopropílico al 100% durante aproximadamente 15 minutos. Entonces, las partículas del hidrogel tratadas se secan bajo condiciones de vacío a 55° C durante aproximadamente 2 horas. Las partículas del hidrogel secas y tratadas, preparadas utilizando este procedimiento, tienen diámetros adecuados para la embolización de malformaciones arteriovenosas, y pueden inyectarse a través de un microcatéter estándar, con flujo. Estas partículas del hidrogel se
20 hinchan completamente tras aproximadamente 15 minutos a pH fisiológico, de aproximadamente 7,4.

Ejemplo 4

(Oclusión de vasos sanguíneos u otras estructuras anatómicas lumbinales)

Para elaborar tapones de oclusión de vasos, se añaden a un frasco de ámbar 1,52 g (0,021 moles) de acrilamida, 0,87 g (0,009 moles) de acrilato sódico, 0,005 g (0,00003 moles) de N,N-metilenbisacrilamida, 7,95 g de agua, y 4,5 g de cloruro sódico (tamaño de partículas < 10 micras). Se añaden los iniciadores, 53 microlitros de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina y 65 microlitros de persulfato de amonio al 20% peso/peso en agua y se aspira la solución en una jeringa de 3 cc. Entonces, la solución se inyecta en tubos de distintos tamaños y se deja polimerizar durante 2 horas. Se requieren tubos de varios tamaños para elaborar tapones de oclusión de vasos de diferentes tamaños. Por ejemplo, la polimerización en tubos de diámetro interno de 0,025 pulgadas resulta en tapones vasculares con un diámetro de aproximadamente 0,035 pulgadas. La polimerización en tubos de diámetro interno de 0,019 pulgadas
35 resulta en tapones vasculares con un diámetro de aproximadamente 0,026 pulgadas. El tubo se corta en secciones de 2 pulgadas y se seca en un horno de vacío. El hidrogel seco se sustrae del tubo utilizando un mandril. El hidrogel polimerizado se lava tres veces en agua destilada durante aproximadamente 10-12 horas, aproximadamente 2 horas y, aproximadamente 2 horas, respectivamente, para sustraer el porosígeno, cualquier monómero no reaccionado y cualquier oligómero no incorporado. Entonces el hidrogel se corta en secciones o pellets de aproximadamente 0,500 pulgadas de longitud y se ensartan en una bobina/cable de ensamblaje de platino. Entonces estos pellets del hidrogel ensartados se deshidratan en etanol y se secan bajo condiciones de vacío a aproximadamente 55° C durante unas 2 horas. Posteriormente, los pellets secos y unidos se colocan en una solución de acidificación de ácido clorhídrico al 50%/agua al 50% durante aproximadamente 22 horas y se incuban a aproximadamente 37° C. Tras la incubación, se lava el exceso de la solución de ácido clorhídrico de los pellets con lavados consecutivos de
40 a) alcohol isopropílico al 70%:agua al 30% durante aproximadamente 5 minutos, b) alcohol isopropílico al 100% durante aproximadamente 15 minutos, c) isopropilo al 100% durante aproximadamente 15 minutos y d) alcohol isopropílico al 100% durante aproximadamente 5 minutos. Después de la finalización de estos baños de alcohol, los pellets del hidrogel tratadas se secan bajo condiciones de vacío a 55° C durante aproximadamente 2 horas.

Los pellets del hidrogel secos y tratados, preparados utilizando este procedimiento, tienen un diámetro adecuado para la distribución mediante un microcatéter de 0,014 pulgadas o 0,018 pulgadas (diámetro interno) que se llena con suero salino o sangre. El material puede inyectarse mediante el microcatéter con flujo o distribuirse a través del microcatéter adherido a un sistema de distribución detectable. Si se utiliza un sistema de distribución detectable, el material del hidrogel se puede reposicionar hacia adentro y hacia afuera del microcatéter durante unos 5 minutos antes de que ocurra un hinchamiento significativo. El material se hincha completamente en unos 15 minutos.

Se podrá apreciar que en cualquier realización de la invención, el hidrogel puede incluir o incorporar adicionalmente un medicamento (por ejemplo, un fármaco, terapia biológica, un medicamento génico, una preparación de terapia génica, una agente diagnóstico, un material de contraste para el diagnóstico por imagen, un factor de crecimiento, otros factores biológicos, péptidos u otros bioactivos, sustancias terapéuticas o diagnósticas) para causar un efecto
65

medicamentoso deseado (terapéutico, diagnóstico, farmacológico u otro efecto fisiológico) en o cerca del lugar de implantación. Algunos ejemplos de algunos tipos de medicamentos que pueden incorporarse en los hidrogeles de esta invención se describen en las patentes de Estados Unidos N° 5.891.192 (Murayama, et al.), 5.958.428 (Bhatnagar) y 6.187.024 (Block et al.) y en la patente de PCT International Publication 01/03607 (Slaikeu et al.), la totalidad de cada unos de tales documentos se incorpora aquí expresamente mediante referencia.

La invención se ha descrito aquí con meras referencias a ciertos ejemplos y realizaciones. No se ha hecho un esfuerzo por describir exhaustivamente todos los ejemplos y realizaciones posibles de la invención. Por tanto, los expertos en la materia apreciarán que se pueden hacer varias adiciones, deleciones, modificaciones y otros cambios en los ejemplos y realizaciones descritas con anterioridad, sin salirse del espíritu y ámbito intencionado de la invención, tal y como se enumera en las siguientes reivindicaciones. Se pretende que todas esas adiciones, deleciones, modificaciones y otros cambios se incluyan en el ámbito de las siguientes reivindicaciones.

Las siguientes cláusulas numeradas proporcionan una descripción adicional de las realizaciones y opciones, así como también indican ámbitos potenciales de protección dentro de la contemplación del solicitante.

1. Un método para el tratamiento de una enfermedad, una deformación o trastorno en un paciente humano o veterinario mediante la implantación de un polímero de hidrogel en un lugar de implantación en el cuerpo del paciente, y dicho método incluye los pasos de:

(A) proporcionar una cantidad de un polímero de hidrogel poroso y sensible a los cambios del ambiente que i) ocupa un primer volumen antes de la implantación en el lugar de implantación y ii) que se expande hasta un segundo volumen, mayor que dicho primer volumen, en respuesta a una condición ambiental que está presente en el lugar de implantación; y

(B) introducir el polímero de hidrogel poroso y sensible a los cambios del ambiente en el sitio de implantación, de modo que se expone a la condición ambiental presente en el lugar de implantación y, en respuesta a dicha condición ambiental, se expande hacia el segundo volumen.

2. Un método de acuerdo a la cláusula 1 donde la condición ambiental a la que el polímero de hidrogel poroso es sensible es el pH.

3. Un método de acuerdo a la cláusula 1 donde el hidrogel no es poroso.

4. Un método de acuerdo a la cláusula 1 donde el hidrogel se elabora radioopaco mediante la incorporación de partículas radioopacas.

5. Un método de acuerdo a la cláusula 1 donde el hidrogel se elabora radioopaco mediante la incorporación de monómeros radioopacos.

6. Un método de acuerdo a la cláusula 2 donde el hidrogel se expande hasta un segundo volumen cuando el pH de su ambiente es un pH fisiológico de 7,4.

7. Un método de acuerdo a la cláusula 1 donde el hidrogel está en forma de pellets cuando se distribuye en el lugar de implantación.

8. Un método de acuerdo a la cláusula 1 donde el hidrogel está en forma de filamentos alargados o tubos cuando se distribuye en el lugar de implantación.

9. Un método de acuerdo a la cláusula 1 donde el hidrogel está en forma de partículas cuando se distribuye en el lugar de implantación.

10. Un método de acuerdo a la cláusula 1 donde el hidrogel se distribuye en el lugar de implantación a través de un catéter.

11. Un método de acuerdo a la cláusula 10 donde el catéter es un microcatéter.

12. Un método de acuerdo a la cláusula 11 donde el microcatéter tiene un diámetro luminal de 0,005-0,050 pulgadas, a través del cual se distribuye el hidrogel.

13. Un método de acuerdo a la cláusula 10 donde el hidrogel se mezcla con un transportador líquido y la mezcla del transportador/hidrogel se inyecta a través de la luz del catéter.

14. Un método de acuerdo a la cláusula 10 donde el hidrogel se adhiere inicialmente a un miembro de distribución detectable, se avanza el miembro de distribución con el hidrogel adherido transluminalmente hasta el lugar de

implantación y, después, el hidrogel se separa del miembro de distribución, de manera que el hidrogel se mantiene implantado en el lugar de implantación tras la sustracción del miembro de distribución.

- 5 15. Un método de acuerdo a la cláusula 2 donde el hidrogel se expande más rápidamente a medida que aumenta el pH de su ambiente.
16. Un método para la preparación de un polímero de hidrogel sensible a los cambios del ambiente, y dicho método incluye los pasos de:
- 10 (A) formar una mezcla de reacción que contiene, al menos, i) un monómero y/o prepolímero sensible a los cambios del ambiente, ii) un entrecruzador, y iii) un iniciador;
- (B) dejar que el monómero y/o el prepolímero se entrecruce mediante el entrecruzador para forma un hidrogel que se expandirá cuando se sumerja en un líquido acuoso; y
- 15 (C) tratar el hidrogel para proporcionarlo sensible a los cambios en el ambiente, de forma que el ambiente en el que reside el hidrogel afecta a la tasa en la que se expande el hidrogel.
- 20 17. Un método de acuerdo a la cláusula 16 donde los materiales combinados para formar el hidrogel incluyen un monómero etilénicamente insaturado que tiene un grupo funcional ionizable.
18. Un método de acuerdo a la cláusula 17 donde el grupo funcional ionizable es un grupo amina.
- 25 19. Un método de acuerdo a la cláusula 17 donde el grupo funcional ionizable es un grupo de ácido carboxílico.
20. Un método de acuerdo a la cláusula 19 donde el monómero se selecciona a partir de un grupo que incluye ácido acrílico, derivados del ácido acrílico, ácido metacrílico, derivados del ácido metacrílico y combinaciones posibles de los mismos.
- 30 21. Un método de acuerdo a la cláusula 16 donde el entrecruzador incluye un entrecruzador etilénicamente insaturado.
22. Un método de acuerdo a la cláusula 21 donde el entrecruzador incluye N, N'-metilénbisacrilamida.
- 35 23. Un método de acuerdo a la cláusula 16 donde el entrecruzador es biodegradable, provocando que el hidrogel resultante sea biodegradable.
24. Un método de acuerdo a la cláusula 16 donde la mezcla de reacción preparada en el paso A además incluye un porosígeno, de manera que el hidrogel formado en el paso B tiene partículas de porosígeno dispersas en él, y donde el método además incluye el paso de:
- 40 sustraer el porosígeno del hidrogel para crear poros en el hidrogel.
25. Un método de acuerdo a la cláusula 24 donde la mezcla de reacción se prepara en un disolvente y donde el porosígeno no es soluble en el disolvente pero es soluble en una solución de lavado, y dicha solución de lavado se utiliza para sustraer el porosígeno del hidrogel.
- 50 26. Un método de acuerdo a la cláusula 24 donde el porosígeno se selecciona a partir del grupo que incluye: cloruro sódico, cloruro potásico, hielo, sacarosa, bicarbonato sódico y combinaciones posibles de los mismos.
27. Un método de acuerdo a la cláusula 16 donde el iniciador es un iniciador de tipo reducción/oxidación.
28. Un método de acuerdo a la cláusula 26 donde el iniciador de tipo reducción/oxidación incluye N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina.
- 55 29. Un método de acuerdo a la cláusula 16 donde el paso A incluye: la combinación de acrilamida, acrilato sódico, N, N'-metilénbisacrilamida, cloruro sódico y, al menos, un iniciador seleccionado a partir del grupo de: N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina; persulfato de amonio; y
- 60 combinaciones de los mismos.
30. Un método de acuerdo a la cláusula 29 donde el hidrogel es sensible al pH de manera que se expande desde su primer volumen hasta su segundo volumen a medida que aumenta el pH de su ambiente, donde el paso C incluye el tratamiento del hidrogel con una solución que tiene un pH menor que el del ambiente en el que se implantará el hidrogel.
- 65

31. Un método de acuerdo a la cláusula 16 donde el paso C incluye grupos químicos protonadores presentes en el hidrogel y donde la desprotonación subsiguiente de dichos grupos químicos causará la expansión volumétrica del hidrogel.
- 5 32. Un método de acuerdo a la cláusula 16 donde el paso C incluye la puesta en contacto del hidrogel con una solución ácida que causa la protonación de los grupos químicos.
33. Un método de acuerdo a la cláusula 16 donde el monómero y/o prepolímero utilizado en el paso A es radioopaco, lo que resulta en la preparación de un hidrogel radioopaco.
- 10 34. Un método de acuerdo a la cláusula 16 donde la mezcla de reacción preparada en el paso A además incluye un material radioopaco, lo que resulta en la preparación de un hidrogel radioopaco.
- 15 35. Un método de acuerdo a la cláusula 34 donde el material radioopaco se selecciona de un grupo que incluye:
tántalo,
oro,
20 platino, y
las posibles combinaciones de los mismos.
- 25 37. Un hidrogel preparado mediante el método de la cláusula 16 o cualquier cláusula dependiente directa o indirectamente de ésta.

REIVINDICACIONES

1. Un hidrogel que responde a los cambios en el ambiente que incluye:
 - 5 un polímero acrílico tratado con ácido que incluye monómeros o prepolímeros que responden a los cambios del ambiente y que tienen grupos funcionales de ácido carboxílico protonados, un entrecruzador multifuncional y un tamaño del poro menor a aproximadamente 25 μm , donde dicho hidrogel que responde a los cambios del ambiente está seco y donde el hidrogel que responde a los cambios del ambiente tiene una tasa de expansión controlada a pH fisiológico.
 - 10 2. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 1, donde el polímero acrílico tratado con ácido además incluye monómeros de acrilamida.
 - 15 3. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 1, donde el entrecruzador multifuncional es biodegradable.
 4. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 1, donde el hidrogel que responde a los cambios ambientales es biodegradable.
 - 20 5. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 1, donde el entrecruzador multifuncional es N,N'-metilenbisacrilamida.
 6. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 1, donde el tamaño del poro es menor a 10 μm .
 - 25 7. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 1, donde el hidrogel que responde a los cambios ambientales no es poroso.
 8. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 1, donde los monómeros protonados que responden a los cambios ambientales se seleccionan a partir del grupo que incluye ácido acrílico, derivados del ácido acrílico, ácido metacrílico, derivados del ácido metacrílico y combinaciones posibles de los mismos.
 9. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 1, que además incluye monómeros radioopacos.
 - 35 10. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 1, donde el hidrogel que responde a los cambios ambientales tiene una forma seleccionada entre pellets, filamentos alargados o partículas.
 - 40 11. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 10, donde el hidrogel que responde a los cambios ambientales se distribuye en un ambiente fisiológico mediante un catéter.
 12. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 11, donde el catéter tiene una luz con un diámetro de entre 0,005 pulgadas y 0,050 pulgadas.
 - 45 13. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 1, donde el hidrogel que responde a los cambios ambientales se somete a un baño ácido para formar monómeros o prepolímeros que responden a los cambios ambientales y que tienen grupos funcionales de ácido carboxílico protonados.
 - 50 14. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 1, donde el hidrogel se expande a medida que aumenta el pH de su ambiente.
 15. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 1, donde la tasa controlada de expansión a pH fisiológico dura hasta 15 minutos.
 - 55 16. El hidrogel que responde a los cambios ambientales de la reivindicación 1, donde el polímero acrílico tratado con ácido incluye un producto de reacción de una mezcla que incluye los monómeros o prepolímeros que responden a los cambios ambientales y que tienen grupos funcionales de ácido carboxílico protonados, y el entrecruzador multifuncional.

FIGURA 1

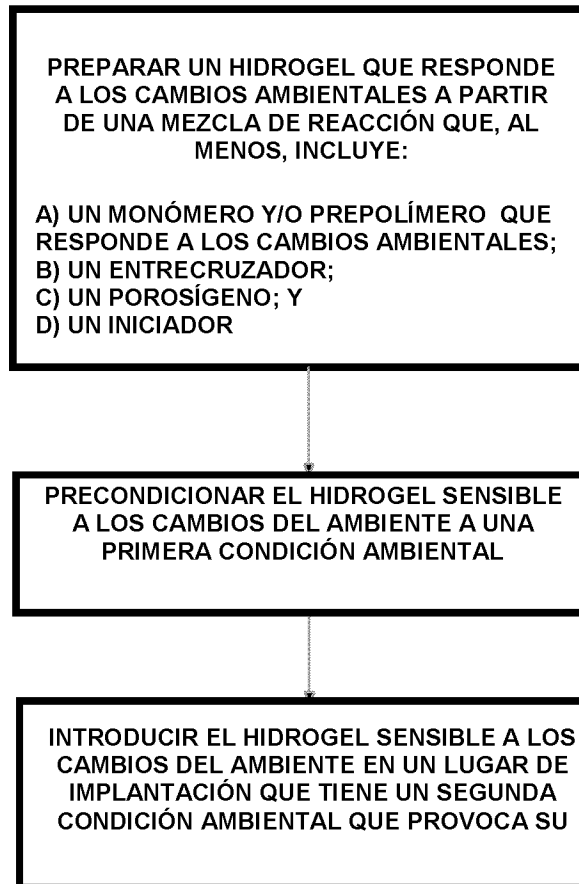


FIGURA 2

