

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 014**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2002 E 10188595 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2363104**

54 Título: **Hidrogeles que se someten a expansión volumétrica en respuesta a cambios en su entorno y métodos para su fabricación y uso**

30 Prioridad:

13.03.2001 US 804935

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

17.06.2013

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 2 408 014 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 se someten a expansión volumétrica en respuesta a cambios en su entorno y métodos para su fabricación y uso

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a ciertas composiciones de hidrogeles, los métodos de fabricación de tales composiciones de hidrogel y los métodos de uso de tales composiciones de hidrogel. Más particularmente, la presente invención se refiere a hidrogeles que presentan tasas controladas de expansión en respuesta a los cambios en su ambiente, los métodos por los cuales dichos hidrogeles pueden prepararse y los métodos de uso de tales hidrogeles en aplicaciones biomédicas (por ejemplo, el tratamiento de aneurismas, fístulas, malformaciones arterio-venosas, y para la embolización u oclusión de los vasos sanguíneos u otras estructuras anatómicas lumenales).

15

Antecedentes de la invención

En general, el término "hidrogel" se refiere en general a un material polimérico que es capaz de hincharse en agua. El hinchamiento de un hidrogel en agua resulta de la difusión de agua a través del polímero vítreo que causa el desenmarañamiento de las cadenas de polímero y la posterior hinchamiento de la red de polímero. Normalmente, los hidrogeles de la técnica anterior se han preparado mediante el entrecruzamiento de monómeros y / o polímeros mediante radiación, calor, oxidación-reducción, o ataque nucleofílico. Ejemplos del entrecruzamiento de monómeros etilénicamente insaturados incluyen la preparación de lentes de contacto a partir de metacrilato de 2-hidroxietilo y la preparación de artículos absorbentes a partir de ácido acrílico. Ejemplos de entrecruzamiento de polímeros incluyen apósitos para heridas que utilizan mediante el entrecruzamiento de soluciones acuosas de polímeros hidrófilos utilizando radiaciones ionizantes y selladores quirúrgicos mediante el entrecruzamiento de soluciones acuosas de polímeros hidrófilos modificados con porciones etilénicamente insaturados.

20

Aproximadamente en 1968, Krauch y Sanner describieron un método de polimerización de monómeros en torno a una matriz cristalina y posteriormente la eliminación de la matriz cristalina para producir una red de polímero poroso interconectado. Desde ese momento, los hidrogeles porosos se han preparado utilizando sal, sacarosa, y los cristales de hielo como el porosígeno. Estos hidrogeles porosos de la técnica anterior se han utilizado como membranas para cromatografía de afinidad y como sustratos de ingeniería tisular en el que los tejidos están destinados a crecer dentro de la red de hidrogel poroso. Ejemplos de estos hidrogeles porosos se encuentran en las patentes estadounidenses núms EE.UU. 6.005.161 (Brekke, et al.) titulada Método y dispositivo para la reconstrucción del cartílago articular, 5.863.551 (Woerly) titulada Hidrogel de polímero implantable para uso terapéutico y 5.750.585 (Park y col.) titulada Espumas de hidrogel superabsorbentes.

30

La técnica anterior también ha incluido ciertos hidrogeles que se someten a un cambio de volumen en respuesta a los estímulos externos, tales como cambios en la composición del disolvente, pH, campo eléctrico, fuerza iónica, y temperatura. La respuesta del hidrogel a los diversos estímulos es debido a la selección adecuada de las unidades monoméricas. Por ejemplo, si se desea sensibilidad a la temperatura, se utiliza frecuentemente acrilamida de N-isopropilo. Si se desea sensibilidad al pH, se utiliza con frecuencia un monómero con un grupo amina o un ácido carboxílico. Los hidrogeles que responden a estímulos se han utilizado principalmente como vehículos de liberación controlada de fármacos. Ejemplos de estos hidrogeles que responden a estímulos se encuentran en la Patente de Estados Unidos N° 6.103.865 (Bae, et al.) titulada polímero sensible al pH que contiene sulfonamida y su método de síntesis, 5.226.902 (Bae et al.) titulada dispositivo de liberación de fármacos pulsátil que utiliza hidrogel sensible a estímulos y 5.415.864 (Kopeck, et al.) titulada formas de dosificación oral de fármacos dirigida del colon basadas en hidrogeles entrecruzados que contienen enlaces Azoy y que presentan hinchamiento dependiente de pH.

40

A pesar de estos avances en las capacidades del material de hidrogel, no se ha desarrollado un material de hidrogel que permite el crecimiento interno celular y que posee una tasa de expansión controlada optimizada para la liberación a través de un microcatéter o catéter sin la necesidad de un disolvente no acuoso o un revestimiento. En consecuencia, sigue habiendo una necesidad en la técnica para el desarrollo de dicho hidrogel utilizable en diversas aplicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a, aplicaciones de implantes médicos en los que el hidrogel se utiliza como o junto con aneurismas, fístulas, malformaciones arterio-venosas, y oclusiones de los vasos.

50

Resumen de la invención

La presente invención proporciona hidrogeles que se someten a expansión volumétrica controlada en respuesta a cambios en su entorno, tales como cambios en el pH o la temperatura (es decir, son "estímulo-expandibles"). En una forma de realización, los hidrogeles son suficientemente porosos para permitir el crecimiento celular interno. Los hidrogeles de la invención se preparan formando una mezcla de reacción líquida que contiene a) al menos una porción de monómero (s) y / o polímero (s) que es sensible a los cambios ambientales (p.ej., cambios en el pH o la temperatura), b) un agente de entrelazado y c) un iniciador de la polimerización. Si se desea, se puede incorporar un porosígeno, (por ejemplo, cloruro de sodio, cristales de hielo, y sacarosa) en la mezcla de reacción líquida. La

60

65

porosidad se forma por la eliminación posterior de la porosígeno del hidrogel sólido resultante (por ejemplo, mediante lavado repetido). Normalmente, también se puede utilizar un disolvente para disolver monómero(s) y / o polímero(s) sólido(s). Sin embargo, en los casos en que se utilizan solamente monómeros líquidos, puede que no haya necesidad de inclusión de un disolvente. En general, la tasa de expansión controlada de la presente invención se imparte a través de la incorporación de monómeros etilénicamente insaturados con grupos funcionales ionizables, (por ejemplo, aminas, ácidos carboxílicos). Por ejemplo, si el ácido acrílico se incorpora en la red entrecruzada, el hidrogel se incuba en una solución de pH bajo para protonar los ácidos carboxílicos. Después de eliminar con lavados el exceso de solución de pH bajo y el hidrogel se haya secado, el hidrogel se puede introducir a través de un microcatéter lleno de solución salina a pH fisiológico o sangre. El hidrogel no se puede expandir hasta que los grupos ácido carboxílico se desprotonan. A la inversa, si un monómero que contiene una amina se incorpora en la red entrecruzada, el hidrogel se incuba en una solución de pH alto para desprotonar las aminas. Después de de eliminar con lavados el exceso de solución a pH alto y el hidrogel se haya secado, el hidrogel se puede introducir a través de un microcatéter lleno de solución salina a pH fisiológico o sangre. El hidrogel no se puede expandir hasta protonar los grupos amina.

Opcionalmente, un material de hidrogel expandible mediante estímulo de la presente invención puede volverse radiopaco para la visualización de imágenes radiográficas. La incorporación de partículas radiopacas (por ejemplo, tantalio, oro, platino, etc.) en la mezcla de reacción líquida podría volver radiopaco a todo el hidrogel. Alternativamente, un monómero radiopaco se puede incorporar en la mezcla de reacción líquida para volver radiopaco a todo el hidrogel.

De acuerdo con esta invención, se proporcionan métodos para el tratamiento de diversas enfermedades, condiciones, malformaciones, o trastornos de los pacientes humanos o veterinarios mediante la implantación (por ejemplo, inyección, infusión, implantación quirúrgica o de otra manera, introducción a través de una cánula, catéter, microcatéter, aguja u otro dispositivo de introducción o de otro modo la colocación de) un material de hidrogel expandible por estímulo de la presente invención que ocupa un primer volumen en un lugar de implantación dentro del cuerpo mediante el cual las condiciones (por ejemplo, pH, temperatura) en el sitio de implantación hacen que el hidrogel se expanda a un segundo volumen mayor que el primer volumen. Específicamente, los hidrogeles de la presente invención pueden implantarse por vía subcutánea, en una herida, un tumor o en los vasos sanguíneos que suministran sangre al tumor, en un órgano, en un vaso sanguíneo aberrante o estructura vascular, en un espacio situado entre dos o más tejidos o estructuras anatómicas o dentro de un bolsillo o un espacio creado quirúrgicamente. De esta manera, los hidrogeles que tienen tasas controlables de expansión de la presente invención son utilizables para el tratamiento de aneurismas, fistulas, malformaciones arterio-venosas, oclusiones de los vasos, y otras aplicaciones médicas.

Otros aspectos de esta invención serán evidentes a los expertos en la materia tras la lectura de la descripción detallada de los ejemplos de las formas de realización descritas a continuación.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama de flujo que muestra el método general por el cual se preparan hidrogeles expandibles de la presente invención que responden al ambiente.

La Figura 2 es un diagrama de flujo que muestra un método específico por el cual pueden prepararse escamas de hidrogeles expandibles de la presente invención sensibles al pH.

Descripción detallada de la invención

La siguiente descripción detallada y los ejemplos se proporcionan para el propósito limitado de ilustrar formas de realización ejemplares de la invención y no con el propósito de describir exhaustivamente todas las posibles formas de realización de la invención.

A. Método preferido para preparar hidrogeles expandibles sensibles al pH a partir de soluciones de monómero

La siguiente es una descripción de un método para la preparación de hidrogeles expandibles sensibles al pH de acuerdo con la presente invención.

Selección y adición de los monómeros

En esta forma de realización, la solución de monómero se compone de monómeros etilénicamente insaturados, agentes entrelazantes etilénicamente insaturados, porosígeno, y disolvente. Al menos una porción, preferiblemente del 10% al 50% de los monómeros, más preferiblemente del 10% al 30% de los monómeros, de los monómeros seleccionados debe ser sensible al pH. El monómero sensible al pH preferido es el ácido acrílico. El ácido metacrílico y los derivados de ambos ácidos también proporcionan sensibilidad al pH. Puesto que las propiedades mecánicas de los hidrogeles preparados exclusivamente con estos ácidos son pobres, debe seleccionarse un monómero para proporcionar propiedades mecánicas adicionales. Un monómero preferido para proporcionar las

propiedades mecánicas es la acrilamida, que se puede usar en combinación con uno o más de los monómeros sensibles al pH anteriormente mencionados para impartir resistencia adicional a la compresión u otras propiedades mecánicas. Las concentraciones preferidas de los monómeros en el disolvente van desde un 20% p / p a un 30% p / p.

5

Selección y adición de agentes entrelazantes:

El agente entrelazante puede ser cualquier compuesto etilénicamente insaturado multifuncional. N, N'-metilenbisacrilamida es el agente entrelazante preferido. Si se desea la biodegradación del material de hidrogel, debe seleccionarse un agente entrelazante biodegradable. Las concentraciones preferidas del agente entrelazante en el disolvente son inferiores al 1% p / p, más preferiblemente inferiores al 0,1% p / p.

10

Selección y adición de porosígeno (s):

La porosidad del material de hidrogel se debe a una suspensión sobresaturada de un porosígeno en la solución de monómero. Un porosígeno que no es soluble en la solución de monómero, pero es soluble en la solución de lavado también se puede utilizar. El cloruro de sodio es el porosígeno preferido, pero también se pueden utilizar el cloruro de potasio, hielo, sacarosa, y bicarbonato de sodio. Es preferible controlar el tamaño de partícula del porosígeno a menos de 25 micras, más preferiblemente menos de 10 micras. Las partículas de tamaño pequeño ayudan a la suspensión del porosígeno en el disolvente. Las concentraciones preferidas de porosígeno van desde el 5% p / p al 50% p / p, más preferiblemente del 10% p / p al 20% p / p, en la solución de monómero. Alternativamente, el porosígeno puede omitirse y puede fabricarse un hidrogel no poroso.

15

20

25

Selección y adición de disolvente (si es necesario):

El disolvente, si es necesario, se selecciona en base a las solubilidades de los monómeros, entrelazantes, y porosígeno. Si se utiliza un monómero líquido (por ejemplo, metacrilato de 2-hidroxietilo), no es necesario un disolvente. Un disolvente preferido es agua, sin embargo también se puede utilizar alcohol etílico. Las concentraciones preferidas de disolvente van desde el 20% p / p hasta el 80% p / p, más preferiblemente del 50% p / p al 80% p / p.

30

35

La densidad de entrecruzamiento afecta sustancialmente a las propiedades mecánicas de estos materiales de hidrogel. La densidad de entrecruzamiento (y por lo tanto las propiedades mecánicas) pueden manipularse mejor a través de cambios en la concentración de monómero, concentración de agente entrelazante, y la concentración de disolvente.

Selección y adición de iniciador(es) para provocar el entrecruzamiento de la solución de monómero

El entrecruzamiento del monómero se puede lograr a través de la reducción-oxidación, radiación, y el calor. El entrecruzamiento por radiación de la solución de monómero se puede lograr con luz ultravioleta y luz visible con iniciadores adecuados o radiación ionizante sin iniciadores (por ejemplo, haz de electrones o rayos gamma). Un tipo preferido de iniciador de entrecruzamiento es uno que actúa a través de la reducción-oxidación. Ejemplos específicos de tales iniciadores redox que se pueden utilizar en esta realización de la invención son persulfato de amonio y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina.

45

Lavado para eliminar porosígeno (s) y cualquier exceso de monómero:

Después de completar la polimerización, el hidrogel se lavó con agua, alcohol o cualquier otra solución de lavado adecuada para eliminar el porosígeno, cualquier monómero residual sin reaccionar y cualquier oligómero no incorporado. Preferiblemente, esto se logra mediante el lavado inicial del hidrogel en agua destilada.

50

Tratamiento del hidrogel para controlar la tasa de expansión del hidrogel

Como se discutió anteriormente, se consigue el control de la tasa de expansión del hidrogel a través de la protonación / desprotonación de los grupos funcionales ionizables presentes en la red de hidrogel. Una vez que el hidrogel se ha preparado y el exceso de monómero y porosígeno han sido lavados, se pueden realizar las medidas para controlar la tasa de expansión.

55

En realizaciones en las que los monómeros sensibles al pH con grupos de ácido carboxílico se han incorporado a la red hidrogel, el hidrogel se incubó en una solución de pH bajo. Los protones libres en la solución protonan los grupos ácido carboxílico en la red de hidrogel. La duración y la temperatura de la incubación y el pH de la solución influyen sobre la cantidad de control sobre la tasa de expansión. En general, 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. Se ha determinado por el solicitante que el contenido de agua de la solución de 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 presume que un mayor número de grupos ácido carboxílico están disponibles para la

60

65

protonación. Se requiere una optimización de contenido en agua y el pH para controlar al máximo la tasa de expansión. Después de finalizar la incubación, el exceso de solución de tratamiento se elimina mediante lavado y el material de hidrogel se seca. Hemos observado que el hidrogel tratado con la solución de pH bajo se seca reduciéndose en comparación con el hidrogel no tratado. Este es un efecto deseado ya que se desea la liberación de estos materiales de hidrogel a través de un microcatéter.

Si se incorporan en la red de hidrogel monómeros sensibles al pH con grupos amina, el hidrogel se incuba en una solución de pH alto. La desprotonación se produce en los grupos amina de la red de hidrogel a pH alto. La duración y la temperatura de la incubación, y el pH de la solución, influye en la cantidad de control sobre la tasa de expansión. En general, la duración de la incubación, la temperatura, y el pH de la solución de la incubación son directamente proporcionales a la cantidad de control de la expansión. Después de finalizar la incubación, el exceso de solución de tratamiento se elimina mediante lavado y el material de hidrogel se seca.

Ejemplos 1

(Método para la preparación de escamas de hidrogel expandible que responde al pH)

Los materiales hidrogel de esta invención pueden producirse y utilizarse en diversas formas y configuraciones, como láminas, tacos, bolas, escamas, filamentos, etc. La Figura 2 muestra un ejemplo específico de un procedimiento actualmente preferible que puede utilizarse para obtener un hidrogel expandible que responde al pH de esta invención en forma de escamas sólidas. En esta procedimiento, la mezcla de reacción inicial que contiene el/los monómero(s) etilénicamente insaturado(s), agente(s) de entrelazado etilénicamente insaturado(s), porosígeno(s) y cualquier solvente se mezcla en un recipiente adecuado. El/los iniciador(es) se añade/n entonces a la mezcla y la mezcla de reacción, mientras sigue en forma líquida, se mezcla de nuevo y se introduce en una jeringa u otro dispositivo inyector adecuado. Un tubo (por ejemplo, un tubo de polietileno con un diámetro interno de 0,015-0,100 pulgadas y preferiblemente 0.025 pulgadas (id) de longitud para la formación de pequeñas escamas que pueden utilizarse en aplicaciones cerebrales u vasculares) se une a la jeringa o dispositivo inyector y la mezcla de reacción se inyecta en el tubo en el que polimeriza. Tras la completa polimerización del hidrogel en el tubo, se corta el tubo con el hidrogel que contiene en piezas individuales de la longitud deseada (por ejemplo, segmentos de 2 pulgadas). Las piezas de hidrogel se eliminan entonces desde el lumen de cada segmento del tubo y se sitúan en un serie de baños de enjuague para eliminar el/los porosígeno(s) y cualquier monómero residual. Estos baños de enjuague pueden ser como sigue:

Baño de enjuague 1.....	agua destilada a 55°C durante 10 o 12 horas
Baño de enjuague 2.....	agua destilada a 55°C durante al menos 2 horas
Baño de enjuague 3.....	agua destilada a 55°C durante al menos 2 horas

Durante la exposición al agua de estos baños, los segmentos de hidrogel pueden hincharse. Para detener el hinchado de estas escamas de hidrogel, se sitúan en una solución de detención del hinchado que desplaza al menos parte del agua del hidrogel. Esta solución de detención del hinchado puede ser alcohol, una solución de alcohol/ agua que contiene suficiente alcohol para controlar el hinchado, acetona u otros agentes deshidrantes no acuosos adecuados. En el ejemplo particular que se muestra en la Figura 2, los segmentos de hidrogel previamente enjuagados se sitúan en un baño de detención del hinchado como sigue:

baño de detención del hinchado.....	agua 70% y etanol 30% a 55° C durante al menos 2 horas
-------------------------------------	--

Tras la eliminación de la solución de detención del hinchado, los segmentos de hidrogel cilíndricos pueden cortarse en secciones más pequeñas (por ejemplo, secciones de 0,100 pulgadas de longitud). Estas secciones individuales entonces pueden ensartarse en una bobina de platino y/o cable de platino a lo largo del eje mayor de las secciones cilíndricas de hidrogel. Tras ensartarlas, las secciones se secan a 55°C bajo vacío durante al menos 2 horas. Las secciones de hidrogel se someten entonces a un tratamiento acidificante, preferiblemente mediante su inmersión en una solución acidificante como el ácido clorhídrico 50%: agua 50% a 37°C durante aproximadamente 70 horas. El exceso de solución acidificante se elimina entonces con un lavado. Esto puede conseguirse situando las secciones de hidrogel en una serie de lavados como sigue:

Baño de tratamiento acidificante 1...	Alcohol isopropílico 70% y agua 30% durante alrededor de 5 minutos
Baño de tratamiento acidificante 2...	Alcohol isopropílico puro durante alrededor de 15 minutos
Baño de tratamiento acidificante 3...	Alcohol isopropílico puro durante alrededor de 15 minutos
Baño de tratamiento acidificante 4...	Alcohol isopropílico puro durante alrededor de 15 minutos

Tras completarse el tratamiento acidificante (por ejemplo, tras eliminar el baño de tratamiento acidificante 4) los segmentos de hidrogel (es decir, "escamas") se secan en un horno de vacío a aproximadamente 60°C durante alrededor de 1 a 2 horas. Esto completa la preparación de las escamas. Estas escamas se expandirán sustancialmente cuando entren 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 alguna de las muchas aplicaciones biomédicas de los porosos hidrogeles con tasas controladas de expansión, como se describen aquí. Aunque estos ejemplos se limitan a algunas aplicaciones biomédicas en las que los hidrogeles se implantan en el cuerpo de un paciente humano o veterinario, se apreciará que los materiales de hidrogel de la presente invención pueden utilizarse para muchas otras aplicaciones médicas y no médicas además de los ejemplos específicos que se describen a continuación.

Ejemplo 2

(Embolización de aneurismas)

Para la embolización de aneurismas, se añaden 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 partícula < 10 micras) a una jarra ámbar. Se añaden los iniciadores, 53 microlitros de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina y 65 microlitros de persulfato de amonio al 20% p/p en agua, y la solución se aspira con una jeringa de 3 cc. La solución se inyecta entonces en una tubuladura ID de 0.025" 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 elimina 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 eliminar el porosígeno, cualquier monómero que no ha reaccionado y cualquier monómero que no se ha incorporado. El hidrogel se corta en secciones ("escamas") de aproximadamente 0,100 pulgadas de longitud y se ensarta en una ensamblaje de bobina/ cable de platino. Estas escamas se deshidratan entonces con un alcohol y se secan bajo vacío a aproximadamente 55°C durante alrededor de 2 horas.

Las escamas secas se sitúan entonces en ácido clorhídrico 50%/ agua 50% y se incuban durante alrededor de 70 horas a 37°C. Tras la incubación, el exceso de solución de ácido clorhídrico se elimina enjuagando las escamas con enjuagues consecutivos de a) alcohol isopropílico 70%: agua 30% durante alrededor de 5 minutos, b) alcohol isopropílico al 100% durante alrededor de 15 minutos, c) isopropilo al 100% durante alrededor de 15 minutos y d) alcohol isopropílico al 100% durante alrededor de 15 minutos. Las escamas de hidrogel se secan entonces bajo vacío a 55°C durante al menos 2 horas.

Las escamas de hidrogel tratadas y secas, preparadas utilizando este procedimiento poseen diámetros que son adecuados para su liberación a través de un microcatéter (ID) de 0,014 pulgadas o de 0,018 pulgadas que se ha llenado con salina o sangre. El material puede inyectarse a través del microcatheter con flujo (por ejemplo, mezclando las escamas o partículas de hidrogel con un líquido transportador e inyectando o infundiendo el líquido transportador/ mezcla de hidrogel a través de una cánula o catéter hasta el sitio de implantación) con o unido a un sistema de liberación separable (un cable o atadura a la que está unido el hidrogel, pudiendo hacerse avanzar dicho cable o atadura a través del lumen de un catéter y hacia el sitio de implantación deseado, mientras el hidrogel normalmente permanece unido al cable o atadura hasta que el operador causa su separación o hasta que alguna condición ambiental del sitio de implantación causa de algún modo la degradación, rotura o corte de la unión entre el cable/ atadura y el hidrogel). Si se utiliza un sistema de separación separable, las escamas de hidrogel normalmente pueden hacerse avanzar hacia afuera y retirarse hacia el microcatéter (repetidamente si es necesario) siempre que el cable o atadura permanezca unido y durante al menos 15 minutos antes de que ocurra el hinchado sustancial del hidrogel. Las escamas de hidrogel llegan a estar totalmente hinchadas (hasta diámetros de alrededor de 0,035 pulgadas) tras aproximadamente una hora a pH fisiológico (alrededor de 7,4)

Ejemplo 3

(Embolización de malformaciones arteriovenosas)

Para que es material sea adecuado para la embolización de malformaciones arteriovenosas, se añaden 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 partícula < 10 micras) a una jarra ambar. Se añaden los iniciadores, 53 microlitros de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina y 65 microlitros de persulfato amónico al 20% p/p en agua, y la solución se aspira en una jeringa de 3 cc. La solución se deja polimerizar dentro de la jeringa durante 2 horas. La jeringa se elimina utilizando una cuchilla de afeitar y el hidrogel se seca en el horno de vacío.

El hidrogel seco se lavó tres veces en agua destilada durante 10-12 horas, 2 horas y 2 horas, respectivamente, para eliminar el porosígeno, cualquier monómero que no hubiera reaccionado y cualquier oligómero que no se hubiera incorporado. El hidrogel se deshidrató entonces en etanol y se secó bajo vacío a alrededor de 55 °C durante aproximadamente 2 horas. El hidrogel seco se macera en partículas del tamaño deseado, normalmente de 100-900 micras de diámetro. Las partículas secas se incubaron entonces en una solución de acidificación de ácido clorhídrico 50%: agua 50% durante aproximadamente 22 horas a alrededor de 37 °C. Tras la incubación, el exceso de solución de ácido clorhídrico se elimina por enjuague de las escamas con lavados consecutivos con a) alcohol isopropílico 70%: agua 30% durante alrededor de 5 minutos, b) alcohol isopropílico al 100% durante alrededor de 15 minutos, c) isopropilo al 100% durante alrededor de 15 minutos y d) alcohol isopropílico al 100% durante alrededor de 15 minutos. Las partículas de hidrogel tratadas se secan entonces al vacío a alrededor de 55 °C durante

aproximadamente 2 horas. Las partículas de hidrogel tratadas secas preparadas mediante este procedimiento poseen diámetros que son adecuados para embolizar malformaciones arteriovenosas, y pueden inyectarse a través de un microcatéter estándar, con flujo. Estas partículas de hidrogel pasan a estar totalmente hinchadas tras alrededor de 15 minutos a pH fisiológico de alrededor de 7,4.

5

Ejemplo 4

(Oclusión de los vasos sanguíneos u otras estructuras anatómicas lumbinales)

10 Para conseguir tapones de oclusión de vasos, se añaden 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 cloruro sódico (tamaño de partícula < 10 micras) a una jarra ámbar. Se añaden los iniciadores, 53 microlitros de N,N,N',N'-tetrametilendiamina y 65 microlitros de persulfato amónico al 20% p/p en agua, y la solución se aspira en una jeringa de 3 cc. La solución se inyecta entonces en varios tamaños de tubo y se deja polimerizar durante 2 horas. Varios
15 tamaños de tubo son necesarios para la conseguir diferentes tamaños de tapones de oclusión de vasos. Por ejemplo, la polimerización en tubuladuras de 0,025" ID resulta en tapones para vasos con un diámetro de alrededor de 0,035". La polimerización en tubuladuras de 0,019" ID resulta en tapones para vasos con un diámetro de alrededor de 0,026". El tubo se corta en secciones de 2 pulgadas y se seca en un horno de vacío. El hidrogel seco se elimina del tubo utilizando un mandril. El hidrogel polimerizado se lava tres veces en agua destilada durante
20 alrededor de 10-12 horas, alrededor de 2 horas y alrededor de 2 horas, respectivamente, para eliminar el porosígeno, cualquier monómero que no haya reaccionado y cualquier oligómero que no se haya incorporado. El hidrogel se corta entonces en secciones o escamas de aproximadamente 0,500 pulgadas de longitud y se ensartan con un ensamblaje de bobina/ cable de platino. Estas escamas de hidrogel ensartadas se deshidratan entonces en etanol y se secan bajo vacío a alrededor de 55 °C durante alrededor de 2 horas. Las escamas secas ensartadas se
25 situaron entonces en una solución de acidificación de ácido clorhídrico 50%: agua 50% durante alrededor de 22 horas y se incubaron a aproximadamente 37 °C. Tras la incubación, el exceso de solución de ácido clorhídrico se elimina por enjuague de las escamas con lavados consecutivos de a) alcohol isopropílico 70%: agua 30% durante alrededor de 5 minutos, b) alcohol isopropílico al 100% durante alrededor de 15 minutos, c) isopropilo al 100% durante alrededor de 15 minutos y d) alcohol isopropílico al 100% durante alrededor de 15 minutos. Tras
30 completarse estos enjuagues con alcohol, las escamas de hidrogel tratadas se secan entonces bajo vacío a alrededor de 55 °C durante aproximadamente 2 horas. Las partículas de hidrogel tratadas secas preparadas mediante este procedimiento poseen un diámetro adecuado para su liberación a través de un microcatéter de 0,014 pulgadas o de 0,018 pulgadas (ID) lleno con salina o sangre. El material puede inyectarse a través de un microcatéter con flujo o liberarse a través del microcatéter unido al sistema de liberación separable. Si se utiliza el
35 sistema separable, el material de hidrogel es reposicionable hacia el interior y el exterior del microcatéter durante alrededor de 5 minutos antes de que ocurra un hinchado significativo. El material está totalmente hinchado en alrededor de 15 minutos.

40 Se apreciará que en cualquier realización de la invención, el hidrogel además puede incluir o incorporar un medicamento (por ejemplo, fármaco, biológico, gen, preparación de terapia génica, agente diagnóstico, material de contraste visualizable, factor de crecimiento, otros factores biológicos, péptidos u otros bioactivos, sustancias terapéuticas o diagnósticas) para que generen un efecto médico deseado (un efecto terapéutico, diagnóstico, farmacológico u otros efectos fisiológicos) en o cerca del lugar de implantación. Ejemplos de algunos de los tipos de
45 medicamentos que pueden incorporarse en los hidrogeles de esta invención se describen en las patentes estadounidenses N° 5.891.192 (Murayama, et al.), 5.958.428 (Bhatnagar) y 6.187.024 (Block et al.) y en la Publicación internacional PCT WO 01/03607 (Slaikeu et al.), y cada uno de dichos documentos en su totalidad se incorporan expresamente aquí como referencia.

50 La invención se ha descrito aquí sólo en referencia a ciertos ejemplos y realizaciones. No se ha realizado un esfuerzo por describir de forma exhaustiva todos los posibles ejemplos y realizaciones de la invención. Ciertamente, los expertos en la material apreciarán que pueden realizarse varias adiciones, deleciones, modificaciones y otros cambios en los ejemplos y realizaciones anteriormente descritos, sin separarse del espíritu y alcance pretendidos de la invención como se indica en las siguientes reivindicaciones. Se pretende que todas estas adiciones, deleciones,
55 modificaciones y otros cambios queden incluidos en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar en el tratamiento de aneurismas, fístulas, y el mal funcionamiento arterio-venoso por una embolización u oclusión de los vasos sanguíneos y otras estructuras anatómicas lumbales mediante la implantación de un polímero de hidrogel en un sitio de implantación dentro del cuerpo del paciente humano o veterinario, dicho uso comprende los pasos de:
- 10 (A) proporcionar una cantidad de polímero de hidrogel sensible al ambiente que i) ocupa un primer volumen antes de la implantación en el sitio de implantación y ii) se expande a un segundo volumen, mayor que dicho primer volumen, en respuesta a una condición ambiental presente en el lugar de implantación, y,
- (B) introducir el polímero de hidrogel sensible al ambiente en el lugar de la implantación de tal manera que queda expuesto a las condiciones ambientales presentes en el sitio de implantación y, en respuesta a dicha condición ambiental, se expande hasta el segundo volumen.
- 15 2. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la condición ambiental a la que el polímero de hidrogel poroso es sensible es el pH.
- 20 3. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el hidrogel es poroso.
- 25 4. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el hidrogel no es poroso.
5. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 1 o 3 en el que el hidrogel se vuelve radiopaco mediante la incorporación de partículas radiopacas.
- 30 6. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 1 o 3 en el que el hidrogel se vuelve radiopaco mediante la incorporación de monómeros radiopacos.
- 35 7. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el hidrogel se expande a su segundo volumen cuando el pH de su entorno es un pH fisiológico de alrededor de 7,4.
8. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 1 o 3 en el que el hidrogel está en forma de escamas cuando se libera al lugar de la implantación.
- 40 9. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 1 o 3 en el que el hidrogel está en forma de un filamento alargado o tubo cuando se libera al lugar de la implantación.
10. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 1 o 3 en el que el hidrogel está en forma de partículas cuando se libera al lugar de la implantación.
- 45 11. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 1 o 3 en el que el hidrogel se libera en el lugar de la implantación a través de un catéter.
- 50 12. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 11 en el que el catéter es un microcatéter.
13. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 12 en el que el microcatéter posee un lumen de 0,13-1,27mm (0,005-0,050 pulgadas) de diámetro, a través del cual se libera el hidrogel.
- 55 14. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 11 en el que el hidrogel se mezcla con un transportador de líquido y la mezcla transportador de líquido /hidrogel se inyecta entonces a través del lumen del catéter.
- 60 15. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 11 en el que el hidrogel está unido inicialmente a un elemento de suministro desmontable, el miembro de suministro con el hidrogel unido se hace avanzar transluminalmente al lugar de implantación y, a partir de entonces, el hidrogel se separa del elemento de suministro de tal manera que el hidrogel permanece implantado en el sitio de implantación después de que el miembro de suministro se haya retirado y eliminado.
16. Un polímero de hidrogel sensible al ambiente para utilizar de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el hidrogel se expande más rápidamente a medida que aumenta el pH de su entorno.

FIGURA 1

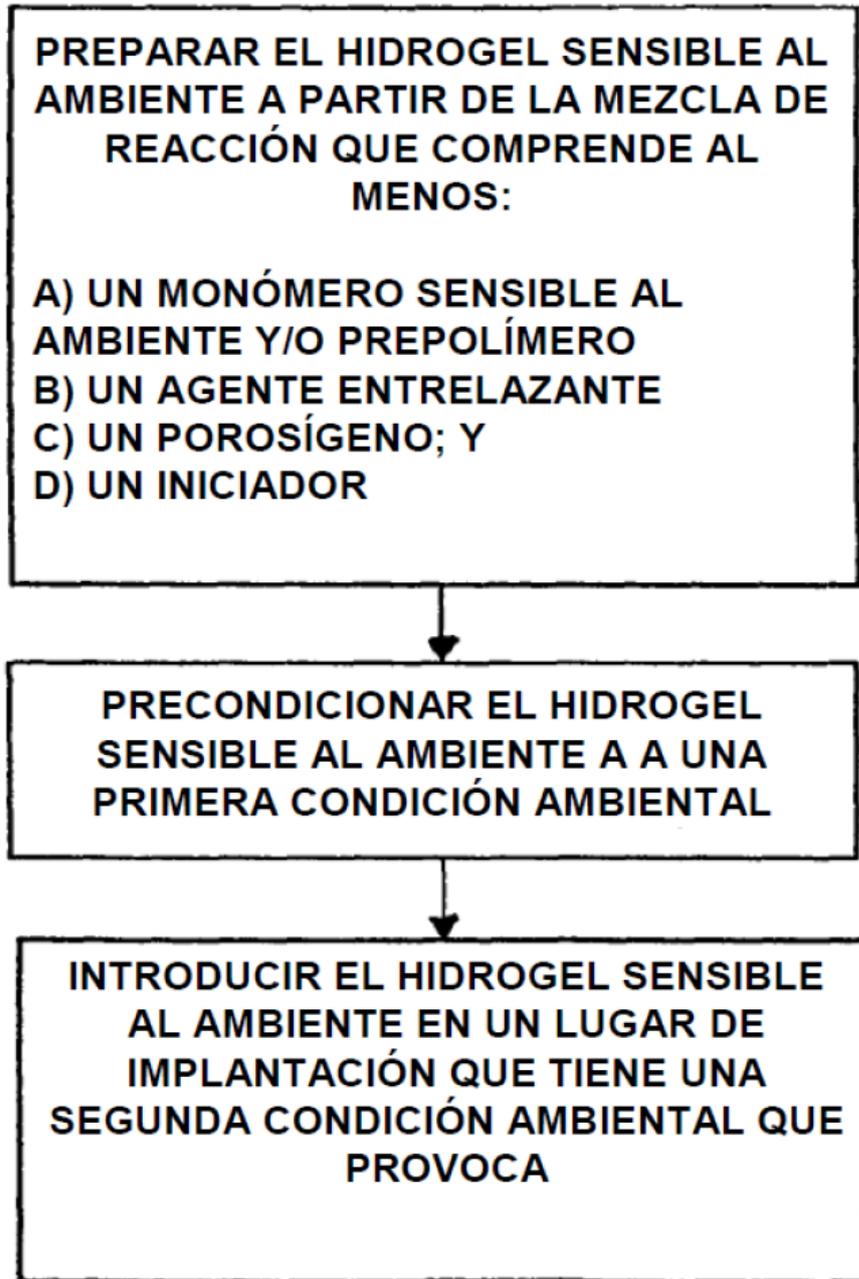


FIGURA 2

