

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 166**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/26** (2006.01)

**A61L 27/56** (2006.01)

**A61L 27/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2012 E 12000651 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2623133**

54 Título: **Matriz de implante de una mezcla de polímeros**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.07.2014**

73 Titular/es:

**BIOENERGY CAPITAL AG (100.0%)**  
**Konrad-Adenauer-Ufer 101**  
**50668 Köln, DE**

72 Inventor/es:

**GÖRNE, MARTIN y**  
**KORDICK, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 475 166 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

Matriz de implante de una mezcla de polímeros

5 La presente solicitud se refiere a matrices porosas para fines quirúrgicos.

Los implantes celulares basados en matrices porosas de polímeros bioaceptables se conocen a partir de los documentos WO 2004/108810 A1 y WO 2006/061229 A1. En tales matrices, los poros están interconectados y sirven como molde para la colonización de células *in vivo* (por ejemplo, con fines terapéuticos) o *in vitro* (por ejemplo, con fines de diagnóstico). Para trasplantes, tal matriz biorreabsorbible puede servir para localizar temporalmente el trasplante y como un separador para tejido de formación gradual.

Los moldes conocidos, en algunas aplicaciones, todavía no son completamente satisfactorios, en particular respecto a los resultados clínicos.

15 La invención pretende por tanto mejorar el rendimiento clínico de los moldes.

Para ello, la invención propone un molde poroso de una mezcla de polímeros que se degradan con diferente rapidez, donde los tiempos de resorción nominales de dos de los componentes de la mezcla, que suponen respectivamente al menos un 10 % de la mezcla, difieren en un factor de al menos 5. Sin limitación respecto al modo de acción conjeturado, los inventores suponen que el polímero que se reabsorbe más rápidamente crea gradualmente espacio para los vasos que se forman, mientras que la integridad de la estructura global está asegurada por el polímero que se reabsorbe más lentamente, sin elementos estructurales individuales que actúen como cuerpos extraños. Adicionalmente, la degradación en progreso del polímero que se reabsorbe más rápidamente cambia el entorno fisiológico de una manera beneficiosa para el éxito terapéutico.

En un aspecto adicional, la invención propone métodos para la fabricación de matrices biorreabsorbibles porosas, donde se forma una mezcla de al menos dos polímeros reabsorbibles con diferente rapidez y un agente formador de poros soluble en agua y un disolvente para uno de los polímeros, seguido de la evaporación del disolvente y lavado con agua para formar los poros. En algunas variantes, la mezcla se compacta después de evaporar el disolvente. Ambos métodos dan como resultado discos de matriz polimérica altamente porosa, cuyo rendimiento clínico es excelente. Los tiempos de degradación de los polímeros difieren en un factor de 5 o mayor.

De acuerdo con la invención, la matriz porosa se recubre hidrófilamente con polímero de ácido acrílico. Para ello, una etapa de recubrimiento con plasma va seguida de una etapa de revestimiento sin plasma, con lo que se consiguen los espesores de la capa requeridos por encima de un micrómetro. La subcapa aplicada inicialmente es más delgada que la subcapa aplicada sin plasma. El recubrimiento da como resultado una mejora adicional de la adhesión celular.

Otras características de la invención están disponibles a partir de la siguiente descripción de ejemplos de realización junto con las reivindicaciones. La invención no está limitada a los ejemplos de realización descritos, sino que queda determinada por el alcance de las reivindicaciones de patente adjuntas. En particular, las características individuales en formas de realización de acuerdo con la invención pueden realizarse en un número y combinación diferente que en los ejemplos que se dan a continuación.

En una aplicación principal se proporcionan matrices para cubrir un defecto, por ejemplo una dehiscencia de una hernia. Se prevé que una primera parte de la mezcla polimérica empleada se degrade más rápidamente y otra parte de la mezcla polimérica se erosione más lentamente (proporción de los tiempos de degradación al menos 5) y asegure la integridad estructural durante un tiempo más prolongado, por ejemplo 2,5-3 años (o al menos 2 y/o menos de 5 años). Mediante la disolución gradual de la parte que se degrada más rápidamente de la matriz en 3-4 meses, o al menos 2 y/o menos de 7 meses, el entorno fisiológico se ve influido de una manera beneficiosa para el éxito terapéutico. Tales polímeros están basados, de forma apropiada, en ácidos  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos tales como ácido láctico y/o ácido glicólico, por ejemplo PLA o PLGA. Los fabricantes de tales polímeros certificados para su uso en el cuerpo humano indican los tiempos de degradación nominal pertinentes en este documento. Los polímeros empleados en este documento están disponibles, por ejemplo, en la empresa Evonik y llevan las denominaciones L210s, L210, L09s, L207s, L206s (polímeros de PLGA que se degradan más lentamente) o RG502, RG502H, RG505 (polímeros de PLGA que se degradan más rápidamente).

En la variante principal se preparan las matrices de acuerdo con la invención para que sean suficientemente estables mecánicamente, para que soporten, por ejemplo, las tensiones debido a los procedimientos de sutura quirúrgica. Por lo tanto, en su periferia, las matrices pueden estar conectadas al tejido corporal. Su porosidad asegura que las matrices se infiltrarán con células de tejido conectivo. Se consigue una adhesión particularmente buena mediante un recubrimiento con PAA en un proceso combinado PECVD/CVD, en el que una capa generada por plasma inicial sirve como adhesivo para una capa de PAA cristalino posterior. De acuerdo con una forma de realización, la matriz tiene un lado con un número reducido de poros, o sin poros, que proporciona el cubrimiento en sí, y un lado rico en poros, que es beneficioso para la infiltración. En el cuerpo, el lado con un número reducido de

poros, más liso, puede disponerse hacia el interior del cuerpo, para no proporcionar un área de ataque en el caso de que los órganos del cuerpo apliquen presión en el sitio del defecto.

5 En una variante, la matriz se infiltra por adelantado, por ejemplo con hepatocitos y/o con células de islotes de Langerhans. Tales células con funcionalidad bioquímica se adhieren a las paredes internas de los poros de la matriz de tipo espuma (tasas de adhesión superiores al 80 % o, cuando están recubiertas adecuadamente, por encima del 95 %) y pueden trasplantarse con la matriz dentro de los bolsillos mesoteliales, idealmente del propio donante de células. A este respecto se aprovecha que en este caso no ocurre reacción de rechazo, sino únicamente una estimulación por cuerpo extraño comparativamente moderada, beneficiosa para el proceso terapéutico. En unas  
10 pocas semanas, la matriz se vasculariza y las células implantadas ya no dependen únicamente del suministro difusivo. Las matrices se disponen de manera que el lado con un número reducido de poros (o sin poros) está hacia el interior y el lado rico en poros está hacia fuera, para mantener la tasa de pérdida debido a la migración de las células a un nivel bajo.

15 Como se ha mencionado anteriormente, se observan tasas de adhesión particularmente buenas con matrices recubiertas, en concreto las que se recubren en un proceso combinado PECVD/CVD inicialmente con plasma con una capa de PAA fina (por ejemplo, 20-30 nm) y posteriormente con una capa de PAA más gruesa (por ejemplo, 20-30 µm) sin la acción de un plasma. Esta capa superior forma una capa hidrófila, cristalina.

20 Inicialmente, en una forma de realización una solución en cloroformo certificado para fines médicos de uno de los polímeros empleados se vierte en un molde y el disolvente se evapora a 45° - 65°. A continuación, una mezcla polimérica que tiene una distribución definida del tamaño de partícula se mezcla con un granulado de sal de mesa que también tiene una distribución definida del tamaño de partícula, se mezcla con una solución de uno de los polímeros en cloroformo y después se coloca sobre la capa polimérica ya producida. A partir de esta preforma, el  
25 disolvente se evapora a una temperatura ligeramente elevada (45-65 °C); entonces puede compactarse mediante aplicación de presión, si se desea. Posteriormente, el cuerpo compacto se lava con agua para retirar la sal y, de esta manera, proporcionar la porosidad deseada. A este respecto, una capa polimérica fabricada inicialmente permanece libre de poros. De acuerdo con el fin de uso, el espesor de la capa con un número reducido de poros puede ajustarse mediante la cantidad y concentración de la solución inicial. Por ejemplo, se obtiene una membrana estable si,  
30 para una concentración de solución de por ejemplo el 4 % en cloroformo (polímero lentamente degradable) el nivel de llenado es de aproximadamente 5-50 mm, típicamente 20-25 mm. La evaporación del cloroformo tarda aproximadamente 1,5 horas, y da como resultado un espesor de la capa de aproximadamente 0,5-2 mm. En el otro caso, para la misma concentración de polímero, se empieza desde un nivel de llenado de solo 0,1-0,5 mm, con lo que la evaporación del cloroformo se completa antes (aproximadamente 20-30 min.) y la membrana resultante tiene  
35 un espesor de únicamente aproximadamente 10-20 µm.

Las partículas de sal de mesa de la mezcla formadora de poros son algo más gruesas (mediana 400-420 µm) que las partículas poliméricas (mediana del polímero que se degrada más lentamente entre 210 µm y 230 µm, la del polímero que se degrada más rápidamente entre 150 µm y 170 µm). A este respecto, las amplitudes de distribución  
40 (5 % / 95 %) son similares, en concreto de aproximadamente ± 85-95 µm para la sal o el polímero total. La forma de la distribución puede ser bi- o trimodal. La composición de la mezcla estratificada es de aproximadamente un 96 % de sal, un 1-1,5 % de polímero sólido y adicionalmente aproximadamente un 3-5 % de polímero disuelto, donde las proporciones en volumen de sólidos y líquido son aproximadamente iguales. En total, la proporción del polímero rápidamente degradable es solo de aproximadamente el 5-20 % del polímero. El espesor total de la capa formadora de poros es de 4-5 mm. En la variante de una capa inicial más frágil, la sal puede seleccionarse algo más fina  
45 (mediana aproximadamente 350-370 µm). En este caso, el espesor total de la capa formadora de poros es de 5-6 mm. El lavado con agua tarda aproximadamente 24 h y va seguido de secado a 45-50 °C. Cuando se forma un recubrimiento, la matriz se pone con su lado con un número reducido de poros (si estuviera presente) hacia abajo y, de esta manera, se recubre principalmente el lado de poros abiertos.

50 En una aplicación fuera del cuerpo, una matriz de acuerdo con la descripción anterior puede servir para fijar células que están expuestas a agentes en un biorreactor. Por ejemplo, de esta manera pueden estudiarse tipos de células definidos con respecto a si responden a un medicamento en cuestión o no, y la terapia puede planificarse dependiendo de los resultados del examen que se obtienen de esta manera. Análogamente, el desarrollo de  
55 medicamentos puede simplificarse, debido a que cualquier toxicidad es reconocida tempranamente.

El experto entenderá que son posibles alteraciones de los ejemplos descritos anteriormente dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Matriz de implante porosa, que consiste principalmente en una mezcla de polímeros que se degradan con diferente rapidez, donde los tiempos de resorción nominales de dos de los componentes de la mezcla, que suponen respectivamente al menos un 10 % de la mezcla, difieren en al menos un factor de 5, donde la matriz presenta una superficie recubierta de forma hidrofílica con ácido poliacrílico, PAA, donde un espesor de capa de PAA aplicada inicialmente con acción de un plasma es menor que un espesor de capa de PAA aplicada después sin acción de plasma.
- 10 2. Matriz de implante porosa de acuerdo con la reivindicación 1, donde los componentes de la mezcla son ácidos poli( $\alpha$ -hidroxil)carboxílicos.
- 15 3. Matriz de implante porosa de acuerdo con la reivindicación 2, donde los componentes de la mezcla son PLA y PLGA.
4. Matriz de implante porosa de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, donde la superficie hidrofílica presenta unidades de ácido acrílico.
- 20 5. Matriz de implante porosa de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, donde la matriz tiene una porosidad de al menos el 80 %.
6. Matriz de implante porosa de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, donde un tiempo de resorción nominal del polímero que se degrada más rápidamente es menor de 4 meses.
- 25 7. Matriz de implante porosa de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, donde un tiempo de resorción nominal del polímero que se degrada más lentamente es mayor de 20 meses.
- 30 8. Uso de la matriz de implante porosa de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para la colonización con células viables fuera del cuerpo.
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además exposición de las células a un agente de ensayo predeterminado.
- 35 10. Proceso para la fabricación de una matriz de implante porosa de una mezcla de al menos dos polímeros que se degradan de manera diferente, donde las partículas de ambos polímeros se mezclan con partículas de un sólido soluble en agua y una solución de al menos uno de los polímeros en un disolvente inmiscible con agua, y el sólido después se retira por lavado con agua, donde los tiempos de resorción nominales de los componentes de la mezcla, que suponen respectivamente al menos un 10 % de la mezcla, difieren en un factor de al menos 5, que comprende además recubrimiento con un material hidrofílico después del lavado con agua, siguiendo a una etapa de recubrimiento por plasma con PAA una etapa de recubrimiento con PAA sin plasma, de tal manera que el espesor de capa de PAA aplicada inicialmente con acción del plasma es menor que el espesor de capa de PAA aplicada después sin acción de plasma.
- 40 11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende aplicar presión para compactar la mezcla después de evaporar el disolvente y antes del lavado con agua.
- 45 12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, donde se usa cloroformo como el disolvente.
- 50 13. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 12, donde un precursor del material de hidrofílicación es ácido acrílico o anhídrido del ácido acrílico.
14. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 13, que comprende adicionalmente colonizar la matriz con células viables fuera del cuerpo y exponer las células a un agente de ensayo predeterminado.