

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 992**

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)  
**A61K 47/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2002 E 02750563 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 1372553**

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:

**23.07.2014**

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 2 478 992 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 hidrogel, a métodos de fabricación de dichas composiciones de hidrogel y a métodos de uso de dichas composiciones de hidrogel. Más concretamente, la presente invención se refiere a hidrogeles que presentan tasas controladas de expansión en respuesta a los cambios producidos en su entorno, a métodos mediante los cuales se pueden preparar dichos hidrogeles y a métodos de uso de dichos hidrogeles en aplicaciones biomédicas (por ejemplo, el tratamiento de aneurismas, fístulas, malformaciones arteriovenosas, y para la embolización u oclusión de los vasos sanguíneos u otras estructuras anatómicas lumenales).

15 Antecedentes de la invención

Normalmente, el término "hidrogel" se refiere en general a un material polimérico que es capaz de hincharse en el agua. El hinchamiento de un hidrogel en el agua se produce como consecuencia de la difusión del agua a través del polímero vítreo, provocando el desenmarañamiento de las cadenas poliméricas y el posterior hinchamiento de la red polimérica. Por lo general, los hidrogeles de la técnica anterior se han preparado mediante la reticulación de monómeros y/o polímeros por radiación, calor, oxidación-reducción o ataque nucleófilo. Los ejemplos de la reticulación 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. Los ejemplos de la reticulación de polímeros incluyen apósitos para heridas mediante la reticulación de soluciones acuosas de polímeros hidrófilos usando radiaciones ionizantes, y selladores quirúrgicos mediante la reticulación de soluciones acuosas de polímeros hidrófilos modificados con restos etilénicamente insaturados.

En o aproximadamente en 1968, Krauch y Sanner describieron un método de polimerización de monómeros en torno a una matriz cristalina con la posterior eliminación de la matriz cristalina para producir una red polimérica porosa interconectada. Desde ese momento, los hidrogeles porosos se han preparado usando sal, sacarosa y cristales de hielo como porosígeno. Estos hidrogeles porosos de la técnica anterior se han usado como membranas para la cromatografía de afinidad y como sustratos para la ingeniería tisular, en la que se pretende la increscencia de los tejidos en la red de hidrogel poroso. En las patentes de Estados Unidos Nº 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", hay ejemplos de estos hidrogeles porosos.

La técnica anterior también ha incluido ciertos hidrogeles que se someten a un cambio de volumen en respuesta a 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 se debe a la selección adecuada de las unidades monoméricas. Por ejemplo, si se desea la sensibilidad a la temperatura, normalmente se usa acrilamida de *N*-isopropilo. Si se desea la sensibilidad al pH, normalmente se usa un monómero con un grupo amina o un ácido carboxílico. Los hidrogeles que responden a estímulos se han usado principalmente como vehículos de administración controlada de fármacos. Los ejemplos de estos hidrogeles que responden a estímulos se encuentran en la patente de Estados Unidos Nº 6.103.865 (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".

A pesar de estos avances en las capacidades del material de hidrogel, no se ha desarrollado un material de hidrogel que permita la increscencia celular y que posea una tasa de expansión controlada optimizada para la administración a través de un microcatéter o catéter sin la necesidad de un disolvente no acuoso o un recubrimiento. Por consiguiente, se sigue necesitando en la técnica el desarrollo de dicho hidrogel que se pueda usar en diversas aplicaciones, incluyendo, pero sin limitación, aplicaciones de implantes médicos en las que el hidrogel se use como o junto con aneurismas, fístulas, malformaciones arteriovenosas y oclusiones de los vasos.

Sumario de la invención

60 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para la preparación de un polímero de hidrogel sensible a su entorno según lo reivindicado en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención proporciona hidrogeles que se someten a expansión volumétrica controlada en respuesta a cambios producidos en su entorno, tales como cambios en el pH o la temperatura (es decir, son "expandibles ante estímulos"). En una realización, los hidrogeles son suficientemente porosos para permitir la increscencia celular. Los hidrogeles de la invención se preparan formando una mezcla de reacción líquida que contiene a) al menos una o

varias porciones de monómero/s y/o polímero/s que son sensibles a los cambios ambientales (por ejemplo, cambios en el pH o la temperatura); b) un agente reticulante; 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) a la mezcla de reacción líquida. La porosidad se forma mediante la posterior eliminación del porosígeno del hidrogel sólido resultante (por ejemplo, lavando repetidas veces). Por lo general, también se usará un disolvente para disolver el/los monómero/s y/o polímeros sólido/s. Sin embargo, en los casos en que solo se usen monómeros líquidos, puede que no sea necesario incluir un disolvente. En general, la tasa de expansión controlada 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 reticulada, el hidrogel se incubaba en una solución de pH bajo para protonar los ácidos carboxílicos. Tras eliminar con lavados el exceso de solución de pH bajo y secar el hidrogel, se puede introducir el hidrogel a través de un microcatéter lleno de solución salina a pH fisiológico o sangre. El hidrogel no se puede expandir hasta que se desprotonen los grupos de ácido carboxílico. Por el contrario, si se incorpora un monómero que contiene una amina a la red reticulada, el hidrogel se incubaba en una solución de pH alto para desprotonar las aminas. Tras eliminar con lavados el exceso de solución a pH alto y secar el hidrogel, este 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 se protonen los grupos amina.

Opcionalmente, un material de hidrogel expandible ante estímulos de la presente invención se puede volver radiopaco para su visualización en la generación de imágenes radiográficas. La incorporación de partículas radiopacas (por ejemplo, tantalio, oro, platino, etc.) a la mezcla de reacción líquida aportaría radiopacidad a todo el hidrogel. Como alternativa, se puede incorporar un monómero radiopaco a la mezcla de reacción líquida para aportar radiopacidad a todo el hidrogel.

En el presente documento, también se describen métodos para el tratamiento de diversas enfermedades, afecciones, malformaciones o trastornos de seres humanos o animales 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 colocación de otra manera) de un material de hidrogel expandible ante estímulos de la presente invención que ocupa un primer volumen en un lugar de implantación del interior del organismo mediante el cual las condiciones (por ejemplo, pH, temperatura) en el lugar de la implantación hacen que el hidrogel se expanda hasta un segundo volumen superior al primer volumen. En concreto, los hidrogeles de la presente invención se pueden implantar 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 o una estructura vascular aberrante, 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 se pueden usar para el tratamiento de aneurismas, fístulas, malformaciones arteriovenosas, oclusiones de los vasos y otras aplicaciones médicas.

Otros aspectos adicionales de la presente invención se harán evidentes para los expertos en la materia tras la lectura de la descripción detallada de las realizaciones de ejemplo expuestas a continuación en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un diagrama de flujo que muestra el método general mediante el cual se preparan los hidrogeles expandibles sensibles a su entorno de la presente invención.

La Figura 2 es un diagrama de flujo que muestra un método específico mediante el que se pueden preparar microgránulos de hidrogeles expandibles sensibles al pH de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La siguiente descripción detallada y los ejemplos se proporcionan con el único fin de ilustrar las realizaciones de ejemplo de la invención y no con el propósito de describir exhaustivamente todas las posibles realizaciones de la invención.

A. Método preferido para la preparación de hidrogeles expandibles sensibles al pH a partir de soluciones de monómeros

A continuación, se expone 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 la presente realización, la solución de monómeros se compone de monómeros etilénicamente insaturados, agentes reticulantes etilénicamente insaturados, el porosígeno y el disolvente. Al menos una porción, preferentemente del 10 % al 50 % de los monómeros, más preferentemente del 10 % al 30 %, 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 confieren sensibilidad al pH. Dado que las propiedades mecánicas de los hidrogeles preparados exclusivamente con estos ácidos son bajas, se ha de seleccionar un monómero que proporcione propiedades mecánicas adicionales. Un monómero preferido para proporcionar propiedades mecánicas es la acrilamida, que se puede usar en combinación con uno o más de los monómeros sensibles al pH anteriormente mencionados para conferir una mayor resistencia a la compresión u otras propiedades mecánicas. Las concentraciones preferidas de los monómeros en el disolvente varían del 20 % p/p al 30 % p/p.

Selección y adición del/de los agente/s reticulante/s:

El agente reticulante puede ser cualquier compuesto etilénicamente insaturado multifuncional. La *N,N'*-metilenediacrilamida es el agente reticulante preferido. Si se desea la biodegradación del material de hidrogel, se ha de seleccionar un agente reticulante biodegradable. Las concentraciones preferidas del agente reticulante en el disolvente son inferiores al 1 % p/p, más preferentemente inferiores al 0,1 % p/p.

Selección y adición del/de los porosígeno/s:

La porosidad del material de hidrogel se confiere debido a una suspensión sobresaturada de un porosígeno en la solución de monómeros. También se puede usar un porosígeno que no sea soluble en la solución de monómeros, pero que sea soluble en la solución de lavado. El cloruro de sodio es el porosígeno preferido, pero también se pueden usar el cloruro de potasio, hielo, sacarosa y bicarbonato de sodio. Es preferible controlar el tamaño de partícula del porosígeno hasta menos de 25 micrómetros, más preferentemente menos de 10 micrómetros. Las partículas de tamaño pequeño ayudan a la suspensión del porosígeno en el disolvente. Las concentraciones preferidas de porosígeno varían del 5 % p/p al 50 % p/p, más preferentemente del 10 % p/p al 20 % p/p, en la solución de monómeros. Como alternativa, se puede prescindir del porosígeno, pudiéndose fabricar un hidrogel no poroso.

Selección y adición de disolvente (si es necesario):

El disolvente, si es necesario, se selecciona en base a las solubilidades de los monómeros, del agente reticulante y del porosígeno. Si se usa un monómero líquido (por ejemplo, metacrilato de 2-hidroxietilo), no es necesario un disolvente. Un disolvente preferido es el agua, pero también se puede usar alcohol etílico. Las concentraciones preferidas del disolvente varían del 20 % p/p al 80 % p/p, más preferentemente del 50 % p/p al 80 % p/p.

La densidad de reticulación afecta sustancialmente a las propiedades mecánicas de estos materiales de hidrogel. La densidad de reticulación (y, por lo tanto, las propiedades mecánicas) se pueden manipular mejor a través de cambios en la concentración de los monómeros, la concentración del agente reticulante y la concentración del disolvente.

Selección y adición del/de los iniciador/es para provocar la reticulación de la solución de monómeros

La reticulación del monómero se puede lograr a través de reducción-oxidación, radiación y calor. La reticulación por radiación de la solución de monómeros 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 la reticulación es aquel que actúa a través de la reducción-oxidación. Los ejemplos específicos de dichos iniciadores redox que se pueden usar en la presente realización de la invención son persulfato de amonio y *N,N,N',N'*-tetrametilendiamina.

Lavado para eliminar el/los porosígeno/s y cualquier exceso de monómero:

Una vez completada la polimerización, se lava el hidrogel con agua, alcohol, o una cualquiera o varias soluciones de lavado distintas adecuadas para eliminar el/los porosígeno/s, uno cualquiera o varios monómeros residuales sin reaccionar y cualquier oligómero no incorporado. Preferentemente, esto se realiza mediante el lavado inicial del hidrogel en agua destilada.

Tratamiento del hidrogel para controlar la tasa de expansión del hidrogel

Como se ha tratado anteriormente, el control de la tasa de expansión del hidrogel se consigue a través de la protonación/desprotonación de los grupos funcionales ionizables presentes en la red de hidrogel. Una vez preparado el hidrogel, y retirado mediante lavado el exceso de monómero y porosígeno, se pueden realizar las etapas para controlar la tasa de expansión.

En realizaciones en las que se han incorporado monómeros sensibles al pH con grupos de ácido carboxílico a la red de hidrogel, el hidrogel se incuba en una solución de pH bajo. Los protones libres de la solución protonan los grupos de ácido carboxílico de la red de hidrogel. La duración y la temperatura de la incubación, así como el pH de la solución, influyen en la cantidad de control de 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. El solicitante ha determinado 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 supone que hay un mayor número de grupos de ácido carboxílico disponibles para la protonación. Se requiere una optimización del contenido de agua y del pH para controlar al máximo la tasa de expansión. Una vez finalizada la incubación, se elimina el exceso de solución de tratamiento mediante lavado y se seca el material de hidrogel. Los presentes inventores han observado que el hidrogel tratado con la solución de pH bajo se seca reduciéndose hasta un tamaño inferior al del hidrogel no tratado. Este es un efecto deseado, pues se desea la administración de estos materiales de hidrogel a través de un microcatéter.

Si lo que se incorporan a la red de hidrogel son monómeros sensibles al pH con grupos amina, el hidrogel se incuba en una solución de pH alto. Se produce la desprotonación en los grupos amina de la red de hidrogel a pH alto. La duración y la temperatura de la incubación, así como el pH de la solución, influyen en la cantidad de control de la tasa de expansión. En general, la duración, la temperatura y el pH de la solución de la incubación son directamente proporcionales a la cantidad de control de la expansión. Una vez finalizada la incubación, se elimina el exceso de solución de tratamiento mediante lavado y se seca el material de hidrogel.

#### Ejemplo 1

##### (Método para la preparación de microgránulos de hidrogel expandible sensible al pH)

Los materiales de hidrogel de la presente invención se pueden producir y usar en diversas formas y configuraciones tales como láminas, tacos, bolas, microgránulos, filamentos, etc. La Figura 2 muestra un ejemplo específico de un procedimiento actualmente preferido que se puede usar para producir un hidrogel expandible sensible al pH de la presente invención en forma de microgránulos sólidos. En dicho procedimiento, se mezclan la mezcla de reacción inicial que contiene el/los monómero/s etilénicamente insaturado/s, el/los agente/s reticulante/s etilénicamente insaturado/s, el/los porosígeno/s y uno cualquiera o varios disolventes en un recipiente adecuado. A continuación, se añade/n el/los iniciador/es a la mezcla, y se vuelve a mezclar la mezcla de reacción, mientras sigue en forma líquida, y se introduce en una jeringa u otro dispositivo inyector adecuado. Se conecta un tubo (por ejemplo, un tubo de polietileno con un diámetro interno de 0,38 mm-2,54 mm (0,015-0,100 pulgadas) y preferentemente, un catéter para entubado de 0,64 mm (0,025 pulgadas)) (DI) para la formación de pequeños microgránulos que se pueden usar en aplicaciones cerebrales u otras aplicaciones vasculares) a la jeringa o dispositivo inyector, y se inyecta la mezcla de reacción en el tubo, donde se polimeriza. Una vez completada la polimerización del hidrogel en el tubo, se corta el tubo con el hidrogel contenido en su interior en distintos trozos de la longitud deseada (por ejemplo, segmentos de 50,8 mm (2 pulgadas)). A continuación, se retiran los trozos de hidrogel del lumen de cada segmento del tubo y se colocan en un serie de baños de aclarado para eliminar el/los porosígeno/s y uno cualquiera o varios monómeros. Estos baños de aclarado pueden ser como los siguientes:

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

Durante la exposición al agua de estos baños, los segmentos de hidrogel se pueden hinchar. Para detener el hinchamiento de estos microgránulos de hidrogel, se colocan en una solución de detención del hinchamiento, que desplaza al menos parte del agua del hidrogel. Esta solución de detención del hinchamiento puede ser alcohol, una solución de alcohol/agua que contenga suficiente alcohol para controlar el hinchamiento, acetona u otros agentes deshidratantes no acuosos adecuados. En el ejemplo particular que se muestra en la Figura 2, los segmentos de hidrogel previamente aclarados se colocan en un baño de detención del hinchamiento como se explica a continuación:

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

Tras la eliminación de la solución de detención del hinchamiento, se pueden cortar los segmentos de hidrogel cilíndricos en trozos más pequeños (por ejemplo, trozos de 2,54 mm (0,100 pulgadas) de longitud). A continuación, se pueden ensartar estos trozos individuales en una bobina de platino y/o un cable de platino a lo largo del eje mayor de los trozos cilíndricos de hidrogel. Tras ensartarlos, se secan los trozos hasta 55 °C al vacío durante al menos 2 horas. Luego se someten los trozos de hidrogel a un tratamiento acidificante, preferentemente mediante su inmersión en una solución acidificante tal como ácido clorhídrico al 50 %:agua al 50 % a 37 °C durante aproximadamente 70 horas. A continuación, se elimina el exceso de solución acidificante mediante lavado. Esto se puede realizar colocando los trozos de hidrogel en una serie de baños como los siguientes:

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 completado el tratamiento acidificante (por ejemplo, tras retirarlos del baño de tratamiento acidificante 4), los segmentos de hidrogel (es decir, los "microgránulos") se secan en un horno de vacío a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 1 a 2 horas. Esto completa la preparación de los microgránulos. Estos microgránulos 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 se dirigen a alguna de las muchas aplicaciones biomédicas de los hidrogeles porosos que tienen tasas controladas de expansión según lo descrito en el presente documento. Aunque estos ejemplos se limitan a unas cuantas aplicaciones biomédicas en las que los hidrogeles se implantan en el cuerpo de un ser humano o un animal, se apreciará que los materiales de hidrogel de la presente invención se pueden usar para muchas otras aplicaciones médicas y no médicas además de los ejemplos específicos que se exponen a continuación.

## Ejemplo 2

### *(Embolización de aneurismas)*

Para la embolización de aneurismas, se añaden 1,52 g (0,021 mol) de acrilamida, 0,87 g (0,009 mol) de acrilato sódico, 0,005 g (0,00003 mol) de *N,N*-metilbisacrilamida, 7,95 g de agua y 4,5 g cloruro sódico (tamaño de partícula < 10 micrómetros) a una jarra ámbar. Se añaden los iniciadores, 53 microlitros de *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina y 65 microlitros de persulfato de amonio al 20 % p/p en agua, y se aspira la solución con una jeringa de 3 cm<sup>3</sup>. A continuación, se inyecta la solución en un catéter para entubado de DI de 0,64 mm (0,025 pulgadas) y se deja polimerizar durante 2 horas. Se corta el catéter para entubado en trozos de 50,8 mm (2 pulgadas) y se secan en un horno de vacío. Se retira el hidrogel seco del catéter para entubado usando un mandril. Se lava el hidrogel polimerizado 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 sin reaccionar y cualquier monómero que no se haya incorporado. Se corta el hidrogel en trozos ("microgránulos") de aproximadamente 2,54 mm (0,100 pulgadas) de longitud y se ensartan en una ensamble de bobina/cable de platino. A continuación, se deshidratan estos microgránulos en un alcohol y se secan al vacío a aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 2 horas.

Seguidamente, se colocan los microgránulos secos en ácido clorhídrico al 50 %/agua al 50 % y se incuban durante aproximadamente 70 horas a 37 °C. Tras la incubación, se elimina el exceso de solución de ácido clorhídrico mediante el aclarado de los microgránulos 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. Luego se secan los microgránulos de hidrogel al vacío a 55 °C durante al menos 2 horas.

Los microgránulos de hidrogel tratados y secados, preparados usando dicho procedimiento, tienen diámetros que son adecuados para la administración a través de un microcatéter de 0,36 mm (0,014 pulgadas) o 0,46 mm (0,018 pulgadas) (DI) lleno de solución salina o sangre. El material se puede inyectar a través del microcatéter con flujo (por ejemplo, mezclando los microgránulos o partículas de hidrogel con un vehículo líquido e inyectando o infundiendo la mezcla de vehículo líquido/hidrogel a través de una cánula o un catéter hasta el sitio de la implantación) con o conectado a un sistema de administración separable (un cable o una atadura a la que se une 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 a la atadura hasta que el operador lo separa o hasta que alguna condición ambiental del sitio de implantación causa la degradación, la rotura o el corte de la unión entre el cable/la atadura y el hidrogel). Si se utiliza un sistema de administración separable, los microgránulos de hidrogel, normalmente, pueden hacerse avanzar hacia afuera y retraerse hacia el microcatéter (repetidamente, si es necesario) siempre que el cable o la atadura permanezca unido/a y durante al menos 15 minutos antes de que se produzca el hinchamiento sustancial del hidrogel. Los microgránulos de hidrogel se hinchan totalmente (hasta diámetros de aproximadamente 0,89 mm (0,035 pulgadas)) tras aproximadamente una hora a pH fisiológico (aproximadamente 7,4).

Ejemplo 3(Embolización de malformaciones arteriovenosas)

5 Para que hacer que el material sea adecuado para la embolización de malformaciones arteriovenosas, se añaden 1,52 g (0,021 mol) de acrilamida, 0,87 g (0,009 mol) de acrilato sódico, 0,005 g (0,00003 mol) de *N,N*-metilbisacrilamida, 7,95 g de agua y 4,5 g de cloruro sódico (tamaño de partícula < 10 micrómetros) 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 se aspira la solución en una jeringa de 3 cm<sup>3</sup>. Se deja polimerizar la solución dentro de la jeringa durante 2 horas. Se retira la jeringa usando una cuchilla de afeitar y se seca el hidrogel en el horno de vacío.

15 Se lava el hidrogel seco tres veces en agua destilada durante 10-12 horas, 2 horas y 2 horas, respectivamente, para eliminar el porosígeno, cualquier monómero sin reaccionar y uno cualquiera o varios oligómeros que no se haya/n incorporado. A continuación, se deshidrata el hidrogel en etanol y se seca al vacío a aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 2 horas. Se macera el hidrogel seco en partículas del tamaño deseado, normalmente, de 100-900 micrómetros de diámetro. Seguidamente, se incuban las partículas secas 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 elimina el exceso de solución de ácido clorhídrico mediante el aclarado de los microgránulos 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, se secan las partículas de hidrogel tratadas al vacío a aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 2 horas. Las partículas de hidrogel tratadas secas, preparadas mediante este procedimiento, tienen diámetros que son adecuados para embolizar malformaciones arteriovenosas, y se pueden inyectar a través de un microcatéter convencional, con flujo. Estas partículas de hidrogel se hinchan totalmente tras aproximadamente 15 minutos a pH fisiológico de aproximadamente 7, 4.

Ejemplo 4(Oclusión de los vasos sanguíneos u otras estructuras anatómicas lumbales)

35 Para fabricar tapones de oclusión de vasos sanguíneos, se añaden 1,52 g (0,021 mol) de acrilamida, 0,87 g (0,009 mol) de acrilato sódico, 0,005 g (0,00003 mol) de *N,N*-metilbisacrilamida, 7,95 g de agua y 4,5 g de cloruro sódico (tamaño de partícula < 10 micrómetros) 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 se aspira la solución en una jeringa de 3 cm<sup>3</sup>. A continuación, se inyecta la solución en varios tamaños de catéter para entubado y se deja polimerizar durante 2 horas. Se necesitan varios tamaños de catéter para entubado para obtener diferentes tamaños de tapones de oclusión de vasos. Por ejemplo, la polimerización en catéteres para entubado de 0,64 mm (0,025 pulgadas) de DI produce tapones para vasos con un diámetro de aproximadamente 0,89 mm (0,035 pulgadas). La polimerización en catéteres para entubado de 0,48 mm (0,019 pulgadas) de DI produce tapones para vasos con un diámetro de aproximadamente 0,66 mm (0,026 pulgadas). Se corta el catéter para entubado en trozos de 50,8 mm (2 pulgadas) y se secan en un horno de vacío. Se retira el hidrogel seco del catéter para entubado usando un mandril. Se lava el hidrogel polimerizado tres veces en agua destilada durante aproximadamente 10-12 horas, aproximadamente 2 horas y aproximadamente 2 horas, respectivamente, para eliminar el porosígeno, cualquier monómero sin reaccionar y uno cualquiera o varios oligómeros que no se haya/n incorporado. Entonces, se corta el hidrogel en trozos o microgránulos de aproximadamente 12,7 mm (0,500 pulgadas) de longitud y se ensartan con un ensamblaje de bobina/cable de platino. A continuación, se deshidratan estos microgránulos de hidrogel ensartadas en etanol y se secan al vacío a aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 2 horas. Seguidamente, se colocan los microgránulos secos ensartadas 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 elimina el exceso de solución de ácido clorhídrico por aclarado de los microgránulos 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. Una vez completados dichos lavados con alcohol, se secan los microgránulos de hidrogel tratados al vacío a aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 2 horas.

60 Las partículas de hidrogel tratadas secas, preparadas mediante este procedimiento, tienen un diámetro adecuado para su administración a través de un microcatéter de 0,36 mm (0,014 pulgadas) o de 0,46 mm (0,018 pulgadas) (DI) lleno con solución salina o sangre. El material se puede inyectar a través de un microcatéter con flujo o administrarse a través del microcatéter conectado a un sistema de administración separable. Si se utiliza el sistema separable, el material de hidrogel puede cambiar de posición hacia el interior y el exterior del microcatéter durante aproximadamente 5 minutos antes de que se produzca un hinchamiento significativo. El material se hincha totalmente en aproximadamente 15 minutos.

5 Se apreciará que en cualquier realización de la invención, el hidrogel puede incluir o llevar incorporado además un medicamento (por ejemplo, fármaco, sustancia biológica, gen, preparación de terapia génica, agente de diagnóstico, material de contraste visualizable, factor de crecimiento, otro factor biológico, péptido u otros agentes bioactivos, sustancias terapéuticas o de diagnóstico) para generar un efecto médico deseado (un efecto terapéutico, de diagnóstico, farmacológico u otro efecto fisiológico) en o cerca del lugar de la implantación. Los ejemplos de algunos de los tipos de medicamentos que se pueden incorporar en los hidrogeles de la presente invención se describen en las patentes de EE.UU. 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.*), estando cada uno de dichos documentos en su totalidad incorporado expresamente en el presente documento por referencia.

10 La invención se ha descrito en el presente documento solo en referencia a ciertos ejemplos y realizaciones. No se ha realizado ningún esfuerzo por describir de forma exhaustiva todos los posibles ejemplos y realizaciones de la invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para la preparación de un polímero de hidrogel sensible a su entorno, comprendiendo dicho método las etapas de:

- 5 (A) formar una mezcla de reacción que contiene al menos i) un monómero y/o prepolímero ambientalmente sensible; ii) un agente reticulante; y iii) un iniciador;  
 (B) permitir la reticulación del monómero y/o prepolímero mediante el agente reticulante, formándose un hidrogel que se expandirá cuando se sumerja en un líquido acuoso; y  
 10 (C) tratar el hidrogel para volverlo ambientalmente sensible mediante su exposición a una primera condición ambiental, de modo que el entorno en el que reside el hidrogel afecta a la velocidad a la que se expande el hidrogel cuando se expone a una segunda condición ambiental, siendo el hidrogel tratado para volverlo ambientalmente sensible por su exposición a una primera condición ambiental mediante la puesta en contacto del hidrogel con una solución de tratamiento que tiene un pH que se ha seleccionado para que controle la  
 15 velocidad a la que se expanda el hidrogel cuando se exponga a una segunda condición ambiental;

en el que los materiales combinados para formar el hidrogel incluyen un monómero etilénicamente insaturado que tiene un grupo funcional ionizable.

20 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo funcional ionizable es un grupo amina.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo funcional ionizable es un grupo de ácido carboxílico.

25 4. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el monómero es seleccionado del grupo que consiste en ácido acrílico, derivados de ácido acrílico, ácido metacrílico, derivados de ácido metacrílico y las posibles combinaciones de los mismos.

30 5. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente reticulante comprende un agente reticulante etilénicamente insaturado.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agente reticulante comprende *N,N'*-metileno-bisacrilamida.

35 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente reticulante es biodegradable, haciendo así que el hidrogel resultante sea biodegradable.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla de reacción preparada en la etapa A comprende además un porosígeno, de modo que el hidrogel formado en la etapa B tiene partículas de porosígeno dispersas en el mismo, y comprendiendo además el método la etapa de:

retirar el porosígeno del hidrogel para crear poros en el hidrogel.

45 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la mezcla de reacción es preparada en un disolvente y en el que el porosígeno no es soluble en el disolvente, pero sí es soluble en una solución de lavado, siendo dicha solución de lavado usada para retirar el porosígeno del hidrogel.

50 10. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el porosígeno es seleccionado del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, hielo, sacarosa, bicarbonato de sodio y las posibles combinaciones de los mismos.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el iniciador es un iniciador de reducción/oxidación.

55 12. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el iniciador de reducción/oxidación comprende *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa A comprende:

60 combinar acrilamida, acrilato sódico, *N,N'*-metileno-bisacrilamida, cloruro de sodio y al menos un iniciador seleccionado del grupo de:

- N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina;  
 persulfato de amonio; y  
 combinaciones de los mismos.

65

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el hidrogel es sensible al pH, de modo que se expande desde su primer volumen hasta su segundo volumen cuando el pH de su entorno aumenta, en el que la etapa C comprende tratar el hidrogel con una solución que tiene un pH inferior al del entorno en el que es implantado el hidrogel.
- 5
15. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa C comprende protonar los grupos químicos presentes en el hidrogel y en el que la posterior desprotonación de dichos grupos químicos hará que el hidrogel se expanda volumétricamente.
- 10
16. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa C comprende poner en contacto el hidrogel con una solución ácida que provoca la protonación de los grupos químicos.
17. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el monómero y/o prepolímero usado/s en la etapa A es radiopaco, produciéndose así la preparación de un hidrogel radiopaco.
- 15
18. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla de reacción preparada en la etapa A comprende además un material radiopaco, produciéndose así la preparación de un hidrogel radiopaco.
- 20
19. Un método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el material radiopaco es seleccionado del grupo que consiste en tantalio, oro, platino y las posibles combinaciones de los mismos.

**FIGURA 1**

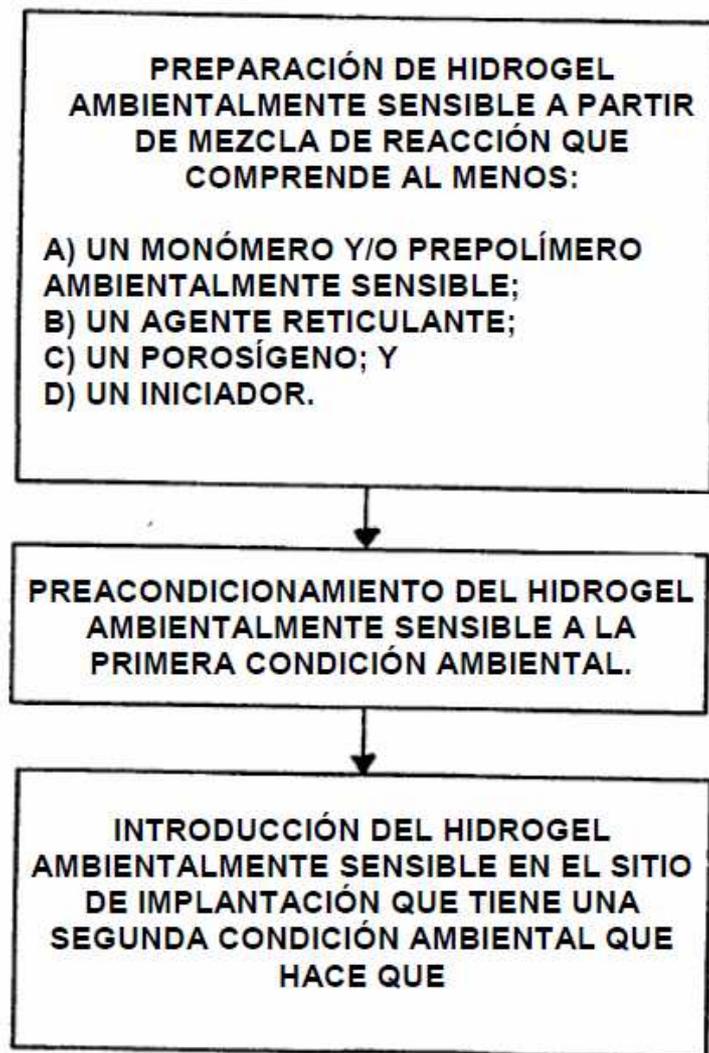


FIGURA 2

