

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 506 094**

51 Int. Cl.:

**A61L 24/00** (2006.01)

**A61L 27/48** (2006.01)

**A61L 27/50** (2006.01)

**A61L 27/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2008 E 08701997 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2125048**

54 Título: **Composición**

30 Prioridad:

**01.02.2007 GB 0701896**

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

**13.10.2014**

73 Titular/es:

**LOCATE THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)  
MediCity, Thane Road, Beeston  
Nottingham NG90 6BH, GB**

72 Inventor/es:

**GINTY, PATRICK;  
QUIRK, ROBIN ANDREW y  
SHAKESHEFF, KEVIN MORRIS**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 506 094 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

## Composición

5 La presente invención se refiere a composiciones y métodos para producir andamiajes de tejidos.

Los andamiajes de tejidos, o matrices, preferiblemente tienen las propiedades estructurales y funcionales necesarias para permitir que se usen para sustituir o reparar componentes dañados, que faltan o que funcionan mal, tal como tejidos, en seres humanos o animales no humanos. Un andamiaje de tejido puede estar hecho de materiales naturales o sintéticos, o una combinación de estos. El andamiaje puede ayudar y/o dirigir el crecimiento de células que migran desde el tejido circundante o de células sembradas en el andamiaje, proporcionando un sustrato para la unión, proliferación, diferenciación y migración de células. Los andamiajes también pueden actuar como un conducto para, o una barrera para, el paso de material a través de un área donde están localizados. Los andamiajes también pueden servir como un depósito de materiales útiles, tal como factores de crecimiento y otros agentes útiles para la regeneración de tejidos. Los andamiajes de tejidos se pueden usar *in vivo* o *in vitro*.

Típicamente los andamiajes de tejido se forman *in vitro*. Para que un andamiaje producido *in vitro* se pueda usar *in vivo* se debe implantar en un paciente, esto normalmente se hace usando un procedimiento de cirugía invasora. El procedimiento requiere que se haga una incisión en un tejido que es lo suficientemente grande para permitir la inserción del andamiaje prefabricado. Para realizar este método el cirujano debe conocer el tamaño y la forma del volumen que se va a rellenar con el andamiaje antes de la implantación.

El artículo "Controlled release of an osteogenic peptide from injectable biodegradable polymeric composites" por Elizabeth L. Hedberg et al. (Journal of Controlled Release, 84 (2002) 137-150) describe una composición que comprende micropartículas de mezcla de poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico)/poli(etilenglicol) (PLGA/PEG), cargadas con el péptido osteogénico TP508, y una fase polimérica (poli(fumarato de propileno) (PPF) entrecruzado con poli(fumarato de propileno)-diacrilato (PPF-DA)) para la fabricación de andamiajes compuestos para fomentar el crecimiento del hueso hacia dentro y permitir una liberación controlada de TP508 cuando se implanta en un sitio ortopédico defectuoso. Los compuestos de PPF resultantes se pueden inyectar directamente y curar *in situ* con intervención quirúrgica mínima.

El fin de la presente invención es proporcionar una composición soporte que se pueda administrar sin la necesidad de cirugía invasora.

35 Según un primer aspecto, la invención proporciona una composición según la reivindicación 1 en el presente documento.

Preferiblemente, la composición es administrable a un ser humano o animal no humano antes de la unión de las partículas de polímero para formar un andamiaje de partículas de polímero.

40 La unión de las partículas de polímero para formar un andamiaje se puede ver como una "solidificación" de estas partículas para formar el andamiaje.

45 En particular, preferiblemente el andamiaje formado por la composición de la invención es una estructura sólida, y la formación del andamiaje a partir de las partículas en la composición se puede denominar como solidificación.

Preferiblemente cuando una composición solidifica para formar un andamiaje cambia de una suspensión o estado viscoso deformable a un estado sólido en el que el andamiaje formado es autosuficiente y retiene su forma. El andamiaje sólido formado puede ser frágil.

50 La unión de las partículas de polímero puede ser debida a, por ejemplo, uno o más de fusión, adhesión, cohesión y entrelazamiento del polímero y/o las partículas.

55 Las partículas de polímero se pueden organizar para que se unan para formar un andamiaje de partículas de polímero después de que la composición se administre a un ser humano o animal no humano.

Preferiblemente, las partículas de polímero son una mezcla de un primer polímero junto con un segundo polímero, en donde la mezcla de los dos polímeros tiene una temperatura de transición vítrea es menor que la temperatura de transición vítrea del segundo tipo de polímero por sí solo.

60 Preferiblemente, las partículas de polímero son una mezcla de un primer polímero junto con un segundo polímero, en donde la mezcla de los dos polímeros tiene una temperatura de transición vítrea de 45°C o menos y en donde esta temperatura de transición vítrea es menor que la temperatura de transición vítrea del segundo tipo de polímero por sí solo.

65

Preferiblemente, las partículas de polímero son una mezcla de un primer polímero junto con un segundo polímero, en donde la mezcla de los dos polímeros tiene una temperatura de transición vítrea de 40°C o menos y en donde esta temperatura de transición vítrea es menor que la temperatura de transición vítrea del segundo tipo de polímero por sí solo.

5 Preferiblemente, las partículas de polímero son una mezcla de un primer polímero junto con un segundo polímero, en donde la mezcla de los dos polímeros tiene una temperatura de transición vítrea de 37°C o menos y en donde esta temperatura de transición vítrea es menor que la temperatura de transición vítrea del segundo tipo de polímero por sí solo.

10 Preferiblemente, las partículas de polímero son una mezcla de un primer polímero junto con un segundo polímero, en donde la mezcla de los dos polímeros tiene una temperatura de transición vítrea por debajo de 37°C pero en donde el segundo tipo de polímero por sí solo tiene una temperatura de transición vítrea por encima de 37°C.

15 Preferiblemente, el primer polímero es lo suficientemente soluble o dispersable en el soporte que el primer polímero lixiviará al menos parcialmente en el soporte. Por ejemplo, el primer polímero puede ser lo suficientemente soluble o dispersable en el soporte que el primer polímero lixiviará al menos parcialmente en el soporte en 20 horas o menos, tal como 10 horas o menos, preferiblemente 5 horas o menos, tal como 2 horas o menos, por ejemplo, 1 hora o menos. En una forma de realización, el primer polímero puede ser lo suficientemente soluble o dispersable en el soporte que el 1% en peso o más del primer polímero, tal como el 5% en peso o más, por ejemplo, el 10% en peso o más, tal como el 25% en peso o más, lixiviará parcialmente en el soporte en 20 horas o menos, tal como 10 horas o menos, preferiblemente 5 horas o menos, tal como 2 horas o menos, por ejemplo, 1 hora o menos.

20 Preferiblemente, el primer polímero es un plastificante. En una forma de realización, el plastificante se selecciona de uno o más de: polietilenglicol (PEG), poli(adipato de propileno) (PPA), poli(adipato de butileno) (PBA), ácido poliláctico (PLA), ácidos poliglicólicos (PGA), poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA), polipropilenglicol, policaprolactona, copolímeros en bloque de polietilenglicol y polipropileno, por ejemplo, el vendido bajo la marca comercial Pluronic<sup>TM</sup>, y oligómeros de bajo peso molecular de cualquiera de los polímeros precedentes (por ejemplo, un oligómero que tiene un peso molecular de 20 kDa o menos). El plastificante también se puede seleccionar de plastificantes convencionales incluyendo, pero no limitados a, adipatos, fosfatos, ftalatos, sebacatos, azolatos y citratos.

En particular, las partículas de polímero pueden ser una mezcla de polímeros, en donde el primer polímero es PEG.

35 El PEG puede tener cualquier peso molecular adecuado. Preferiblemente, el PEG tiene un peso molecular de 800 o menos, tal como 600 o menos, más preferiblemente 400 o menos. Tales polímeros pueden producir la formación de andamiajes con una resistencia a la compresión mejorada. En una forma de realización preferida, se usa PEG300. En otra forma de realización preferida, se usa PEG400.

40 Preferiblemente, el primer polímero produce la movilización de cadena en el segundo polímero, bajando la temperatura de transición vítrea y por tanto, produciendo que el material se ablande a temperaturas menores que de otra manera serían posibles.

45 Preferiblemente, la cantidad del primer polímero presente en las partículas de polímero es desde el 1 al 20% en peso, por ejemplo, desde el 1 al 15% en peso, tal como desde el 2 al 12% en peso, más preferiblemente desde el 3 al 10% en peso, tal como desde el 4 al 8% en peso, por ejemplo, desde el 5 al 7% en peso.

50 Preferiblemente el segundo polímero es un polímero amorfo o semicristalino. Preferiblemente el segundo polímero comprende uno o más polímeros seleccionados del grupo que comprende poli (D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA), ácido poli D,L-láctico (PDLLA), polietilenglicol (PEG), polietilenimina (PEI), poli ( $\alpha$ -hidroxiácidos), ácidos poliláctico o poliglicólico, copolímeros de poli-lactida y poli-glicolida, copolímeros de poli-lactida poli-glicolida y polietilenglicol, poliésteres, poli ( $\epsilon$ -caprolactona), poli (3-hidroxi-butirato), poli (ácido s-caprioco), poli (p-dioxanona), poli (fumarato de propileno), poli (ortoésteres), polímeros de adición de polioli/acetales de diceteno, polianhídridos, poli (anhídrido sebácico) (PSA), poli (carboxibiscarboxifenoxifosfaceno) (PCPP), poli [bis (p-carboxifenoxi) metano] (PCPM), copolímeros de SA, CPP y CPM (como se describe en Tamat y Langer en Journal of Biomaterials Science Polymer Edition, 3, 315-353. 1992 y por Domb en el capítulo 8 de The Handbook of Biodegradable Polymers, Editores Domb A J y Wiseman R M, Harwood Academic Publishers), poli (aminoácidos), poli (pseudoaminoácidos), polifosfacenos, derivados de poli [(dicloro) fosfaceno], poli [(órgano) fosfacenos], polifosfatos, copolímeros en bloque de polietilenglicol y polipropileno, por ejemplo el vendido bajo la marca comercial Pluronic<sup>TM</sup>, polímeros naturales o sintéticos tal como, seda, elastina, quitina, quitosano, fibrina, fibrinógeno, polisacáridos (incluyendo pectinas), alginatos, colágeno, péptidos, polipéptidos o proteínas, copolímeros preparados de los monómeros de cualquiera de estos polímeros, mezclas aleatorias de estos polímeros, cualquier polímero adecuado y mezclas o combinaciones de los mismos.

Preferiblemente, el segundo polímero se selecciona del grupo que comprende ácido poliláctico (PLA), ácidos poliglicólicos (PGA), poli (D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA), ácido poli D,L-láctico (PDLLA), copolímeros de poli-lactida y poli-glicolida y combinaciones de los mismos.

5 En una forma de realización particularmente preferida, el primer polímero es PEG y el segundo polímero se selecciona del grupo que comprende ácido poliláctico (PLA), ácidos poliglicólicos, poli (D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA), ácido poli D,L-láctico (PDLLA), copolímeros de poli-lactida y poli-glicolida y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización preferida, el primer polímero es PEG y el segundo polímero es PLGA.

10 Preferiblemente, la composición comprende una mezcla de un primer polímero que es un plastificante junto con un segundo polímero, en donde la mezcla de los dos polímeros tiene una temperatura de transición vítrea menor que la temperatura de transición vítrea del segundo tipo de polímero por sí solo.

15 Preferiblemente, la composición comprende una mezcla de un primer tipo de polímero que es un plastificante junto con un segundo tipo de polímero, en donde la mezcla de los dos polímeros tiene una temperatura de transición vítrea por debajo de 37°C pero en donde el segundo tipo de polímero tiene una temperatura de transición vítrea por encima de 37°C.

20 El soporte es preferiblemente un soporte acuoso, en particular agua o una solución o suspensión acuosa, tal como solución salina, plasma, aspirado de médula ósea, tampones, tal como solución salina tamponada de Hank (HBSS) HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperacinetanosulfónico), tampón de Ringer, tampón de Krebs, PBS de Dulbecco, y PBS normal; líquidos corporales simulados, concentrado de plaquetas de plasma y medio de cultivo de tejidos.

25 El soporte puede, opcionalmente, contener uno o más agentes de suspensión. El agente de suspensión se puede seleccionar del carboximetilcelulosa (CMC), manitol, polisorbato, polipropilenglicol, polietilenglicol, gelatina, albúmina, alginato, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), bentonita, tragacanto, dextrina, aceite de sésamo, aceite de almendra, sacarosa, goma arábica y goma xantana y combinaciones de los mismos.

30 La proporción de polímero respecto al soporte puede ser desde 4:1 a 1:4, por ejemplo, de 3:1 a 1:3, tal como de 2:1 a 1:2, preferiblemente de 1,5:1 a 1:1,5, por ejemplo de 1,25:1 a 1:1,25, tal como aproximadamente 1:1.

35 Usando una composición que solidifica para formar un andamiaje después de la administración se puede formar un andamiaje que se ajusta a la forma de donde se coloca, por ejemplo, la forma de una cavidad de tejido en la que se coloca. Esto supera un problema con andamiajes fabricados antes de la administración que se deben fabricar a una forma específica antes de la administración, y no se puede insertar a través de un cuello de botella en la cavidad y no se puede expandir para rellenar la cavidad.

40 Preferiblemente, las partículas de polímero se suben a cerca de o por encima de su temperatura de inicio al inyectar en el cuerpo, y por tanto las partículas de polímero se entrecruzarán a una o más partículas de polímero para formar un andamiaje o matriz. Mediante entrecruzar se quiere decir que las partículas de polímero adyacentes se unen. Por ejemplo, las partículas se pueden entrecruzar debido a entrelazamiento de las cadenas de polímero en la superficie de una partícula con las cadenas de polímero en la superficie de otra partícula. Puede haber adhesión, cohesión o fusión entre partículas adyacentes.

45 El primer polímero es lo suficiente soluble/dispersable en el soporte de modo que lixiviará al menos parcialmente en el soporte, dejando detrás el segundo polímero. Preferiblemente, se usan condiciones húmedas que estimulan la lixiviación del primer polímero en el soporte. Según se disipa el soporte en el cuerpo, se puede producir la lixiviación en curso del primer polímero en el soporte residual o líquidos corporales.

50 El segundo de tipo de partícula de polímero por sí sola preferiblemente tiene una temperatura de transición vítrea mayor que la mezcla de los tipos de partícula de polímero. Según esto, después de la lixiviación del primer polímero, las partículas de polímero se endurecen y los puntos de fusión con partículas vecinas se pueden volver resistentes. Por tanto, se forma la estructura de andamiaje endurecida.

Según esto, se puede formar una andamiaje que tiene dureza y resistencia mejoradas, por ejemplo un andamiaje que tiene resistencia a la compresión mejorada.

60 En una forma de realización así como la composición que comprende partículas de polímero que son una mezcla de los dos polímeros, la composición puede comprender además partículas de polímero adicionales. Tales partículas de polímero adicionales pueden comprender cualquier polímero, por ejemplo, cualquiera de los polímeros mencionados anteriormente en relación al primer y segundo polímeros, por ejemplo, PLA, PGA o PLGA. Estas partículas de polímero adicionales pueden comprender un polímero que es el mismo que uno de los polímeros en las partículas de polímero que están en una mezcla de dos polímeros.

65

Preferiblemente, el término administrado se refiere a la colocación de una composición según la invención en o sobre el cuerpo de un ser humano o un animal no humano.

5 Preferiblemente, se pretende que la composición se administre por inyección en el cuerpo de un ser humano o animal no humano. Si la composición se inyecta entonces la necesidad de cirugía invasora para colocar el andamiaje se elimina.

10 Preferiblemente, la composición es suficientemente viscosa para permitir la administración de la composición a un ser humano o animal no humano, preferiblemente por inyección. Preferiblemente se pretende que la composición se administre a temperatura ambiente, y es preferiblemente viscosa a temperatura ambiente. El término temperatura ambiente se pretende que se refiera a una temperatura desde aproximadamente 15°C hasta aproximadamente 25°C, tal como desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 25°C.

15 Alternativamente, la composición se puede calentar por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo a la temperatura corporal (aproximadamente 37°C) o por encima, para la administración. La composición es preferiblemente fluida o viscosa a esta temperatura para ayudar a su administración a un ser humano o animal no humano.

20 Preferiblemente, la composición tiene una viscosidad que permite que se administre, usando una presión normal, desde una jeringuilla que tiene un orificio de aproximadamente 4 mm o menos. El tamaño del orificio dependerá de la aplicación médica, por ejemplo, para muchas aplicaciones óseas se usará una jeringuilla con un orificio de entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 4 mm, sin embargo, para otras aplicaciones se pueden preferir orificios pequeños. Preferiblemente, "presión normal" es la aplicada por un ser humano que administra la composición a un paciente usando una mano.

25 Preferiblemente la composición es de suficiente viscosidad de modo que cuando se administra no se disipa inmediatamente, como haría el agua, sino que en su lugar toma la forma del sitio donde se administra. Preferiblemente algo del soporte se disipará a lo largo del tiempo.

30 Preferiblemente las partículas de polímero se suspenden en el soporte. En una forma de realización, si la composición se deja reposar sustancialmente todas las partículas de polímero permanecerán en suspensión en el soporte, y no caerán de la suspensión. Alternativamente, la composición puede ser tal que si la composición se deja reposar algunas o todas las partículas del polímero caerán de la suspensión.

35 Preferiblemente, las partículas de polímero mismas no son fácilmente solubles en el soporte, por ejemplo, puede ser que no todas las partículas del polímero se disolvieran en el soporte a 25°C después de una hora. Por ejemplo, algunas o todas las partículas del polímero pueden ser insolubles en el soporte.

40 Sin embargo, el primer polímero es al menos parcialmente soluble/dispersable en el soporte. Preferiblemente las partículas de polímero comprenden una mezcla de plastificante y otro polímero, y el plastificante es soluble/dispersable en el soporte.

45 El soporte puede interactuar con las partículas de polímero. El soporte puede interactuar con las partículas de polímero para prevenir o ralentizar la formación de un andamiaje y para permitir que las partículas de polímero se administren a un ser humano o animal no humano antes de que se forme el andamiaje. El soporte puede prevenir la interacción entre las partículas de polímero debido a la separación de las partículas por la suspensión en el soporte. Puede ser que el soporte prevenga por completo la formación del andamiaje antes de la administración, o puede simplemente ralentizar la formación, por ejemplo, permitiendo que el andamiaje empiece pero no complete su formación antes de la administración. En una forma de realización la composición comprende suficiente soporte para prevenir la formación de un andamiaje incluso cuando la composición está a una temperatura que, en ausencia del soporte, produciría que las partículas de polímero formaran un andamiaje. En una forma de realización, la composición comprende suficiente soporte para ralentizar la formación de un andamiaje de modo que cuando la composición está a una temperatura que, en ausencia del soporte, produciría que las partículas de polímero formaran enseguida un andamiaje, un andamiaje no se forma enseguida, por ejemplo, no se forma a lo largo de una  
50 escala de tiempo tal como de una hora a cinco horas.

55 El soporte puede interactuar con las partículas de polímero y producir que la superficie de las partículas se hinche, mientras que permanecen como partículas distintas, permitiendo de esta manera la administración por inyección. Sin embargo, una vez que la composición se ha administrado y el soporte empieza a disiparse, las partículas pueden empezar a deshincharse. El deshinchamiento puede ayudar a la unión de partículas.

60 La interacción de las partículas de polímero con el soporte puede producir que la tempera de transición vítrea de las partículas de polímero cambie. Por ejemplo, la interacción puede producir que la temperatura de transición vítrea disminuya.

65

- 5 El soporte puede actuar como un lubricante para permitir que las partículas de polímero se administren a un ser humano o animal no humano, preferiblemente por inyección. Preferiblemente el soporte proporciona lubricación cuando la composición se administra desde una jeringuilla. El soporte puede ayudar a reducir o prevenir el daño por cizalla a las partículas administradas desde una jeringuilla.
- 10 En una forma de realización, la composición que comprende las partículas de polímero y el soporte permanece viscosa incluso a temperaturas por encima de la temperatura de transición vítrea de las partículas de polímero.
- 15 En una forma de realización, la composición se pretende que se administre a una temperatura por encima de la temperatura de transición vítrea de las partículas de polímero. Por ejemplo, se puede pretender que la composición se administre a una temperatura de hasta aproximadamente 10°C, 20°C, 30°C o 40°C por encima de la temperatura de transición vítrea de las partículas de polímero.
- 20 En una forma de realización, la composición, antes de la administración a un ser humano o animal no humano, comprende suficiente soporte para prevenir que las partículas de polímero formen un andamiaje incluso cuando la composición está a temperatura igual a o por encima de la temperatura de transición vítrea del polímero.
- 25 Preferiblemente la temperatura de transición vítrea de las partículas de polímero está por encima de la temperatura ambiente.
- 30 En una forma de realización, la composición es lo suficientemente viscosa que cuando se administra las partículas permanecen sustancialmente donde se inyectan, y no se disipan inmediatamente. Preferiblemente, el andamiaje se forma antes de que haya alguna disipación sustancial de las partículas. Preferiblemente más de aproximadamente el 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de las partículas inyectadas en un sitio particular permanecerán en el sitio y forman un andamiaje en ese sitio.
- 35 En una forma de realización, cuando la composición de la invención se administra a un ser humano o animal no humano al menos algo del soporte se disipa lejos de las partículas de polímero. En una forma de realización el soporte se disipa en la fase de agua/plasma en el cuerpo. En una forma de realización al menos aproximadamente el 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% o más del soporte se disipa de la composición después de que se administre a un ser humano o animal no humano. En una forma de realización, al menos el 95% del soporte, que es sustancialmente todo el soporte, se disipa de la composición cuando se coloca en el cuerpo de un ser humano o animal no humano. Según esto, se entenderá que, la composición de andamiaje solidificada puede contener poco o nada de soporte. En una forma de realización cualquier soporte que queda en el andamiaje se localizará en poros en el andamiaje, y no es integral al andamiaje, y con el tiempo se sustituirá por líquido corporal o células.
- 40 En una forma de realización las partículas de polímero formarán un andamiaje en el ser humano o animal no humano una vez que al menos parte del soporte se ha disipado lejos de las partículas de polímero.
- 45 Preferiblemente, para que las partículas de polímero formen un andamiaje la temperatura alrededor de las partículas, por ejemplo, en el ser humano o animal no humano donde se administra la composición, debe ser aproximadamente igual a, o mayor que, la temperatura de transición vítrea de las partículas de polímero. Preferiblemente, a tales temperaturas las partículas de polímero entrecruzarán a una o más de otras partículas de polímero para formar un andamiaje o matriz. Mediante entrecruzamiento se quiere decir que las partículas de polímero adyacentes se unen. Por ejemplo, las partículas se pueden entrecruzar debido al entrelazamiento de las cadenas de polímero en la superficie de una partícula con las cadenas de polímero en la superficie de otra partícula. Puede haber adhesión, cohesión o fusión entre partículas adyacentes.
- 50 Las partículas en la composición se pueden adaptar a entrecruzamiento una vez se han administrado a un ser humano o animal no humano. Preferiblemente el entrecruzamiento se produce a una temperatura por encima de la temperatura de transición vítrea de las partículas de polímero. En una forma de realización, el entrecruzamiento se produce cuando al menos algo del soporte se ha disipado de la composición. El entrecruzamiento de las partículas de polímero puede producir que las partículas de polímero formen un andamiaje.
- 55 En una forma de realización, para que las partículas en la composición se entrecrucen y formen un andamiaje la temperatura de las partículas de estar a o por encima de la temperatura de transición vítrea de las partículas, y al menos algo del soporte se debe haber disipado de la composición.
- 60 Preferiblemente se formaría un andamiaje en el cuerpo de un ser humano o animal no humano después de que la composición se haya administrado y al menos algo del soporte se haya disipado.
- 65 Las partículas se pueden organizar para entrecruzarse usando una molécula enlazadora. El método de entrecruzamiento usado puede ser como se describe en el documento PCT/GB2004/001419.
- Preferiblemente las partículas de polímero son tales que en ausencia de cualquier soporte formarían un andamiaje/matriz cuando se colocan a una temperatura igual a o por encima de su temperatura de transición vítrea.

A o por encima de la temperatura de transición vítrea las partículas de polímero se pueden entrecruzar para formar un andamiaje/matriz.

5 Se puede usar una composición viscosa según la invención como un andamiaje inyectable. Para ser usada como andamiaje inyectable la composición debe lo suficientemente viscosa que se pueda administrar, preferiblemente por inyección, a un sujeto humano o animal no humano, donde después solidificará para formar un andamiaje. El andamiaje se puede usar como una plataforma para crecimiento de tejido. El andamiaje puede proporcionar un soporte para la formación de tejido. La composición se puede usar sola, o se puede sembrar con una terapia celular/células o coadministrar con una terapia celular/células. La terapia celular implica usar células para reparar tejidos que han sido dañados, por ejemplo, por enfermedad, para generar nuevos tejidos con las actividades funcionales deseadas.

10 Preferiblemente el andamiaje formado después de la inyección de la composición es adecuado para la reparación eficaz de tejido *in vivo*.

15 El andamiaje formado puede ser poroso, es decir, puede tener poros o espacios entre las partículas. Los poros pueden surgir debido a las propiedades de empaquetamiento de las partículas de polímero, por ejemplo, si las partículas son de forma irregular o esférica entonces se formarán poros entre las partículas.

20 Las partículas de polímero también se pueden denominar micropartículas de polímero, y los términos partícula(s) y micropartícula(s) se usan de forma intercambiable. Las partículas pueden ser porosas o sólidas, o una mezcla de las mismas. Las partículas pueden ser sustancialmente esféricas, en cuyo caso se pueden denominar microesferas.

25 Preferiblemente las partículas de polímero tienen un tamaño en su dimensión más larga, o su diámetro si son sustancialmente esféricas, de menos de aproximadamente 3000  $\mu\text{m}$  y preferiblemente más de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ . Más preferiblemente las partículas tienen una tamaño en su dimensión más larga, o su diámetro, de menos de aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente las partículas tienen una tamaño en su dimensión más larga, o su diámetro, de entre aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente las partículas de polímero del tamaño deseado son incapaces de pasar a través de un cedazo o filtro con un tamaño de poro de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , pero pasarán a través de un cedazo o filtro con un tamaño de poro de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ . Más preferiblemente las partículas de polímero del tamaño deseado son incapaces de pasar a través de un cedazo o filtro con un tamaño de poro de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , pero pasarán a través de un cedazo o filtro con un tamaño de poro de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

35 Los polímeros usados pueden ser biodegradables y/o biocompatibles.

Preferiblemente el andamiaje producido por la composición de la invención es biocompatible y/o biodegradable.

40 La formación del andamiaje a partir de la composición, una vez administrada a un ser humano o animal no humano, preferiblemente lleva desde aproximadamente 20 segundos hasta aproximadamente 24 horas, preferiblemente entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 5 horas, preferiblemente entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 1 hora, preferiblemente menos de aproximadamente 30 minutos, preferiblemente menos de aproximadamente 20 minutos. Preferiblemente la solidificación se produce entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 20 minutos desde la administración.

45 El soporte puede ser biodegradable y/o biocompatible y/o bioabsorbible.

50 Preferiblemente la composición comprende desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 70% de partículas y desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 70% de soporte; por ejemplo, la composición puede comprender desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 60% de partículas y desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 60% de soporte; la composición puede comprender aproximadamente el 50% de partículas y aproximadamente el 50% de soporte. Los porcentajes mencionados anteriormente se refieren todos a porcentaje en peso.

55 Cambiar la atmósfera/medio ambiente alrededor de la composición viscosa puede producir que las partículas de polímero solidifiquen.

60 Preferiblemente la composición se puede almacenar a temperatura, presión y atmósfera ambiente, hasta que se necesite. Esto tiene la ventaja de que el almacenamiento es barato y fácil, y la administración es sencilla. Alternativamente, la composición se puede almacenar en un frigorífico o congelador antes del uso. Puede ser que las partículas de la composición se almacenen en una forma seca, y el soporte solo se añade cuando la composición se necesita para uso.

65 Se pueden incorporar otras sustancias tales como factores de crecimiento y/o moléculas de adhesión en las partículas y/o el soporte antes y/o después de que se combinen para formar la composición de la invención. Se

5 pueden seleccionar otras sustancias incorporadas en las partículas y/o el soporte del grupo que comprende aminoácidos, péptidos, proteínas, azúcares, anticuerpos, ácido nucleico, antibióticos, antimicóticos, factores de crecimiento, esteroides, material sintético, moléculas de adhesión, colorantes/tintes (que se pueden usar para identificación), radioisótopos (que pueden ser para la detección por rayos X y/o seguimiento de degradación), y otros constituyentes adecuados, o combinaciones de los mismos.

10 La composición también puede incluir células, las células se pueden incorporar en la composición antes o después de que el soporte y las partículas se mezclen para formar la composición. Las células pueden derivar de un paciente que se va a tratar con la composición. Las células pueden incluir condrocitos, condroblastos, osteocitos, osteoblastos, fibroblastos, células madre y cualquier otra célula adecuada.

15 Se pueden administrar productos entre o desde las partículas incorporando tales productos en las partículas y/o el soporte antes y/o después de se combinen para formar la composición de la invención. Por ejemplo, se pueden administrar materiales inorgánicos, cerámicos, factores de crecimiento, proteínas y/o moléculas pequeñas entre o desde las partículas incorporando tales productos en las partículas y/o el soporte antes y/o después que se combinen para formar la composición de la invención.

20 La composición puede comprender una mezcla de partículas sensibles a temperatura y partículas no sensibles a temperatura. Preferiblemente las partículas no sensibles a la temperatura son partículas con una temperatura de transición vítrea que está por encima de la temperatura a la que la composición se pretende usar. Preferiblemente, en una composición que comprende una mezcla partículas sensibles a la temperatura y partículas no sensibles a la temperatura la proporción de partículas sensibles a la temperatura respecto a las no sensibles a la temperatura es aproximadamente 3:1, o menor, por ejemplo, 4:3. Las partículas sensibles a la temperatura son preferiblemente capaces de entrecruzarse entre sí cuando la temperatura de la composición se sube a o por encima de la temperatura de transición vítrea de estas partículas. Al controlar la proporción de partículas sensibles a la temperatura respecto a partículas no sensibles a la temperatura puede ser posible manipular la porosidad del andamiaje resultante.

30 Preferiblemente la composición no reacciona con el plástico usado para hacer jeringuillas.

Las partículas para uso en la invención se pueden hacer por un método que comprende los pasos de:

- mezclar un primer polímero con un segundo polímero para formar una mezcla de polímeros, en donde el primer y/o segundo polímeros están fundidos;
- solidificar la mezcla de polímeros para proporcionar una mezcla de polímeros sólida;
- romper la mezcla de polímeros sólida para producir micropartículas sólidas.

40 La combinación del primer y segundo polímeros se puede lograr por mezcla. El primer y/o segundo polímeros se pueden fundir para estar fundidos antes de o durante la combinación del primer y segundo polímeros. La combinación se puede realizar en una placa caliente.

La mezcla de polímeros se puede solidificar enfriando la mezcla; la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente o más baja.

45 La mezcla de polímeros sólida se puede romper en partículas, para su uso en la composición, usando picado, rallado, pulverización, molido, martilleo, aplastado, esfertonización, o combinaciones de las mismas.

50 Alternativamente, se pueden usar métodos seleccionados de métodos de emulsión (incluyendo emulsión única y doble), inversión de fase, extracción de solvente, evaporación de solvente, fusión caliente o rociado de solvente, emulsificación de membrana, emulsificación por precipitación, líquidos supercríticos, sonicación, generación de gotas microfluídicas, métodos de emulsión no acuosa, granulación, y combinaciones de las mismas para preparar partículas para su uso en la invención.

55 En una forma de realización la composición no comprende un cemento. En una forma de realización la composición no comprende un cemento de fosfato de calcio, un cemento cerámico o un cemento óseo de PMMA.

60 En una forma de realización, la composición puede comprender uno o más materiales particulados adicionales. Preferiblemente, el material particulado adicional no se une con las partículas de polímero para formar realmente el andamiaje. Sin embargo, puede estar presente en el andamiaje formado debido a estar dispersado o encapsulado en las partículas o atrapado en la estructura. Preferiblemente, el material particulado adicional es un cerámico. Por ejemplo, el material particulado adicional puede ser un material particulado de fosfato de calcio, tal como fosfato beta tricálcico o hidroxiapatita, o puede ser un biovidrio. El material particulado adicional puede estar presente en la composición en una cantidad desde el 0 al 90% en peso; preferiblemente desde el 5 al 60% en peso; más preferiblemente desde el 10 al 50% en peso, por ejemplo, desde el 15 al 45% en peso, tal como desde el 20 al 40% en peso.



En una forma de realización, partículas cerámicas pueden estar adicionalmente presentes en la composición. Esto típicamente será un tipo de partícula insensible a la temperatura. Alternativamente o además, la partículas de polímero en la composición pueden ellas mismas contener un componente cerámico. Esto será típicamente un tipo de partícula insensible a la temperatura.

5 La inclusión de material cerámico sea como partículas separadas o en las partículas de polímero puede aumentar la osteoconductividad y/o añadir osteoinductividad.

Según otro aspecto, la invención proporciona un método según la reivindicación 13 en el presente documento.

10 El método se puede practicar en tejido *in vivo* o *in vitro*.

En una forma de realización, el método se lleva a cabo en condiciones húmedas. Tales condiciones pueden estimular la lixiviación del primer polímero en el soporte. Según esto, se puede formar un andamiaje que tiene dureza y resistencia mejoradas, por ejemplo, un andamiaje que tiene resistencia a la compresión mejorada.

15 Se pueden usar condiciones de un 30% o más de humedad relativa, tal como el 40% o más, por ejemplo, el 50% o más, tal como el 60% o más, por ejemplo, el 70% o más.

20 El método se puede usar en aplicaciones cosméticas, por ejemplo, para proporcionar un andamiaje en tejido con arrugas para reducir la aparición de la arruga.

Según un aspecto adicional, la invención proporciona un andamiaje producido proporcionando una composición según el primer aspecto de la invención y produciendo que las partículas de polímero se unan para formar un andamiaje sólido.

25 Según un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de una composición según el primer aspecto de la invención en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un andamiaje de tejido.

30 El andamiaje formado por cualquier método y/o composición de la invención se puede usar para tratar tejido dañado. En particular, el andamiaje se puede usar para estimular o permitir que vuelvan a crecer células en un tejido dañado.

La composición de la invención se puede usar para producir andamiajes para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica, tal como, pero no limitada a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, artrosis, quemaduras, atrofia discal espinal, cánceres, atrofia hepática y otros trastornos hepáticos, relleno de cavidades óseas, regeneración o reparación de fracturas óseas, diabetes mellitus, reconstrucción de uréter o vejiga, prolapso de la vejiga o el útero, tratamiento de FIV, trastornos de atrofia muscular, atrofia del riñón, reconstrucción de órganos y cirugía cosmética.

40 Según un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de una composición según la invención como un material de andamiaje inyectable en la regeneración de tejido y/o en el tratamiento de daño a tejidos.

45 Según un aspecto aún adicional, la invención proporciona el uso de una composición según la invención en la preparación de un andamiaje para el cultivo de células. El andamiaje y las células cultivadas se pueden usar para el procesamiento de metabolitos, ensayo de fármacos o secreción de proteínas. Las células cultivadas pueden ser células madre, células hepáticas o cualquier otra célula adecuada.

Según otro aspecto, la invención proporciona un kit para su uso en la producción de un andamiaje de tejidos que comprende una composición según la invención e instrucciones para usar la composición.

50 El kit puede incluir una jeringuilla para usar en la inyección de la composición. La composición se puede proporcionar precargada en la jeringuilla, lista para su uso.

55 Preferiblemente el kit se puede almacenar bien refrigerado o a temperatura ambiente.

Según otro aspecto, la invención proporciona un método de producir un andamiaje según la reivindicación 18 en el presente documento.

60 Preferiblemente, la lixiviación del primer polímero en el soporte en el paso (c) produce un aumento en la resistencia a la compresión del andamiaje obtenido en el paso (b).

Se pueden usar condiciones húmedas en el paso (c) para estimular la lixiviación del primer polímero.

65 El experto en la materia apreciará que las características preferidas del primer aspecto de la invención se pueden aplicar a todos los aspectos de la invención.

Las formas de realización de la invención se describirán ahora, a modo de ejemplo solo, con referencia a las siguientes figuras.

5 La **figura 1** ilustra los perfiles reológicos de andamiajes de PLGA/PEG después de la fabricación en (a) condiciones húmedas donde PEG lixivía fuera de las partículas de polímero y (b) condiciones no húmedas donde PEG no lixivía fuera de las partículas de polímero;

10 La **figura 2** ilustra las resistencias a la compresión relativas de los andamiajes de PLGA/PEG después de la fabricación tanto en condiciones húmedas como no húmedas;

15 La **figura 3a** es un espectro de masas que muestra la lixiviación de PEG desde el andamiaje, que muestra la cantidad de PEG restante en el andamiaje en cada punto temporal, en relación a los iones de PEG400 con una masa de 300,2 Da;

20 La **figura 3b** es un espectro de masas que muestra la lixiviación de PEG desde el andamiaje, que muestra la cantidad de PEG restante en el andamiaje en cada punto temporal, en relación a los iones de PEG400 con una masa de 413,2 Da;

25 La **figura 3c** es un espectro de masas que muestra la lixiviación de PEG desde el andamiaje, que muestra la cantidad de PEG restante en el andamiaje en cada punto temporal, en relación a los iones de PEG400 con una masa de 613,2 Da;

30 La **figura 4** ilustra los valores de resistencia a la compresión para andamiajes de PLGA que contienen PEG al 10% en tres pesos moleculares diferentes después de ser sumergidos durante 24 horas en agua destilada.

### 25 **Ejemplo 1 - Producción y ensayo de andamiajes**

#### 30 **a) Producción de andamiajes**

30 Se combinaron micropartículas fabricadas de poli(ácido láctico-co-glicólico) y el agente plastificante poli(etilenglicol) (5%) con una solución salina (0,9%) en una proporción 1:1 y la mezcla se extruyó de una jeringa en una bolsa de plástico sellable precalentada a 37°C. La bolsa se selló y se colocó en un horno durante 2 horas para formar andamiajes, antes de la retirada del andamiaje y su análisis. La bolsa mimetizaba el medio *in vivo* reteniendo la humedad lo que produce un entorno más húmedo. El experimento se repitió pero sin usar la bolsa, actuando de esta manera como un control (medio no húmedo).

#### 35 **b) Evaluación reológica de las partículas**

40 Se rompieron andamiajes fabricados como en la parte a) en forma particulada y se secaron durante la noche, antes de la evaluación reológica. Se evaluó el perfil técnico de ambos materiales particulados (húmedo y no húmedo) junto con PLGA desnudo con un reómetro (Anton Parr Physica - MCR 301) usando una geometría de placas paralelas. Las muestras (0,5 g) se evaluaron usando una prueba de oscilación (deformación del 0,1%) para medir el cambio en el ángulo de fase (tan delta) según se calentaba el material desde 4°C a 90°C.

45 Los resultados de la evaluación reológica se muestran en la figura 1.

#### 50 **c) Ensayo mecánico de los andamiajes**

50 Se prepararon andamiajes en condiciones húmedas y no húmedas como en la parte a). Se usó un analizador de textura (Stable Micro Systems TX.HD plus para evaluar la resistencia a la compresión relativa de los andamiajes fabricados tanto en las condiciones húmedas como las no húmedas. Se aplicó una carga de 50 kg a cada andamiaje a una velocidad de avance del punzón de 1 mm/seg usando una sonda de 10 mm de diámetro a temperatura ambiente. Se registró el límite de fluencia a la compresión en megapascales (MPa) para cada andamiaje usando un gráfico de esfuerzo frente a deformación tomando el primer pico de fractura como el límite de elasticidad.

55 Los resultados de los ensayos de resistencia a la compresión se muestran en la figura 2.

### 60 **Ejemplo 2 - Cuantificación de la lixiviación de PEG**

#### 60 **a) Preparación de la muestra**

65 Se resuspendieron andamiajes de PLGA preparados en condiciones no húmedas ( $n = 3$ ) y que contenían PEG al 5% en agua destilada (1 ml por andamiaje) y se mantuvieron en un incubador a 37°C/CO<sub>2</sub> al 5%. En puntos temporales específicos el agua se aspiró de los andamiajes, se almacenó a 4°C para análisis posterior y se substituyó con fresca. Los puntos temporales usados eran como sigue: 30 min, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 24 horas, 72 horas, 96 horas, 7 días, 10 días, 14 días.

5 Cada alícuota de 1 ml se analizó usando espectrometría de masas (MS) para evaluar la concentración de PEG en cada uno y por tanto, la cantidad de PEG que quedaba en el andamiaje en cada punto temporal. Se preparó una curva de calibración usando concentraciones conocidas de PEG en agua destilada con una dilución adicional de 1 en 1000 requerida para cada muestra debido a la sensibilidad del instrumento de MS.

**b) Espectrometría de masas**

10 Se llevó a cabo espectrometría de masas (MS) en las concentraciones de PEG conocidas y desconocidas usando un espectrómetro de masas Waters Quattro Ultima (sistema Agilent 1100 con una bomba binaria y desgasador). Las muestras se siguieron durante un minuto en modo SIR (registro de ión seleccionado) para detectar iones de PEG 400 con las siguientes masas: 300,2, 413,2 y 613,2 Da (con una abertura de 0,01 Th cada una a un voltaje de cono de 35 V). Se ajustó el gas del cono a 70 l/h y la desolvatación a 520 l/h. La temperatura fuente era 125°C y la temperatura de desolvatación era 350°C.

15 Se usó una solución soporte de agua al 20%, acetonitrilo al 80% y ácido fórmico al 0,1% para introducir las muestras de PEG en el MS. Se usó el siguiente perfil de flujo para asegurar una forma de pico lisa y eliminación eficaz de la muestra del sistema: 200 µl/min entre 0-0,2 minutos aumentando a 500 µl/min a los 0,2 minutos y mantenido a 500 µl/min durante 0,8 minutos.

20 Los espectros de masas se muestran en las figuras 3a a 3c.

**Conclusiones**

25 Cuando se compara el perfil reológico del andamiaje de PGLA/PEG mantenido en condiciones secas con el mantenido en condiciones húmedas hay un desplazamiento a la izquierda entre 20 y 40°C, lo que indica lixiviación adicional de PEG desde el material de PLGA en condiciones húmedas.

30 Esta lixiviación adicional del PEG se considera que es un factor contribuyente para la resistencia a la compresión aumentada del andamiaje producido en condiciones húmedas cuando se compara con el fabricado en condiciones no húmedas.

35 Los datos de la MS muestran que la mayoría del PEG liberado lo hace en las primeras 24-48 horas (liberación en ráfaga). Esta liberación en ráfaga es característica de andamiajes porosos por lo cual los poros actúan como canales a través de los cuales el PEG atrapado en la superficie de los andamiajes puede difundir en el agua circundante. La velocidad de lixiviación de PEG depende de la masa demostrando el espectro de 302,2 la liberación más rápida y demostrando el espectro de 613,2 la liberación más lenta. Crucialmente, tanto los espectros de 302,2 como de 413,2 confirman que PEG lixivía fuera del material en los cortos intervalos de tiempo (0-2 horas) que se usaron para fabricar los andamiajes en condiciones húmedas.

40 **Ejemplo 3 - Efecto del peso molecular de PEG**

**a) Fabricación de andamiajes**

45 Se usaron tres pesos moleculares de PEG; PEG 200, 300 y 400. Se fabricaron nueve andamiajes para dar n = 3 para las tres formulaciones.

50 Se creó una mezcla de PLGA (35 kDa) y PEG (carga del 10%) con cada uno de los tres pesos moleculares de PEG usando el método de mezcla por fusión.

55 El material mezclado se molió en micropartículas, que después se tamizaron en una fracción de tamaño 200-350 µm. Para fabricar cada andamiaje, se combinaron 300 mg de cada mezcla PLGA/PEG para cada formulación con 0,35 cc de solución salina. El material se empaquetó en un molde de PTFE (12 mm x 6 mm) y se sinterizó durante 2 horas a 37°C.

Después de la fabricación, los andamiajes se conservaron en los moldes (pero con las bases retiradas) separados de las bolsas de plástico y sumergidos en 30 ml de agua destilada dentro de un envase de plástico de 100 ml. Los envases se sellaron y mantuvieron en el horno durante 24 horas adicionales a 37°C.

60 **b) Ensayos mecánicos**

Se llevó cabo el ensayo de compresión usando un analizador de textura TA.HD+ (sistemas microestables) para determinar la fuerza requerida para romper cada andamiaje a deformación creciente.

Cada andamiaje se comprimió con una carga de 50 kg a una velocidad de avance del punzón de 0,04 mm por seg usando una sonda de delrin de 10 mm de diámetro para aplicar la fuerza. Todos los ensayos se llevaron a cabo a 37°C usando una cámara de temperatura controlada.

- 5 Los resultados se muestran en la figura 4. El valor para cada punto de rotura se da como la resistencia a la compresión del andamiaje en megapascales (MPa).

#### **Conclusiones**

- 10 Se puede concluir que la resistencia a la compresión de los andamiajes aumenta al disminuir el peso molecular de PEG. Se cree que esto es un resultado de que las moléculas de PEG más pequeñas lixivian más rápidamente de los andamiajes lo que produce un aumento en la temperatura de transición vítrea del PLGA.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende partículas de polímero y un soporte, en donde las partículas de polímero son una mezcla de al menos un primer polímero y un segundo polímero, en donde el primer polímero es al menos parcialmente soluble o dispersable en el soporte, en donde la cantidad del primer polímero presente en las partículas de polímero es desde el 1 al 20% en peso y la proporción de polímero respecto al soporte es desde 4:1 a 1:4, y en donde las partículas de polímero son una mezcla de un primer polímero junto con un segundo polímero donde la mezcla de los dos polímeros tiene una temperatura de transición vítrea menor que la temperatura de transición vítrea del segundo tipo de polímero por sí solo, y en donde las partículas de polímero se pueden unir mediante uno o más de fusión, adhesión, cohesión o entrelazamiento del polímero y/o las partículas para formar un andamiaje de partículas de polímero, y en donde la composición es administrable a un ser humano o animal no humano.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la mezcla de los dos polímeros tiene una temperatura de transición vítrea de 45°C o menos.
3. La composición de la reivindicación 2, en donde la mezcla de los dos polímeros tiene una temperatura de transición vítrea de 37°C o menos.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el primer polímero es un plastificante.
5. La composición de la reivindicación 4 en donde el plastificante se selecciona de: polietilenglicol (PEG), poli(adipato de propileno) (PPA), poli(adipato de butileno) (PBA), ácido poliláctico (PLA), ácidos poliglicólicos (PGA), poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA), polipropilenglicol, policaprolactona, copolímeros en bloque de polietilenglicol y polipropileno, y oligómeros de bajo peso molecular de cualquiera de los polímeros precedentes.
6. La composición de la reivindicación 5 en donde el plastificante es PEG que tiene un peso molecular de 800 o menos, tal como 400 o menos.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la cantidad del primer polímero presente en las partículas de polímero es desde el 3 al 10% en peso.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el segundo polímero es un polímero amorfo o semicristalino.
9. La composición de la reivindicación 8 en donde el segundo polímero se selecciona del grupo que comprende ácido poliláctico (PLA), ácidos poliglicólicos, poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA), ácido poli D,L-láctico (PDLLA), copolímeros de polilactida y poliglicolida y combinaciones de los mismos.
10. La composición de la reivindicación 9 en donde el primer polímero es PEG y el segundo polímero es PLGA.
11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el soporte es un soporte acuoso, tal como agua o una solución o suspensión acuosa seleccionada de solución salina, plasma, aspirado de médula ósea, tampones, líquidos corporales simulados, concentrado de plaquetas de plasma y medio de cultivo de tejidos.
12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en un método terapéutico de proporcionar un andamiaje en un tejido del cuerpo de un ser humano o animal no humano, el método comprende inyectar la composición en el tejido, y dejar que las partículas de polímero se unan para formar un andamiaje sólido al ser la temperatura alrededor de las partículas igual a o mayor que la temperatura de transición vítrea de las partículas de polímero.
13. Un método de proporcionar un andamiaje en un tejido del cuerpo de un ser humano o animal no humano para aplicaciones cosméticas, el método comprende inyectar la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el tejido, y dejar que las partículas de polímero se unan para formar un andamiaje sólido al ser la temperatura alrededor de las partículas igual a o mayor que la temperatura de transición vítrea de las partículas de polímero con la exclusión de métodos terapéuticos y/o quirúrgicos.
14. Un andamiaje producido al proporcionar una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y producir que las partículas de polímero se unan para formar un andamiaje sólido al ser la temperatura alrededor de las partículas igual a o mayor que la temperatura de transición vítrea de las partículas de polímero.

15. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la producción de un andamiaje de tejido o en la preparación de un andamiaje para el cultivo de células.
- 5 16. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como un material de andamiaje inyectable en la regeneración de tejidos y/o en el tratamiento de daño a tejidos.
- 10 17. Un kit para su uso en la producción de un andamiaje de tejidos que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 e instrucciones para usar la composición, el kit opcionalmente incluye además una jeringuilla para su uso en inyectar la composición.
- 15 18. Un método de producir un andamiaje, que comprende:
- 20 (a) proporcionar una composición que comprende partículas de polímero y un soporte, en donde las partículas de polímero son una mezcla de al menos un primer polímero junto con un segundo polímero, en donde la mezcla de los dos polímeros tiene una temperatura de transición vítrea menor que la temperatura de transición vítrea del segundo tipo de polímero por sí solo, y en donde el primer polímero es al menos parcialmente soluble o dispersable en el soporte, en donde la cantidad del primer polímero es desde el 1 al 20% en peso y la proporción de polímero respecto al soporte es desde 4:1 a 1:4, y en donde las partículas de polímero se pueden unir mediante uno o más de fusión, adhesión, cohesión o entrelazamiento del polímero y/o las partículas para formar un andamiaje de partículas de polímero,
- 25 (b) dejar que las partículas de polímero se unan para formar un andamiaje sólido al ser la temperatura alrededor de las partículas igual a o mayor que la temperatura de transición vítrea de las partículas de polímero, y
- (c) dejar que el primer polímero lixivie en el soporte, en virtud del hecho de que el primer polímero es al menos parcialmente soluble o dispersable en el soporte, de modo que la temperatura de transición vítrea aumenta y el andamiaje se endurece.
- 30 19. El método de la reivindicación 18, en donde después de la lixiviación del primer polímero, la mayor temperatura de transición vítrea del segundo polímero produce que las partículas de polímero se endurezcan y los puntos de fusión con las partículas vecinas se vuelvan resistentes, de modo que la lixiviación del primer polímero en el soporte en el paso (c) produce un aumento en la resistencia a la compresión del andamiaje obtenido en el paso (b).

Figura 1

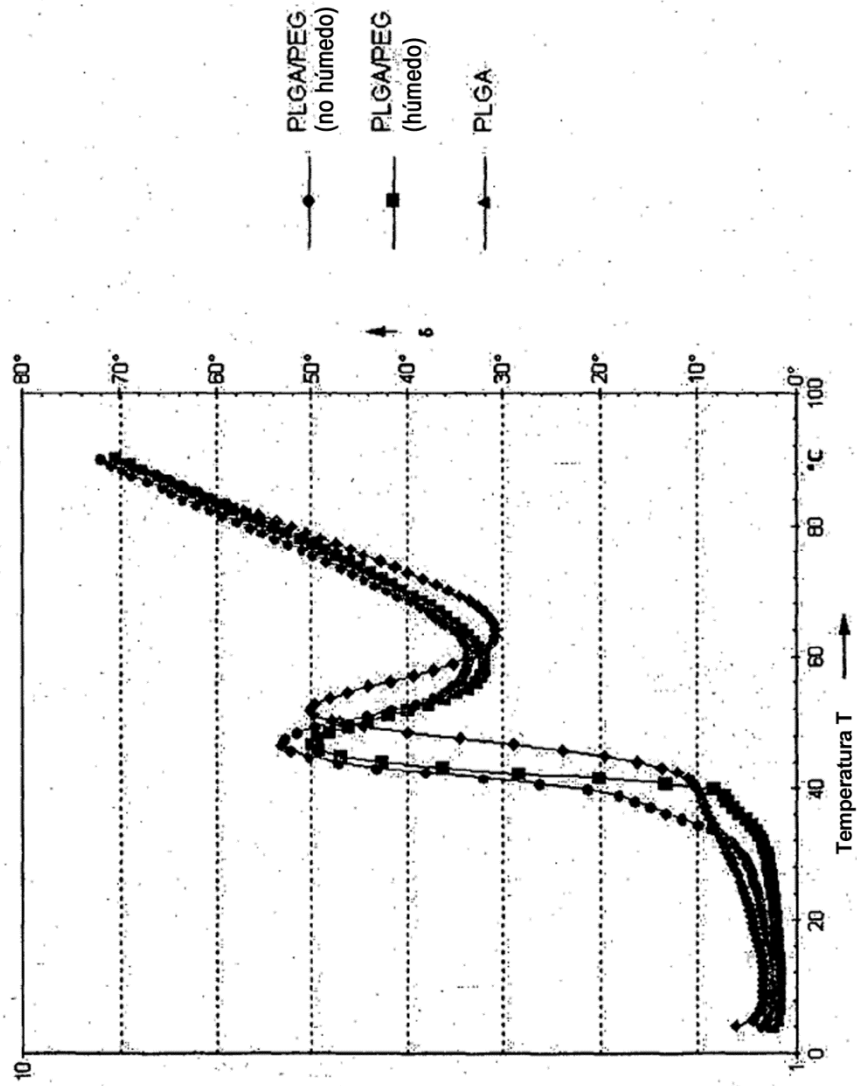
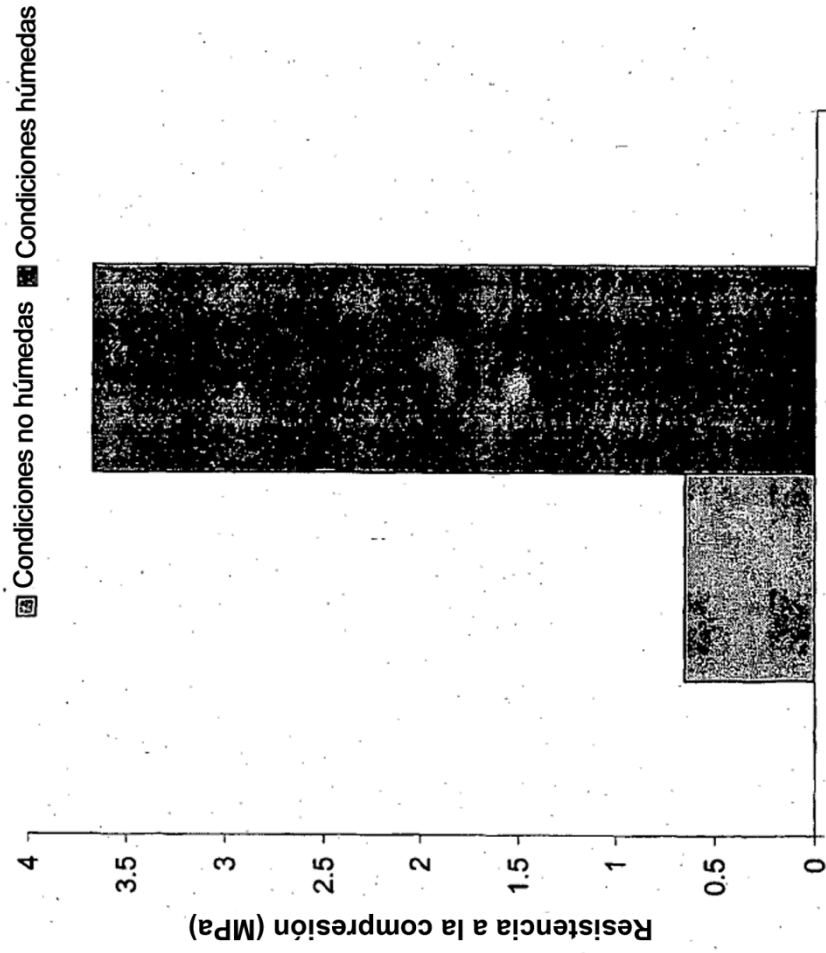


Figura 2





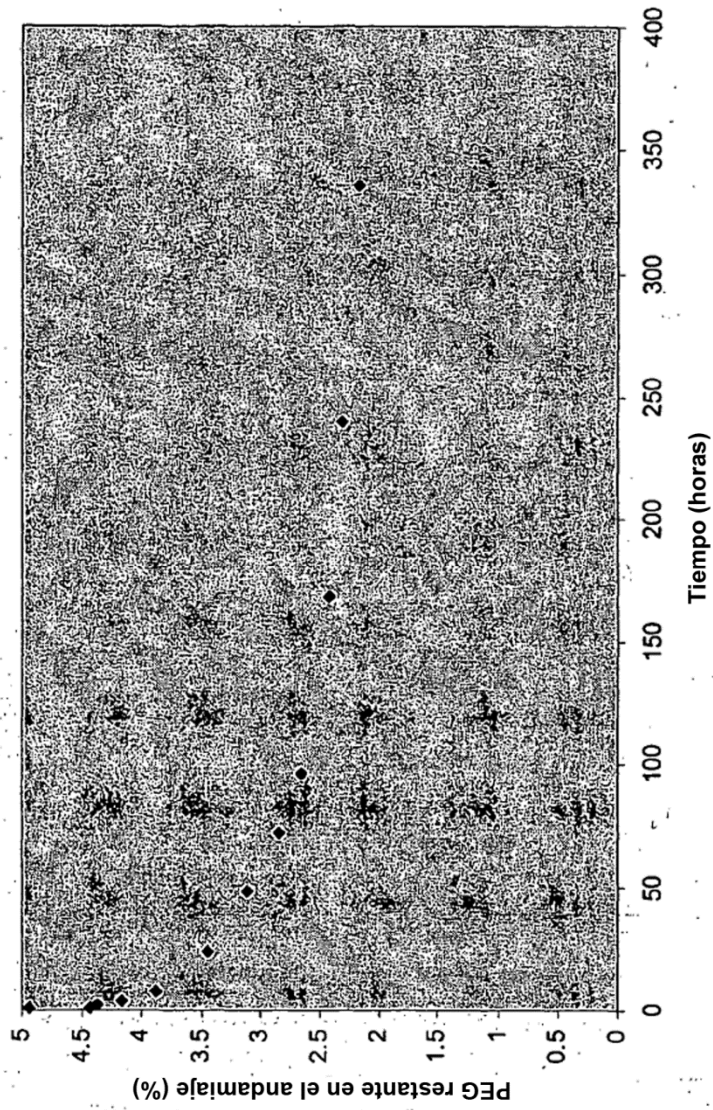


Figura 3a

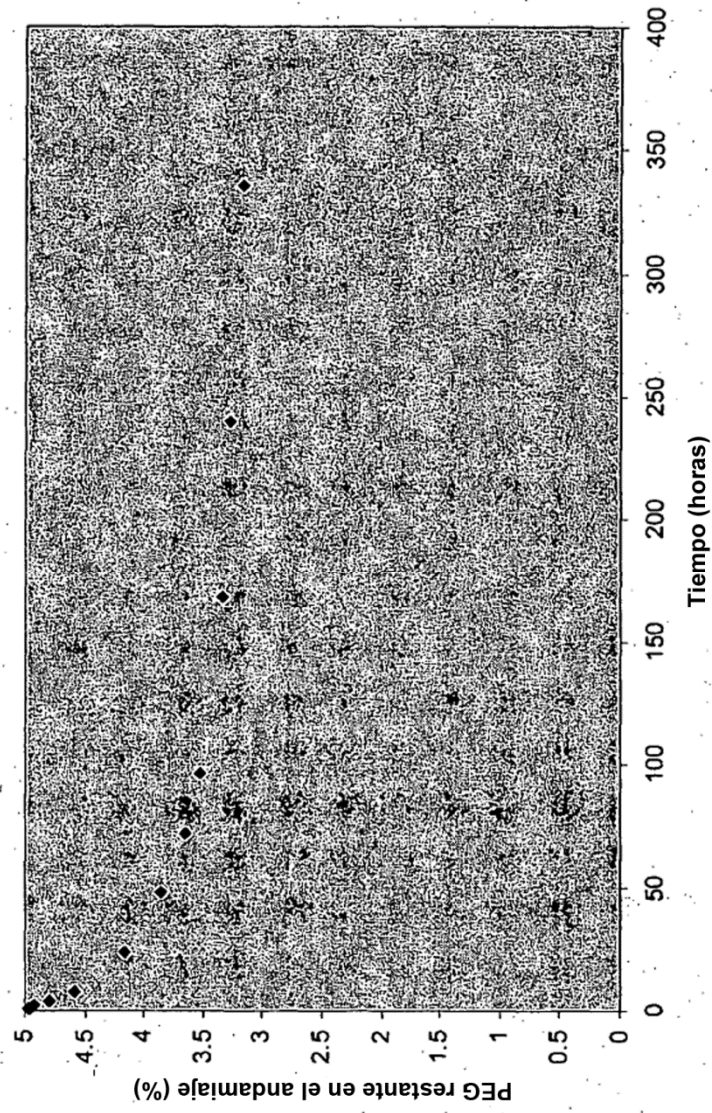


Figura 3b

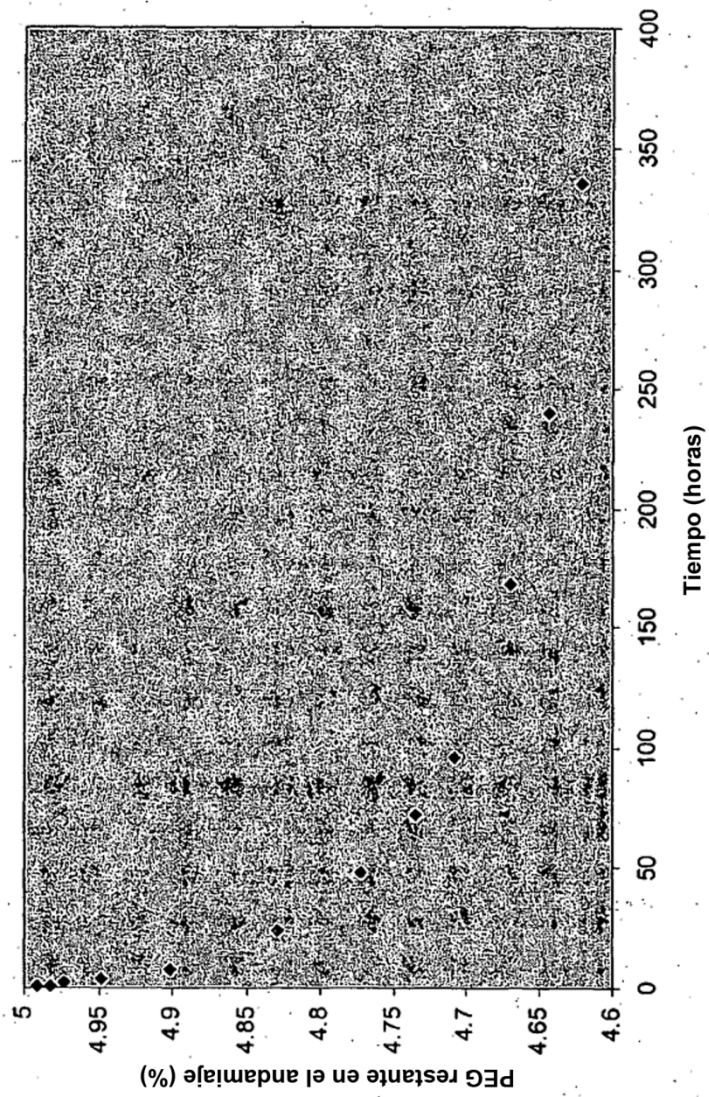


Figura 3c

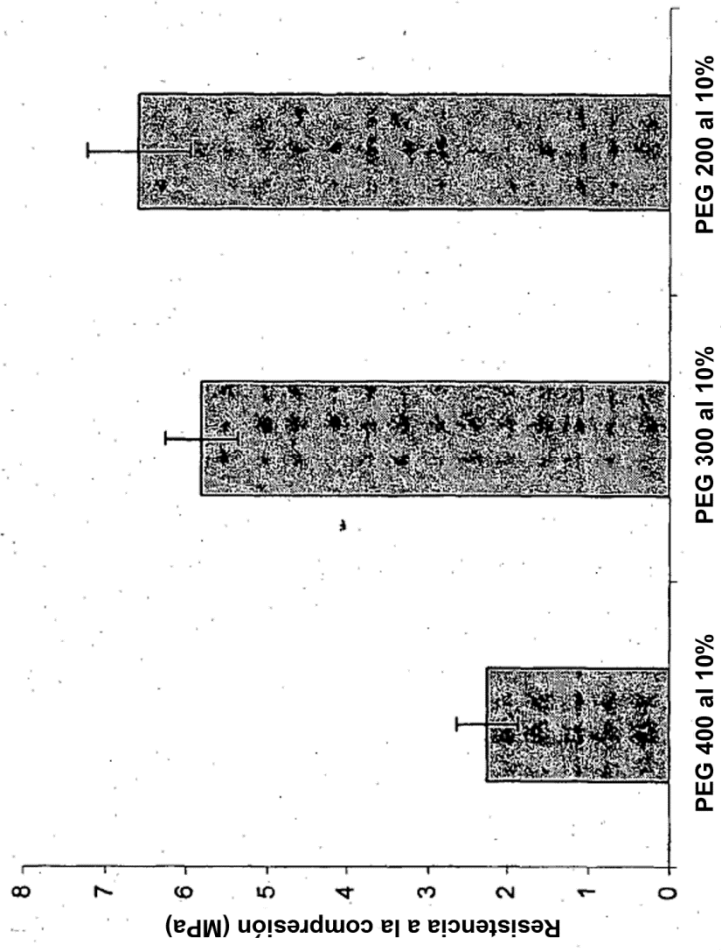


Figura 4