

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 103**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/00** (2006.01)

**A61L 24/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2010 E 10251803 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2311376**

54 Título: **Prevención de la gelificación prematura de dispositivos de administración para materiales con una formación dependiente del pH**

30 Prioridad:

**16.10.2009 US 252268 P**  
**16.03.2010 US 724448**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.11.2016**

73 Titular/es:

**CONFLUENT SURGICAL INC. (100.0%)**  
**311 Enterprise Drive**  
**Plainsboro, NJ 08536 , US**

72 Inventor/es:

**OHRI, RACHIT y**  
**BLASKOVICH, PHILLIP**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 591 103 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**

Prevención de la gelificación prematura de dispositivos de administración para materiales con una formación dependiente del pH

**Ámbito técnico**

- 5 La presente divulgación se refiere a aparatos para la aplicación de hidrogeles en el cuerpo. Más particularmente, la presente divulgación se refiere a aparatos para la administración de dos o más precursores líquidos para formar un implante de hidrogel *in situ*, administrándose los tratamientos con el dispositivo de administración y/o los precursores para minimizar la gelificación prematura y/o la obstrucción del dispositivo de administración.

**Antecedentes de la técnica relacionada**

- 10 Varias composiciones se utilizan *in situ* para sellar defectos y/o fugas, así como para absorber líquidos corporales, incluyendo la sangre. Por ejemplo, algunos materiales utilizados *in situ* incluyen hemostatos, adhesivos, sellantes, hidrogeles, combinaciones de los mismos, y similares.

- 15 Los hidrogeles son materiales que absorben disolventes (tales como agua), que experimentan un rápido hinchamiento sin una disolución apreciable, y mantienen redes tridimensionales susceptibles de una deformación reversible.

- 20 Un problema que puede aparecer con la administración de materiales capaces de formar adhesivos, sellantes, hemostatos, hidrogeles, y similares, *in situ*, es que los precursores utilizados para formar el material pueden empezar a gelificar durante la dispensación desde cualquier dispositivo de administración, lo que puede obstruir el aparato de dispensación utilizado para la administración del hidrogel. Por ejemplo, algunos adhesivos, hidrogeles, y sellantes que se producen tras la mezcla de más de un precursor pueden gelificar, dependiendo del pH del entorno local, en aproximadamente 3,5 segundos después de que los precursores hayan entrado en contacto entre sí. Los cambios en el pH del entorno local pueden alterar la cinética de la reacción de dichos adhesivos, hidrogeles y sellantes, acelerando o ralentizando la gelificación de los precursores.

- 25 Por lo tanto, los dispositivos convencionales utilizados para la administración de dichos materiales a menudo vienen con varias puntas, que puede ser necesario cambiar durante un procedimiento quirúrgico debido a la gelificación prematura y a la obstrucción. De forma análoga, para los dispositivos que dispensan dichos materiales sin el uso de una punta, la gelificación prematura y la obstrucción pueden dar como resultado un fallo en el sistema aplicador o un rendimiento subóptimo durante un procedimiento quirúrgico. El documento WO 2008/033964 divulga un aparato para el sellado de una punción vascular que tiene un miembro de oclusión con un cartucho que comprende un miembro externo y un miembro de empuje.
- 30

El documento US 4 978 336 desvela las características del preámbulo de la reivindicación 1.

Sería deseable proporcionar aparatos para la introducción de materiales capaces de formarse *in situ* que eviten una gelificación prematura y/o una obstrucción del dispositivo de dispensación o de administración.

**Sumario de la divulgación**

- 35 La presente invención se define en las reivindicaciones anexas.

- 40 La presente divulgación proporciona un dispositivo de administración, que previene la gelificación prematura de cualquier material o precursor de un material con una formación dependiente del pH, en algunas realizaciones, un hidrogel. El dispositivo de administración de la presente divulgación incluye al menos una luz, un medio para ayudar en la expulsión de los materiales desde la luz, y una abertura través de la cual los materiales pueden ser expulsados desde el dispositivo de administración *in vivo*, en el que al menos una porción de una superficie del dispositivo de administración que puede entrar en contacto con un precursor de un material con una formación dependiente del pH tiene una funcionalidad superficial capaz de modular el microentorno de pH próximo a la superficie.

- 45 En otras realizaciones, un dispositivo de administración de la presente divulgación también puede incluir una empuñadura configurada para un engranaje que es operable con al menos una primera y una segunda fuente del precursor del material, incluyendo la empuñadura al menos un primer y un segundo canal del precursor a través de la misma, y un conjunto de punta, en el que el conjunto de punta está configurado para recibir una mezcla que comprende los al menos primer y segundo precursores antes de que la mezcla sea expedida desde la abertura definida en un extremo distal del conjunto de punta.

- 50 En otras realizaciones más, un dispositivo de administración de la presente divulgación también puede incluir un eje alargado que se extiende distalmente desde la empuñadura, incluyendo el eje alargado al menos una luz del primer y el segundo precursor que se extiende a lo largo de la longitud del mismo, estando la luz del al menos primer y segundo precursor en comunicación fluida con el canal de al menos el primer y el segundo precursor.

**Breve descripción de los dibujos**

- Los dibujos anexos, que se incorporan en, y constituyen una parte de, esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la divulgación y, junto con una descripción general de la divulgación proporcionada anteriormente, y la descripción detallada de la(s) realización(es) proporcionada(s) a continuación, sirven para explicar los principios de la divulgación, en la que:
- 5 la FIG. 1 es una vista lateral de una superficie de un dispositivo de administración de la presente divulgación, que representa el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo de administración;
  - la FIG. 2 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de un conjunto de aplicador que incluye un conjunto de punta de pulverización según una realización de la presente divulgación;
  - 10 la FIG. 3 es una vista lateral transversal de una empuñadura del conjunto de aplicador de la FIG. 2;
  - la FIG. 4 es una vista lateral transversal del conjunto de punta de pulverización del conjunto de aplicador de la FIG. 2;
  - la FIG. 5 es una vista lateral transversal ampliada del extremo distal del conjunto de punta de pulverización de la FIG. 4;
  - 15 la FIG. 6 es una vista del conjunto de punta de pulverización de las FIG. 4 y 5 con la estructura interna mostrada como transparencia;
  - la FIG. 7 es una vista transversal del conjunto de punta de pulverización de la FIG. 6 tomada lo largo de la línea 6-6;
  - la FIG. 7 A es una vista transversal de una realización alternativa de la punta de pulverización de la FIG. 7;
  - la FIG. 8 es una realización alternativa de un conjunto de aplicador que incorpora aspectos de la presente divulgación;
  - 20 la FIG. 9 es otra realización de un conjunto de aplicador que incorpora aspectos de la presente divulgación; y
  - la FIG. 10 es otra realización más de un conjunto de aplicador que incorpora aspectos de la presente divulgación.

**Descripción detallada**

- De acuerdo con la presente divulgación, se proporcionan sistemas de administración para la deposición de materiales con una formación dependiente del pH, que pueden ser tratados para prevenir la gelificación prematura del (los) precursor(es) utilizados para la formación de dichos materiales. Algunos ejemplos de dichos materiales, denominados en las realizaciones como "materiales con una formación dependiente del pH" incluyen, pero no se limitan a, hemostatos, adhesivos, sellantes, hidrogeles, combinaciones de los mismos, y similares. Los materiales con una formación dependiente del pH pueden formarse a partir de un único precursor o de múltiples precursores.
- 30 De acuerdo con la presente divulgación, el pH de una superficie de un dispositivo de administración utilizado para la dispensación del material con una formación dependiente del pH, así como el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo, puede ser ajustado de forma que el (los) precursor(es) del material con una formación dependiente del pH no gelifique(n) de forma prematura. Según se usa en el presente documento, "microentorno" incluye el área próxima a la superficie de un dispositivo que puede mostrar un pH que es cercano, pero diferente a, el pH global del entorno en el que se coloca el dispositivo. En algunas realizaciones, la superficie de un dispositivo de administración puede poseer una funcionalidad capaz de modular el pH de los materiales próximos a la superficie, así como el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo. Por lo tanto, si el (los) precursor(es) del material con una formación dependiente del pH gelifica(n) a un pH ácido, la superficie del dispositivo de administración, así como el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo, pueden poseer un pH ligeramente más básico para evitar una gelificación prematura.
- 40 un pH ligeramente más básico para evitar una gelificación prematura. Alternativamente, si el (los) precursor(es) del material con una formación dependiente del pH gelifica(n) a un pH más básico, la superficie del dispositivo de administración, así como el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo, pueden poseer un pH ligeramente más ácido para evitar una gelificación prematura.
- 45 En algunas realizaciones, el pH de la superficie del dispositivo de administración y del microentorno próximo a la superficie pueden ser ajustados para impartir un cambio en los mismos. Puede impartirse un cambio en la superficie de un dispositivo de administración mediante la mezcla de un material capaz de impartir un cambio en el material utilizado para la formación del dispositivo de administración, en algunas realizaciones un polímero, o mediante la aplicación de un recubrimiento que incluye un material capaz de impartir un cambio en una superficie del dispositivo de administración. En otras realizaciones, el dispositivo de administración puede tener grupos funcionales capaces de modular el pH de los materiales que están en, o próximos a, la superficie del dispositivo. La capacidad para modular el pH local y/o para tener una capacidad tamponante del pH en el microentorno próximo a la superficie permitirá retardar la velocidad de formación *in situ*, y por lo tanto, evitar la obstrucción.
- 50

Por ejemplo, el pH local del microentorno de una superficie de un dispositivo de administración, así como el pH del microentorno próximo a la superficie del dispositivo, debido a la presencia del polímero cargado y/o del grupo funcional, puede ser de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 11, en algunas realizaciones de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 9.

- 5 Cualquier superficie de un dispositivo de administración que pueda entrar en contacto con un precursor de un material con una formación dependiente del pH puede ser tratada de acuerdo con la presente divulgación.

#### Materiales con una formación dependiente del pH

10 Los métodos y los dispositivos de administración de la presente divulgación pueden ser utilizados para la dispensación de cualquier material con una formación dependiente del pH. El material con una formación dependiente del pH puede incluir un único precursor o múltiples precursores que se forman "*in situ*", lo que significa que la formación se produce en un tejido de un cuerpo vivo de un animal o de un ser humano, o los materiales con una formación dependiente del pH pueden formarse *ex vivo*, y después ser implantados en el cuerpo vivo de un animal o de un ser humano. En general, esto puede llevarse a cabo teniendo un precursor que puede ser activado en el momento de su aplicación para formar un material con una formación dependiente del pH, en algunas realizaciones, un hidrogel.

15 En algunas realizaciones, los métodos y los dispositivos de la presente divulgación pueden ser especialmente beneficiosos para los dispositivos de administración de tratamiento usados para la administración de materiales con una formación dependiente del pH que pueden experimentar una gelificación prematura y una obstrucción. Dichos dispositivos pueden incluir aplicadores que vienen con múltiples puntas, que pueden necesitar ser cambiadas durante un procedimiento quirúrgico debido a la gelificación prematura y la obstrucción cuando los precursores se mezclan en la punta. De forma análoga, para los dispositivos que dispensan dichos materiales sin el uso de una punta, puede evitarse la gelificación prematura y la obstrucción. En cualquier caso, puede evitarse el potencial fallo del sistema aplicador o un rendimiento subóptimo durante un procedimiento quirúrgico de dicho sistema, ya que la necesidad de comenzar/detener la administración del (los) precursor(es), que puede dar lugar a la formación de dos o más capas, geles con una fuerza o un rendimiento reducido, unos recubrimientos no uniformes, combinaciones de los mismos, y similares, no se produce, ya que el dispositivo no se obstruye. Además, puede reducirse el tiempo de aplicación del material con una formación dependiente del pH.

20 Los materiales con una formación dependiente del pH pueden formarse a través de enlaces covalentes, iónicos o hidrófobos. Las reticulaciones físicas (no covalentes) puede ser el resultado de una complejación, de puentes de hidrógeno, de una desolvatación, de interacciones de Van der Waals, de enlaces iónicos, combinaciones de los mismos, y similares, y pueden ser iniciadas por la mezcla de dos precursores que están separados físicamente hasta que se combinan *in situ*, o como la consecuencia de un estado prevalente en el entorno fisiológico, incluyendo la temperatura, el pH, la fuerza iónica, combinaciones de los mismos, y similares. La reticulación química (covalente) puede conseguirse mediante varios mecanismos, que incluyen una polimerización de radicales libres, una polimerización por condensación, una polimerización aniónica o catiónica, una polimerización de crecimiento por etapas, reacciones de electrófilos-nucleófilos, combinaciones de los mismos, y similares.

25 En algunas realizaciones, los sistemas de materiales con una formación dependiente del pH pueden incluir aquellos sistemas multiprecursores biocompatibles que reticulan espontáneamente cuando se mezclan los precursores, pero en los que los dos o más precursores son estables individualmente durante la duración del proceso de deposición. Dichos sistemas incluyen, por ejemplo, para un hidrogel, un primer precursor que incluye macrómeros que son aminas di o multifuncionales, y un segundo precursor que incluye fracciones que contienen oxirano di o multifuncional.

30 Algunas realizaciones de formación de un material con una formación dependiente del pH implican la mezcla de los precursores que reticulan rápidamente después de la aplicación en una superficie, por ejemplo, en el tejido de un paciente, para formar un material con una formación dependiente del pH.

35 La reacción de reticulación que da lugar a la gelificación puede producirse, en algunas realizaciones, en un tiempo de entre aproximadamente 1 segundo y aproximadamente 5 minutos, en algunas realizaciones de entre aproximadamente 3 segundos y aproximadamente 1 minuto; las personas con experiencia habitual en estas artes apreciarán inmediatamente que se contemplan todos los intervalos y valores en estos intervalos establecidos explícitamente. En algunos casos la gelificación puede producirse en menos de aproximadamente 3,5 segundos.

40 Los precursores pueden ponerse en solución antes de su uso, administrándose la solución al paciente. Las soluciones adecuadas para su uso de acuerdo con los principios de la presente divulgación incluyen aquellas que pueden usarse para la formación de implantes en luces o huecos. Cuando se emplean dos soluciones, cada solución puede contener un precursor de un material con una formación dependiente del pH que se forma tras el contacto. Las soluciones pueden ser almacenadas por separado y mezclarse cuando son administradas en la luz de un tejido.

45 Adicionalmente, cualquier solución utilizada como parte del sistema del material con una formación dependiente del pH no debería contener disolventes perjudiciales o tóxicos. En algunas realizaciones, el (los) precursor(es) puede(n)

ser sustancialmente soluble(s) en un disolvente tal como agua para permitir la aplicación en una solución fisiológicamente compatible, tal como una solución salina isotónica tamponada. Los recubrimientos solubles en agua pueden formar películas finas, pero en algunas realizaciones también pueden formar geles tridimensionales con un espesor controlado. El gel también puede ser biodegradable, por lo que no necesita ser recuperado del cuerpo. La biodegradabilidad, según se usa en el presente documento, se refiere a la desintegración predecible del recubrimiento en unas moléculas lo suficientemente pequeñas como para ser metabolizadas o excretadas en unas condiciones fisiológicas normales.

Las propiedades de sistema del material con una formación dependiente del pH pueden seleccionarse según la aplicación prevista. Por ejemplo, si el material con una formación dependiente del pH se va a usar para ocluir temporalmente un órgano reproductor, tal como una trompa de Falopio, puede ser deseable que el sistema del material con una formación dependiente del pH experimente un hinchamiento significativo y sea biodegradable. Alternativamente, el material con una formación dependiente del pH puede tener propiedades trombóticas, o sus precursores pueden reaccionar con la sangre o con otros líquidos corporales para formar un coágulo.

Otras aplicaciones pueden requerir unas características diferentes del sistema del material con una formación dependiente del pH. Generalmente, los materiales de ser seleccionados sobre la base de una biocompatibilidad y una ausencia de toxicidad demostradas.

Algunas de las propiedades del material con una formación dependiente del pH pueden ser útiles, incluyendo la adhesión a diversos tejidos, unos tiempos de fraguado deseables para permitir que el cirujano coloque de forma precisa y conveniente los materiales con una formación dependiente del pH, un elevado contenido en agua para la biocompatibilidad, que puede ser pertinente para los hidrogeles, una resistencia mecánica para su uso en sellantes, y/o dureza para resistir su destrucción después de la colocación. Por lo tanto, pueden usarse materiales sintéticos que son fácilmente esterilizados y que evitan los peligros de transmisión de enfermedades implicados en el uso de materiales naturales. De hecho, algunos hidrogeles polimerizables *in situ* elaborados mediante el uso de precursores sintéticos están en la pericia de los expertos en la materia, por ejemplo, según se usa en los productos disponibles comercialmente tales como FOCALSEAL® (Genzima, Inc.), COSEAL® (Angiotech Pharmaceuticals) y DURASEAL® (Confluent Surgical, Inc). Otros hidrogeles conocidos incluyen, por ejemplo, los divulgados en las Patentes de EE.UU. n° 6.656.200; 5.874.500; 5.543.441; 5.514.379; 5.410.016; 5.162.430; 5.324.775; 5.752.974; y 5.550.187.

Como se ha mencionado anteriormente, los materiales con una formación dependiente del pH pueden elaborarse a partir de uno o más precursores. El precursor puede ser, por ejemplo, un monómero o un macrómero. Un tipo de precursor puede tener un grupo funcional que está insaturado etilénicamente. Un grupo funcional insaturado etilénicamente puede ser polimerizado mediante el uso de un iniciador para comenzar la reacción. Los precursores con al menos dos grupos funcionales insaturados etilénicamente pueden formar polímeros reticulados. Algunas composiciones tienen ciertos precursores con únicamente uno de dichos grupos funcionales y precursores de reticulación adicionales con una pluralidad de grupos funcionales para la reticulación de los precursores. Los grupos funcionales insaturados etilénicamente pueden ser polimerizados mediante diversas técnicas, por ejemplo, polimerización con radicales libres, por condensación o por adición.

Los materiales con una formación dependiente del pH pueden formarse por lo tanto a partir de un precursor (tal como mediante una polimerización con radicales libres), de dos precursores, o elaborarse con tres o más, participando uno o más de los precursores en la reticulación para la formación del material con una formación dependiente del pH.

Otro tipo de precursor tiene un grupo funcional que es un electrófilo o un nucleófilo. Los electrófilos reaccionan con los nucleófilos para formar enlaces covalentes. Las reticulaciones o enlaces covalentes se refieren a los grupos químicos formados mediante la reacción de los grupos funcionales de diferentes polímeros que sirven para unir covalentemente los diferentes polímeros entre sí. En ciertas realizaciones, un primer conjunto de grupos funcionales electrófilos de un primer precursor puede reaccionar con un segundo conjunto de grupos funcionales nucleófilos de un segundo precursor. Cuando los precursores se mezclan en un entorno que permite la reacción (por ejemplo, con respecto al pH o al disolvente), los grupos funcionales reaccionan entre sí para formar enlaces covalentes. Los precursores quedan reticulados cuando al menos algunos de los precursores pueden reaccionar con más de uno de los otros precursores. Por ejemplo, un precursor con dos grupos funcionales de un primer tipo puede reaccionar con un precursor de reticulación que tiene al menos tres grupos funcionales de un segundo tipo capaces de reaccionar con el primer tipo de grupos funcionales.

En algunas realizaciones, un material con una formación dependiente del pH puede ser un hidrogel. Como se ha mencionado anteriormente, en algunas realizaciones el hidrogel puede formarse a partir de precursores individuales o de múltiples precursores. Por ejemplo, cuando el hidrogel se forma a partir de múltiples precursores, por ejemplo, a partir de dos precursores, los precursores pueden denominarse como primer y segundo precursor del hidrogel. Los términos "primer precursor del hidrogel" y "segundo precursor del hidrogel" significan cada uno un polímero, un polímero funcional, una macromolécula, una molécula pequeña o un reticulador que pueden tomar parte en una reacción para formar una red de moléculas reticuladas, por ejemplo, un hidrogel.

En algunas realizaciones, cada uno del primer y el segundo precursores del hidrogel incluyen únicamente una categoría de grupos funcionales, ya sea de grupos únicamente nucleófilos o bien de grupos únicamente electrófilos, siempre que ambos precursores nucleófilos y electrófilos se usen en la reacción de reticulación. Por lo tanto, por ejemplo, si el primer precursor del hidrogel tiene grupos funcionales nucleófilos tales como aminas, el segundo precursor del hidrogel puede tener grupos funcionales electrófilos tales como N-hidroxisuccinimidas. Por otro lado, si el primer precursor del hidrogel tiene grupos funcionales electrófilos tales como sulfosuccinimidas, entonces el segundo precursor del hidrogel puede tener grupos funcionales nucleófilos tales como aminas o tioles. Por lo tanto, pueden usarse polímeros funcionales tales como proteínas, poli(alil amina), ácido estirensulfónico o poli(etilenglicol) ("PEG") terminado en amina di o multifuncional.

El primer y el segundo precursor del hidrogel pueden tener unos núcleos biológicamente inertes y solubles en agua. Cuando el núcleo es una región polimérica que es soluble en agua, algunos polímeros preferidos que pueden usarse incluyen: poliéteres, por ejemplo, óxidos de polialquilenos tales como polietilenglicol ("PEG"), óxido de polietileno ("PEO"), óxido de polietileno-óxido de co-polipropileno ("PPO"), y copolímeros en bloque de óxido de co-polietileno o aleatorios; alcohol polivinílico ("PVA"); poli(vinil pirrolidinona) ("PVP"); poli(aminoácidos); poli (sacáridos), tales como dextrano, chitosan, alginatos, carboximetil celulosa, celulosa oxidada, hidroxietil celulosa e hidroximetil celulosa; ácido hialurónico; y proteínas tales como albúmina, colágeno, caseína y gelatina. Los poliéteres, y más particularmente, poli(oxialquilenos) o poli(etilenglicol) o polietilenglicol, pueden ser especialmente útiles. Cuando el núcleo tiene una naturaleza molecular pequeña, puede usarse cualquiera de una diversidad de funcionalidades hidrófilas para la elaboración del primer y del segundo precursor del hidrogel soluble en agua. Por ejemplo, pueden usarse grupos funcionales tales como hidroxilo, amino, sulfonato y carboxilato, que son solubles en agua, para la elaboración del precursor soluble en agua. Además, el éster de N-hidroxisuccinimida ("NHS") del ácido subárico es insoluble en agua, pero mediante la adición de un grupo sulfonato al anillo de succinimida, el éster de NHS del ácido subárico puede hacerse soluble en agua, sin que afecte a su reactividad hacia los grupos amino.

En algunas realizaciones, al menos uno del primer y el segundo precursor del hidrogel es un reticulador. En algunas realizaciones, al menos uno del primer y el segundo precursor del hidrogel es una macromolécula, y se denomina "polímero funcional".

En algunas realizaciones, el primer precursor, el segundo precursor, o ambos, pueden ser un polímero o un no polímero, y pueden ser naturales o sintéticos. Según se usa en el presente documento, "natural" o un "componente natural" incluye polímeros, composiciones de sustancias, materiales, combinaciones de los mismos, y similares, que pueden encontrarse en la naturaleza o derivar de composiciones/organismos que se encuentran en la naturaleza. Algunos componentes naturales también pueden incluir composiciones que se encuentran en la naturaleza pero que pueden ser sintetizadas por el hombre, por ejemplo, mediante el uso de métodos para crear materiales recombinantes naturales/sintéticos/biológicos, así como métodos capaces de producir proteínas con las mismas secuencias que las que se encuentran en la naturaleza y/o métodos capaces de producir materiales con la misma estructura y componentes que los materiales naturales, tales como el ácido hialurónico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el componente natural puede ser una molécula pequeña, tal como un aminoácido o un derivado del mismo. Sintética se refiere a una molécula que no se encuentra en la naturaleza y que no incluye una versión derivatizada de una biomolécula natural, por ejemplo, colágeno con grupos laterales modificados. Los polímeros de poliaminoácidos generados sintéticamente normalmente se consideran sintéticos si no se encuentran en la naturaleza y si están diseñados para que no sean idénticos a las biomoléculas naturales. Por ejemplo, la trilisina es sintética dado que no se encuentra en la naturaleza (a pesar de que algunas bacterias podrían producir unas polilisinas relativamente mayores). En algunos casos también pueden utilizarse dilisinas y/o tetralisinas como uno de los precursores.

Cada uno del primer y el segundo precursores del hidrogel pueden ser multifuncionales, lo que significa que pueden incluir dos o más grupos funcionales electrófilos o nucleófilos, de forma que, por ejemplo, un grupo funcional nucleófilo del primer precursor del hidrogel puede reaccionar con un grupo funcional electrófilo del segundo precursor del hidrogel para formar un enlace covalente. Al menos uno del primer o del segundo precursor del hidrogel incluye más de dos grupos funcionales, de forma que, como resultado de las reacciones electrófilas-nucleófilas, los precursores se combinan para formar productos poliméricos reticulados.

En algunas realizaciones, puede usarse un polímero nucleófilo multifuncional tal como trilisina como el primer precursor del hidrogel, y puede usarse un polímero electrófilo multifuncional tal como un PEG multibrazo funcionalizado con múltiples grupos NHS como el segundo precursor del hidrogel. El PEG multibrazo funcionalizado con múltiples grupos NHS puede tener, por ejemplo, cuatro, seis u ocho brazos y tener un peso molecular de entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 25.000. Otros muchos ejemplos del primer y el segundo precursor del hidrogel adecuados se describen en las Patente de EE.UU. nº 6.152.943; 6.165.201; 6.179.862; 6.514.534; 6.566.406; 6.605.294; 6.673.093; 6.703.047; 6.818.018; 7.009.034; y 7.347.850.

En algunas realizaciones, puede incluirse uno o más de los precursores que tienen unos enlaces biodegradables presentes en los grupos funcionales para la elaboración del hidrogel biodegradable o absorbible.

En algunas realizaciones, estos enlaces pueden ser, por ejemplo, ésteres, que pueden ser degradados hidrolíticamente en una solución fisiológica. El uso de dichos enlaces contrasta con los enlaces de las proteínas, que

pueden ser degradados mediante una acción proteolítica. Un enlace biodegradable también puede formar opcionalmente una parte de un núcleo soluble en agua de uno o más de los precursores. Alternativamente, o además, los grupos funcionales de los precursores pueden elegirse de forma que el producto de la reacción entre ellos dé como resultado un enlace biodegradable. Para cada metodología, los enlaces biodegradables pueden elegirse de forma que el polímero reticulado biocompatible biodegradable resultante se degrade o sea absorbido en un periodo de tiempo deseado. Generalmente, los enlaces biodegradables pueden seleccionarse para que degraden el hidrogel en unas condiciones fisiológicas en unos productos no tóxicos o con una toxicidad baja.

En algunas realizaciones, un material con una formación dependiente del pH también puede incluir un iniciador. Un iniciador puede ser cualquier precursor o grupo capaz de iniciar una reacción de polimerización para la formación del material con una formación dependiente del pH.

#### Control del pH

En algunas realizaciones, el dispositivo de administración, incluyendo la punta del aplicador, pueden estar elaborados con un material polimérico que se selecciona de forma que el pH de la superficie del dispositivo de administración, así como el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo de administración, prevenga la gelificación prematura del material dependiente del pH. En algunas realizaciones, el pH de la superficie del dispositivo de administración, así como el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo de administración, pueden verse afectados por una carga sobre la superficie del dispositivo. En otras realizaciones, puede haber presentes grupos funcionales en un polímero utilizado para la formación del dispositivo de administración o en un recubrimiento sobre el mismo, afectando así al pH de la superficie del dispositivo de administración, así como al microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo de administración. Estas dos modificaciones pueden afectar al pH local, así como a la capacidad tamponante del microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo.

Mediante la formación del dispositivo de administración con materiales capaces de afectar al pH, el pH de una superficie de un dispositivo de administración utilizado para la dispensación del material con una formación dependiente del pH, así como el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo de administración, pueden ajustarse de forma que el (los) precursor(es) del material con una formación dependiente del pH no gelifique(n) prematuramente. Por lo tanto, como se ha indicado anteriormente, si el (los) precursor(es) del material con una formación dependiente del pH gelifica(n) a un pH ácido, la superficie del dispositivo de administración, así como el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo de administración, pueden poseer un pH ligeramente más básico para evitar una gelificación prematura. Alternativamente, si el (los) precursor(es) del material con una formación dependiente del pH gelifica(n) a un pH más básico, la superficie del dispositivo de administración, así como el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo de administración, pueden poseer un pH ligeramente más ácido para evitar una gelificación prematura.

En algunas realizaciones, puede ser deseable ajustar el microentorno de pH de al menos una punta de un dispositivo de administración utilizado para la dispensación de un material con una formación dependiente del pH.

En algunas realizaciones, el pH de la superficie de un dispositivo de administración, así como el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo de administración, pueden alterarse mediante la utilización de un polímero cargado para la formación del dispositivo, o mediante la mezcla de un material capaz de impartir una carga al material utilizado para la formación del dispositivo de administración, en algunas realizaciones, un polímero. Los métodos para la formación de dichos polímeros o de materiales de combinación con materiales poliméricos están en la pericia de los expertos en la materia e incluyen mezcla, agitación, copolimerización, combinaciones de los mismos, y similares.

En otras realizaciones, el pH de la superficie de un dispositivo de administración, así como el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo de administración, pueden ser alterados mediante la aplicación de un recubrimiento que incluye un material capaz de impartir una carga a una superficie del dispositivo de administración que puede estar en contacto con los precursores utilizados para la formación del material con una formación dependiente del pH, incluyendo cualquier luz o cualquier punta de pulverización, para ayudar a controlar el microentorno de pH local. Dicho recubrimiento no afectaría al pH del (los) precursor(es) del material con una formación dependiente del pH, ni a ninguna solución que contenga dicho(s) precursor(es), pero se aplicaría sobre al menos una porción de la superficie del dispositivo de administración en contacto con el (los) precursor(es) del material con una formación dependiente del pH.

Los métodos de aplicación de un recubrimiento están en la pericia de los expertos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, inmersión, pulverización, deposición con plasma, combinaciones de los mismos, y similares.

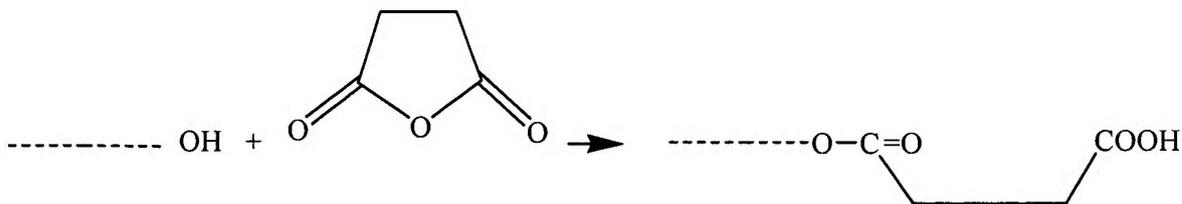
Algunos ejemplos de polímeros cargados que pueden utilizarse en la formación de un dispositivo de administración o de un recubrimiento que se va a aplicar sobre el mismo incluyen, pero no se limitan a, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), ácido 2-acrilamido-2-metilpropansulfónico (AAMPS), cloruro de 3-metacriloilaminopropil-trimetil amonio (MAPTAC), cloruro de N,N-dialil-N,N-dimetil amonio (DADMAC), combinaciones de los mismos, y similares.

Por lo tanto, por ejemplo, cuando el polímero se basa en MAPTAC, posee una carga positiva debido a la presencia de un grupo amonio cuaternario, que permanece catiónico a todos los valores de pH. En algunas realizaciones, puede utilizarse un copolímero de MAPTAC y HEMA que atrae las especies de bajo peso molecular cargadas negativamente, tales como los iones hidroxilo, y repele los iones hidrógeno. Dicho copolímero puede poseer MAPTAC en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 por ciento en peso y aproximadamente el 10 por ciento en peso copolímero, y HEMA en una cantidad de entre aproximadamente el 90 por ciento en peso y aproximadamente el 99,9 por ciento en peso del copolímero, con el MAPTAC presente en algunas realizaciones a entre aproximadamente el 0,2 por ciento en peso y aproximadamente el 5 por ciento en peso del copolímero, con el HEMA presente a entre aproximadamente el 95 por ciento en peso y aproximadamente el 99,8 por ciento en peso del copolímero.

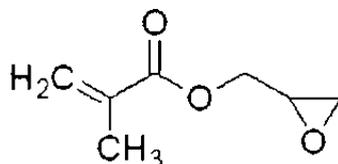
Alternativamente, cuando un polímero cargado se basa en AAMPS, poseerá una carga negativa debido a la presencia de su grupo sulfonato, que permanece ionizado incluso en unas condiciones muy ácidas. En algunas realizaciones, puede utilizarse un copolímero de AAMPS en HEMA, que por lo tanto atraerá iones hidrógeno (o protones). Dicho copolímero puede poseer AAMPS en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 por ciento en peso y aproximadamente el 10 por ciento en peso del copolímero, con el HEMA presente en una cantidad de entre aproximadamente el 90 por ciento en peso y aproximadamente el 99,9 por ciento en peso del copolímero, en algunas realizaciones el AAMPS puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,2 por ciento en peso y aproximadamente el 5 por ciento en peso del copolímero, con el HEMA presente en una cantidad de entre aproximadamente el 95 por ciento en peso y aproximadamente el 99,8 por ciento en peso del copolímero.

En otras realizaciones, puede formarse un polímero cargado con hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido maleico, copolímeros de ácido metacrílico, y similares, incluyendo un copolímero de ácido metacrílico con acrilato de etilo, combinaciones de los mismos, y similares. Algunos copolímeros del ácido metacrílico con acrilato de etilo incluyen los disponibles comercialmente con el nombre EUDRAGIT® de Rohm Pharma Polymers (Piscataway, NJ). En algunas realizaciones, estos polímeros pueden ser cargados mediante la incorporación en los mismos de un ácido. Algunos ácidos adecuados que pueden ser incluidos en dichos copolímeros pueden incluir, por ejemplo, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, combinaciones de los mismos, y similares. Cuando se añade un ácido a un polímero para formar un polímero cargado, el ácido puede añadirse en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 por ciento en peso y aproximadamente el 10 por ciento en peso del copolímero, en algunas realizaciones de entre aproximadamente el 0,5 por ciento en peso y aproximadamente el 5 por ciento en peso del copolímero.

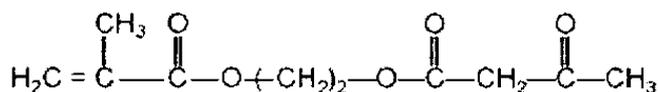
También pueden utilizarse otros polímeros. Como se ha mencionado anteriormente, en algunas realizaciones, un polímero puede poseer grupos funcionales capaces de alterar el pH de una superficie de un dispositivo de administración, así como el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se podría utilizar la reacción del anhídrido succínico con cualquier polímero hidroxilo o amino funcional para generar un polímero carboxilado. Dichos polímeros pueden tener la capacidad de afectar al microentorno de pH cuando se utilizan para formar una porción de un dispositivo de administración o de un recubrimiento sobre el mismo, ya que son capaces de neutralizar las bases a través de una neutralización con el grupo ácido carboxílico para formar el anión ácido carboxílico. A continuación se proporciona un resumen de esta reacción:



En otras realizaciones, se podría usar metacrilato de glicidilo (GMA) en copolímeros para proporcionar una funcionalidad lateral epoxi. El grupo epoxi tiene la capacidad de absorber ácidos (protones) y experimentar una reacción de apertura del anillo, quedando así protonado. Por lo tanto, dicho copolímero también tiene la capacidad de afectar al pH de un microentorno acuoso. A continuación se proporciona la estructura química pertinente para el monómero de GMA, que es el precursor del polímero de GMA.



En otras realizaciones más, pueden utilizarse copolímeros de metacrilato de acetoacetoxietilo (AAEM). Los copolímeros de AAEM pueden quelatar un ión metálico, en algunas realizaciones un ión divalente o multivalente, entre sus dos grupos carbonilo, que podrían impartir entonces una carga a la estructura polimérica. Los iones metálicos que podrían ser quelatados por dicho copolímero incluyen, pero no se limitan a, plata, cobalto, cinc, calcio, magnesio, platino, estaño, selenio, manganeso, combinaciones de los mismos, y similares. En algunas realizaciones, puede crearse una carga aniónica (negativa) en un entorno básico desprovisto de cationes o de iones metálicos. A continuación se proporciona la estructura química pertinente para el monómero de AAEM, que es el precursor del polímero de AAEM.



La formación de los copolímeros adecuados está en la pericia de los expertos en la materia y puede incluir el uso de reticuladores tales como acrilatos o metacrilatos multifuncionales, los fotoiniciadores descritos anteriormente, en algunas realizaciones éteres de benzoin etilo, combinaciones de los mismos, y similares.

De acuerdo con la presente divulgación, el microentorno de pH local de una superficie de un dispositivo de administración, debido a la presencia de la funcionalidad superficial, puede ser de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 11, en algunas realizaciones de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 9. En algunas realizaciones, el microentorno de pH local puede ser de entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 7,39 y en otras realizaciones de entre aproximadamente 7,41 y aproximadamente 8,5.

Los métodos para la determinación del microentorno de pH están en la pericia de los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, microelectrodos amperométricos y potenciométricos, tales como los microelectrodos ORION® de Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA); sensores de pH ópticos y fluorescentes, incluyendo microsondas de membrana de fibra hueca; membranas selectivas de iones; transistores con efecto de campo selectivos de iones; dos microsensores terminales; dispositivos de medición del pH de óxido metálico y conductimétricos; y microscopía de barrido de láser confocal (CLSM), una técnica de alta resolución y no invasiva para controlar de forma continua el pH y resolverlo espacialmente, según se divulga adicionalmente en Agi, et al., "Fluorescence Monitoring of the Microenvironmental pH of Highly Charged Polymers", Journal of Polymer Science, Parte A, Polymer Chemistry, páginas 2105- 2110 (1997); Tatavarti, et al., "Microenvironmental pH Modulation Based Release Enhancement of a Weakly Basic Drug from Hydrophilic Matrices", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 95, n° 7, páginas 1459-1468 (2006); Liermann, et al. "Microenvironments of pH in Biofilms Grown on Dissolving Silicate Surfaces", Chemical Geology 171, páginas 1-16 (2000); Korostynska et al. "Review Paper: Materials and Techniques for In Vivo pH Monitoring", IEEE Sensors Journal, Vol. 8, n° 1, páginas 20-28 (2008); Ruiz-Ederra, et al., "In Situ Fluorescence Measurement of Tear Film [Na<sup>+</sup>], [K<sup>+</sup>], [Cl<sup>-</sup>], and pH in Mice Shows Marked Hypertonicity in Aquaporin-5 Deficiency", Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 50, n° 5, páginas 2132-2138 (2009); Grant, et al., "A Sol-gel Based Fiber Optic Sensor for Local Blood pH Measurements", Sensors and Actuators, B 45, páginas 35-42 (1997); y Korostynska et al. "Review on State-of-the- art en Polymer Based pH Sensors", Sensors, Vol. 7, páginas 3027-3042 (2007).

Cualquier dispositivo utilizado para la dispensación de los materiales con una formación dependiente del pH, incluyendo jeringas dobles adecuadas para la aplicación de las soluciones precursoras, puede beneficiarse del tratamiento de la presente divulgación. Mediante el control del microentorno de pH local en el dispositivo y/o en el aplicador, incluyendo al menos una porción de cualquier superficie de cualquier luz de dicho dispositivo de administración que pueda entrar en contacto con uno o más precursores de un material con una formación dependiente del pH, en algunas realizaciones una punta de pulverización, puede evitarse la gelificación prematura de los precursores utilizados para la formación del material con una formación dependiente del pH. Por lo tanto, puede evitarse la obstrucción del dispositivo de administración, un problema habitual de los aplicadores y de los dispositivos de administración de materiales con una formación dependiente del pH.

Un dispositivo de administración puede incluir, como mínimo, al menos una luz en la que pueden incluirse materiales, en algunas realizaciones el (los) precursor(es) utilizado(s) para la formación de un material con una formación dependiente del pH, una abertura a través de la cual puede expulsar el (los) precursor(es) desde la luz *in vivo*, y un medio para ayudar a la expulsión del (los) precursor(es), en algunas realizaciones del (los) precursor(es) del material con una formación dependiente del pH, desde la luz.

Mediante la utilización de los procesos y los conceptos de la presente divulgación, el microentorno de pH presente en un dispositivo de administración, que puede afectar a la cinética de formación del gel, puede alterarse de forma que la formación del gel se ralentiza cerca de las superficies del (los) precursor(es) del dispositivo/aplicador, evitando así la obstrucción del dispositivo.

Los efectos obtenidos con el microentorno de pH según la presente divulgación pueden ser localizados y temporales. Según se representa en la FIG. 1, la superficie 2 de un dispositivo de administración de la presente divulgación puede tener un microentorno de pH 4 cerca de la superficie 2 del dispositivo de administración. Por lo

tanto, los efectos obtenidos en el microentorno 4 adyacente a la superficie 2 no afectarán al grueso del material (no mostrado en la FIG. 1) que fluye a través del dispositivo de administración/aplicador. Además, el microentorno de pH no afecta a la cinética de reacción de los precursores del material con una formación dependiente del pH fuera del dispositivo/aplicador ni a las propiedades físicas del gel.

5 Sistemas de administración para implantes formadores de un hidrogel *in situ*

Aunque la siguiente descripción describe con detalle un conjunto de punta de pulverización, cualquier dispositivo que pueda ser obstruido, tal como, por ejemplo, endoprótesis vasculares, catéteres, guías de marcapasos, injertos, cables de guía o cualquier otro dispositivo hueco que permita el flujo de materiales a través del interior del dispositivo, puede beneficiarse de los procesos y los tratamientos de la presente divulgación.

10 En algunas realizaciones, se puede usar una jeringa doble o un dispositivo similar para la aplicación de las soluciones precursoras, tales como los descritos en las Patentes de EE.UU. n° 4.874.368; 4.631.055; 4.735.616; 4.359.049; 4.978.336; 5.116.315; 4.902.281; 4.932.942; 6.179.862; 6.673.093; y 6.152.943. Además, dichos precursores pueden usarse junto con agentes de visualización, tales como un pigmento. Los pigmentos adecuados están en la pericia de los expertos en la materia y pueden incluir, por ejemplo, un pigmento para la visualización del espesor del hidrogel según se forma a *in situ*, por ejemplo, según se describe en la Patente de EE.UU. n° 7.009.034. 15 En algunas realizaciones, un pigmento adecuado puede incluir azul FD&C #1, azul FD&C #2, azul FD&C #3, verde D&C #6, y azul de metileno, combinaciones de los mismos, y similares.

En algunas realizaciones, los dispositivos de administración adecuados incluyen los representados en las Figuras. Haciendo referencia inicialmente a la FIG. 2, se muestra de forma general un conjunto de aplicador que incluye un conjunto de punta de pulverización según la presente divulgación como un conjunto de aplicador 10. El conjunto de aplicador 10 incluye una empuñadura o base 20, un eje alargado 30 que se extiende desde la empuñadura 20, y un conjunto de punta de pulverización 50 posicionado en un extremo distal 30b del eje alargado 30. El conjunto de aplicador 10 incluye adicionalmente un inserto 40 configurado para ser recibido en el conjunto de punta de pulverización 50 y localizado distal del eje alargado 30. 20

Haciendo referencia ahora a la FIG. 3, la empuñadura 20 incluye un miembro con una forma sustancialmente de Y que tiene una primera y una segunda extensión proximal 22, 24 y una extensión distal 26. Las extensiones proximales 22, 24 están configuradas para que engranen de forma operativa con una primera y con una segunda fuente del precursor (no mostrada), por ejemplo, una jeringa. La extensión distal 26 está configurada para que engrane de forma operativa con el eje alargado 30, como se analizará con más detalle a continuación. La empuñadura 20 incluye adicionalmente un primer y un segundo canal del precursor 23, 25. El primer y el segundo canal del precursor 23, 25 se comunican de forma fluida con la primera y la segunda fuente de los precursores con una primera y una segunda luz 33, 35 formadas en el eje alargado 30. Mientras que la empuñadura 20, según se muestra, está configurada para recibir únicamente dos fuentes del precursor, se contempla que la empuñadura 20 pueda estar configurada para recibir más de dos fuentes del precursor. 25

Refiriéndonos de nuevo a la FIG. 2, el eje alargado 30 puede definir un cuerpo sustancialmente sólido de silicona, de plástico, de polímero o de otro material flexible. Como se ha mencionado anteriormente, el eje alargado 30 incluye una primera y una segunda luz del precursor 33, 35 que se extienden en la longitud del mismo. Un cable 36 compuesto por un material maleable también se extiende en la longitud del eje alargado 30. El cable 36 está configurado para mantener el eje alargado 30 en una configuración plegada o flexionada después de que el eje alargado 30 haya sido plegado o flexionado para acomodar un procedimiento dado. El eje alargado 30 está asegurado a la extensión distal 26 de la empuñadura 20 de forma que la primera y la segunda luz del precursor 33, 35 se alinean con el primer y el segundo canal del precursor 23, 25, respectivamente. Alternativamente, el eje alargado 30 puede estar formado de forma integral en un extremo distal de la empuñadura 20. El eje alargado 30 puede incluir adicionalmente surcos, dientes, roscas o estar configurado de otro modo para que engrane de forma segura con el conjunto de punta de pulverización 50. 30 35 40 45

Haciendo referencia ahora a las FIG. 4-7, el conjunto de punta de pulverización 50 define un cuerpo sustancialmente cilíndrico 52 que tiene un extremo proximal abierto 52a y un extremo distal sustancialmente cerrado 52b. El extremo proximal abierto 52a está configurado para recibir el extremo distal 30b del eje alargado 30 (FIG. 4). Como se analizará con más detalle a continuación, el extremo distal 52b incluye una salida 59 configurada para expulsar una solución mezclada concienzudamente. El conjunto de punta de pulverización 50 puede estar hecho de silicona o de otro material biocompatible adecuado. El conjunto de punta de pulverización 50 puede estar hecho de un polímero que posee un material capaz de impartir una carga como se ha descrito anteriormente, o puede poseer un recubrimiento con un material capaz de impartir una carga como se ha descrito anteriormente. La carga presente en la superficie del conjunto de punta de pulverización 50 proporciona por lo tanto un control del microentorno de pH del dispositivo de administración, y previene la gelificación prematura de cualquier material con una formación dependiente del pH dispensado desde el dispositivo y/o la obstrucción del dispositivo. 50 55

Todavía refiriéndonos a las FIG. 4-7, el conjunto de punta de pulverización 50 incluye una primera cámara 54, una cámara intermedia 56 y una cámara final 58. La primera cámara 54 define una cavidad sustancialmente cilíndrica para recibir el extremo distal 30b del eje alargado 30. Como se analizará con más detalle a continuación, la primera

cámara 54 está configurada de forma que el extremo distal 30b del eje alargado 30 es recibido con una descarga de presión contra el inserto 40. Se contempla sin embargo que la primera cámara 54 pueda estar configurada de forma que el extremo distal 30b del eje alargado 30 esté separado proximalmente del inserto 40. La cámara intermedia 56 define una cavidad sustancialmente cilíndrica configurada para recibir el inserto 40. La cámara intermedia 56 incluye unas nervaduras o separadores 56a para mantener el inserto 40 (mostrado en transparencia en la FIG. 7) centrado en la cámara intermedia 56. El inserto 40 incluye un miembro sólido sustancialmente cilíndrico posicionado en la cámara intermedia 56 para forzar el flujo del primer y el segundo precursor alrededor del inserto 40 en el espacio recreado por las nervaduras 56a. Se contempla que el inserto 40 pueda estar dimensionado para que se extienda proximalmente desde la cámara intermedia 56 a la primera cámara 54 para asegurar que el inserto 40 es recibido en descarga contra el extremo distal 30b del eje alargado 30.

Todavía refiriéndonos a las FIG. 4-7, la cámara final 58 define una cavidad sustancialmente cilíndrica que tiene una porción distal ahusada 58a. El conjunto de punta de pulverización 50 incluye las ranuras 57 formadas en el mismo en comunicación fluida con la cámara intermedia 56 y la cámara final 58. Las ranuras 57 definen unas aberturas opuestas que se angulan hacia fuera desde la cámara final 58 entre una línea tangente a la cámara final 58 y aproximadamente veinte grados (20°) en sentido antihorario desde la línea tangente. Las ranuras 57 dirigen los parcialmente mezclados primer y segundo precursor desde la cámara intermedia 56 a la cámara final 58. Aunque se muestran como un par de aberturas opuestas, se contempla que el conjunto de punta de pulverización 50 pueda incluir únicamente una sola ranura 57 (FIG. 7A), o como alternativa puede incluir tres o más ranuras 57 (mostrado en transparencia, FIG. 7A). La salida 59 está configurada para atomizar la solución mezclada concienzudamente en un aerosol generalmente con forma de cono. Según se muestra en la FIG. 5, de proximal a distal, la salida 59 incluye una primera porción cilíndrica 59a, una segunda porción cilíndrica 59b y una porción cóncava 59c. Sin embargo se contempla que la salida 59 pueda ser formada sin la segunda porción cilíndrica 59b.

Aunque se ha mostrado con referencia a un conjunto de punta de pulverización 50, cualquier conjunto de punta de pulverización configurado para la dispensación de un material que gelifique puede beneficiarse de los aspectos de la presente divulgación. Como se ha analizado anteriormente, los polímeros cargados ayudan a prevenir la gelificación prematura de diversas mezclas. En una realización, un polímero cargado está formado de forma integral con un conjunto de punta de pulverización 50 para prevenir la gelificación prematura de la mezcla que pasa a su través. En una realización alternativa, una superficie interna del conjunto de punta de pulverización 50 está recubierta con un polímero cargado para ayudar a prevenir la gelificación prematura de la mezcla que pasa a su través. El inserto 40 también puede incluir un polímero cargado, tanto formado de forma integral con el mismo como en forma de un recubrimiento sobre el mismo, para ayudar adicionalmente a prevenir la gelificación prematura de la mezcla que pasa a través del conjunto de punta de pulverización 50. Los medios para la aplicación de dicho recubrimiento están en la pericia de los expertos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, pulverización, inmersión, combinaciones de los mismos, y similares.

La operación del conjunto de aplicador 10 se describirá ahora con referencia a las figuras. Antes de su uso, el inserto 40 es recibido en la cámara intermedia 56 del conjunto de punta de pulverización 50. Como se ha analizado anteriormente, el inserto 40 está posicionado de tal forma que el líquido que pasa a través de la cámara intermedia 56 es forzado alrededor del inserto 40 en el espacio creado entre las nervaduras 56a. El conjunto de punta de pulverización 50 es recibido selectivamente en el extremo distal 30b del eje alargado 30. Como se ha analizado anteriormente, la empuñadura 20 puede estar formada de forma integral con el eje alargado 30, o en cambio puede ser necesario asegurar el eje alargado 30 a la empuñadura 20 manualmente antes de su uso, asegurando que los canales del primer y el segundo precursor 23, 25 están alineados con las luces del primer y el segundo precursor 33, 35. La primera y la segunda fuente del precursor (no mostradas) se conectan a continuación a la primera y a la segunda extensión proximal 22, 24, respectivamente. Una vez asegurados a la empuñadura 20, pueden activarse la primera y la segunda fuente del precursor, por ejemplo, con una depresión de los émbolos de la jeringa u otro medio mecánico que incluye pulverizadores asistidos por aire y gas, mezcladores dinámicos, y similares (no mostrados), para iniciar el flujo del primer y del segundo precursor en el primer y el segundo canal del precursor 23, 25, respectivamente. El primer y el segundo precursor fluyen a través del primer y del segundo canal del precursor 23, 25, a través de la primera y de la segunda luz del precursor 33, 35, respectivamente, y del conjunto de punta de pulverización 50.

El primer y segundo precursor que fluyen desde la primera y la segunda luz del precursor 33, 35 se encuentran con el inserto 40 retenido en la cámara intermedia 56. La primera y la segunda luz del precursor 33, 35 están separadas de tal forma que el primer y segundo precursor puede fluir alrededor del inserto 40 en el espacio creado entre las nervaduras 56a y el inserto 40. El primer y segundo precursor se fuerzan entonces en las ranuras 57 donde son dirigidos radialmente hacia el interior de la cámara final 58. El flujo de la mezcla a través de las ranuras 57 imparte un movimiento en remolino a la mezcla según entra la mezcla en la cámara final 58. A continuación, la solución mezclada concienzudamente es atomizada según es expulsada a través de la salida 59 en un aerosol con forma de cono. Como se ha analizado anteriormente, el conjunto de punta de pulverización 50 y/o el inserto 40 incluyen, tanto formado de forma integral con el mismo como en forma de un recubrimiento, un polímero cargado para prevenir la gelificación prematura de la mezcla.

Haciendo referencia ahora a las FIG. 8-10, se muestran las realizaciones alternativas del conjunto de aplicador que se benefician de los aspectos de la presente divulgación.

Haciendo referencia inicialmente a la FIG. 8, el conjunto de aplicador 110 incluye un alojamiento 120 configurado para el engranaje de un agarre de pistola por parte de un usuario, una fuente de suministro de líquido 130 conectada de forma operativa con el alojamiento 120 y un conjunto de boquilla 150 que se extiende distalmente desde el alojamiento 120. Al igual que con el conjunto de aplicador 10, descrito anteriormente en el presente documento, el conjunto de aplicador 110 está configurado para mezclar y dispensar una mezcla formada por al menos un primer y un segundo componente. El conjunto del aplicador 110 tiene una forma y una función sustancialmente similares a las del conjunto de aplicador descrito en la Solicitud de Patente de EE.UU. de propiedad conjunta con nº de serie 12/422.639, presentada el 13 de abril de 2009.

Todavía refiriéndonos a la FIG. 8, para prevenir la gelificación prematura de la mezcla que es dispensada desde el conjunto de aplicador 110, en una realización, un polímero cargado está formado de forma integral con un conjunto de boquilla 150 así como las porciones de la fuente de suministro del líquido 130 a través de las cuales fluye la mezcla del primer y el segundo componente. En una realización alternativa, una superficie interna del conjunto de boquilla 150 y las porciones de la fuente de suministro del líquido 130 a través de la cual fluye la mezcla del primer y el segundo componente están recubiertas con un polímero cargado para prevenir la gelificación prematura de la mezcla que pasa a su través.

Volviendo a la FIG. 9, se muestra de forma general un conjunto de aplicador sustancialmente similar al conjunto de aplicador 10 descrito anteriormente en el presente documento como un conjunto de aplicador 210. En una realización, un conjunto de mezcla y pulverización 250 del conjunto de aplicador 210 está formado al menos parcialmente por un polímero cargado de forma que se prevenga la gelificación prematura de una mezcla que pasa a su través. Alternativamente, al menos una superficie interna del conjunto de mezcla y pulverización 250 está recubierta con un polímero cargado para prevenir la gelificación prematura de la mezcla que pasa a su través.

Haciendo referencia a la FIG. 10, se muestra de forma general otro conjunto de aplicador para la dispensación de una mezcla de un primer y un segundo componente como un conjunto de aplicador 310. En una realización, un conjunto de mezcla y aguja 350 del aplicador 310 puede estar formado, al menos parcialmente por un polímero cargado, de forma que se prevenga la gelificación prematura de una mezcla que pasa a su través. Alternativamente, al menos una superficie interna del conjunto de mezcla y aguja 350 está recubierta con un polímero cargado para prevenir la gelificación prematura de la mezcla que pasa a su través.

De acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de administración capaz de prevenir la gelificación prematura del (los) precursor(es) de un material con una formación dependiente del pH puede prolongar el tiempo de aplicación del material con una formación dependiente del pH. Esto puede permitir la introducción del material con una formación dependiente del pH durante un periodo de tiempo más largo, sin tener que preocuparse por la obstrucción/gelificación prematura si se hace necesario detenerse brevemente durante la introducción del material con una formación dependiente del pH y continuar después con su introducción.

El dispositivo de administración de la presente divulgación puede reducir o eliminar los retrasos que de otro modo podrían producirse debido a la prematura formación del gel y/o a la obstrucción del aplicador, así como unas propiedades indeseables del gel resultante, tales como la formación de dos o más capas, de geles con una fuerza o un rendimiento reducido, de unos recubrimientos no uniformes, combinaciones de los mismos, y similares. En algunos casos, cuando un aplicador incluye múltiples puntas, puede evitarse la necesidad de intercambiar las puntas del aplicador durante la introducción de un material con una formación dependiente del pH. Esto supondrá un beneficio para el profesional sanitario que introduce el material con una formación dependiente del pH, ya que le proporcionará una aplicación más fácil de los materiales con una formación dependiente del pH y mejorará tanto la consistencia como el resultado de los procedimientos quirúrgicos que utilizan los materiales con una formación dependiente del pH.

Aunque anteriormente se han descrito las realizaciones ilustrativas preferidas de la divulgación, para el experto en la materia será evidente que en las mismas pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin desviarse de la divulgación, y con las reivindicaciones anexas se pretende cubrir todos esos cambios y modificaciones que están en el verdadero espíritu y ámbito de la divulgación. Por ejemplo, cualquiera de los conjuntos de aplicador divulgados anteriormente puede estar configurado para utilizar aire como medio para ayudar en la expulsión de la mezcla desde el mismo. Adicionalmente, cualquier tubo que se extiende desde los conjuntos de aplicador para la aplicación de una mezcla de forma remota puede estar formado por un material que tiene una superficie que es funcionalmente capaz de modular el pH de los materiales próximos a la superficie, así como el microentorno de pH próximo a la superficie del dispositivo.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de administración (10) que comprende:

al menos una luz (33, 35);  
 un medio para ayudar en la expulsión de los materiales desde la luz; y  
 una abertura (59) a través de la cual los materiales pueden ser expulsados desde el dispositivo de administración *in vivo*,

caracterizado por que al menos una porción de una superficie (2) de la luz del dispositivo de administración en contacto con los materiales tiene una superficie que es funcionalmente capaz de modular el microentorno de pH (4) próximo a la superficie.

2. El dispositivo de administración de la reivindicación 1, en el que la funcionalidad de superficie se ve afectada por un polímero cargado.

3. El dispositivo de administración de la reivindicación 2, en el que el polímero cargado comprende un recubrimiento sobre al menos una porción de la superficie de la luz en contacto con los materiales.

4. El dispositivo de administración de la reivindicación 2, en el que el polímero cargado posee una carga negativa, o el dispositivo de administración de la reivindicación 2, en el que el polímero cargado posee una carga positiva.

5. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que el polímero cargado se selecciona entre el grupo que consiste en metacrilato de 2-hidroxietilo, ácido 2-acrilamido-2-metilpropansulfónico, cloruro de 3-metacrilolilaminopropil-trimetil amonio, y combinaciones de los mismos; preferentemente en el que el polímero cargado comprende un copolímero cargado positivamente de cloruro de 3-metacrilolilaminopropil-trimetil amonio con metacrilato de 2-hidroxietilo.

6. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el polímero cargado comprende un copolímero cargado negativamente de ácido 2-acrilamido-2-metilpropansulfónico con metacrilato de 2-hidroxietilo.

7. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el polímero cargado se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxipropil metil celulosa, copolímeros del ácido metacrílico, y combinaciones de los mismos, junto con un ácido; preferentemente en el que el ácido se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, y combinaciones de los mismos, presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 por ciento en peso y aproximadamente el 10 por ciento en peso del copolímero.

8. El dispositivo de administración de la reivindicación 7, en el que el polímero cargado comprende un copolímero de ácido metacrílico con acrilato de etilo.

9. El dispositivo de administración de cualquier reivindicación anterior, en el que el dispositivo de administración comprende adicionalmente:

una empuñadura (20) configurada para el engranaje de forma operativa con al menos una primera y una segunda fuente del precursor del material, incluyendo la empuñadura al menos un primer y un segundo canal del precursor (23, 25) a su través; y  
 un conjunto de punta (50),  
 en el que el conjunto de punta está configurado para recibir una mezcla que comprende el al menos primer y segundo precursor antes de que la mezcla sea expulsada desde la abertura (59) definida en un extremo distal del conjunto de punta.

10. El dispositivo de administración de la reivindicación 9, en el que el conjunto de punta comprende un polímero cargado, preferentemente en el que el polímero cargado comprende un recubrimiento sobre el conjunto de punta.

11. El dispositivo de administración de la reivindicación 10, en el que el dispositivo comprende adicionalmente un eje alargado (30) que se extiende distalmente desde la empuñadura, incluyendo el eje alargado al menos una primera y una segunda luz del precursor (33, 35) que se extiende en la longitud del mismo, estando la al menos primera y segunda luz del precursor en comunicación fluida con el al menos primer y segundo canal del precursor.

12. El dispositivo de administración de la reivindicación 11, en el que el conjunto de punta define una primera cámara (54), una cámara intermedia (56) y una cámara final (58), en el que la primera cámara está configurada para recibir un extremo distal (30b) del eje alargado, la cámara intermedia está configurada para recibir un inserto (40), y la cámara final está configurada para recibir el primer y el segundo precursor al menos parcialmente mezclados antes de que la mezcla sea expulsada a través de la abertura definida en el extremo distal del conjunto de punta.

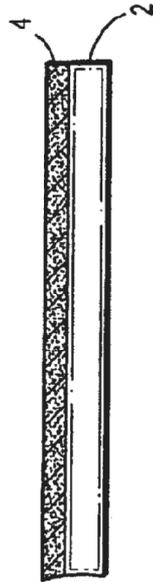
13. El dispositivo de administración de la reivindicación 12, en el que el inserto comprende silicona.

14. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en el que la empuñadura y el eje alargado están formados de forma integral.

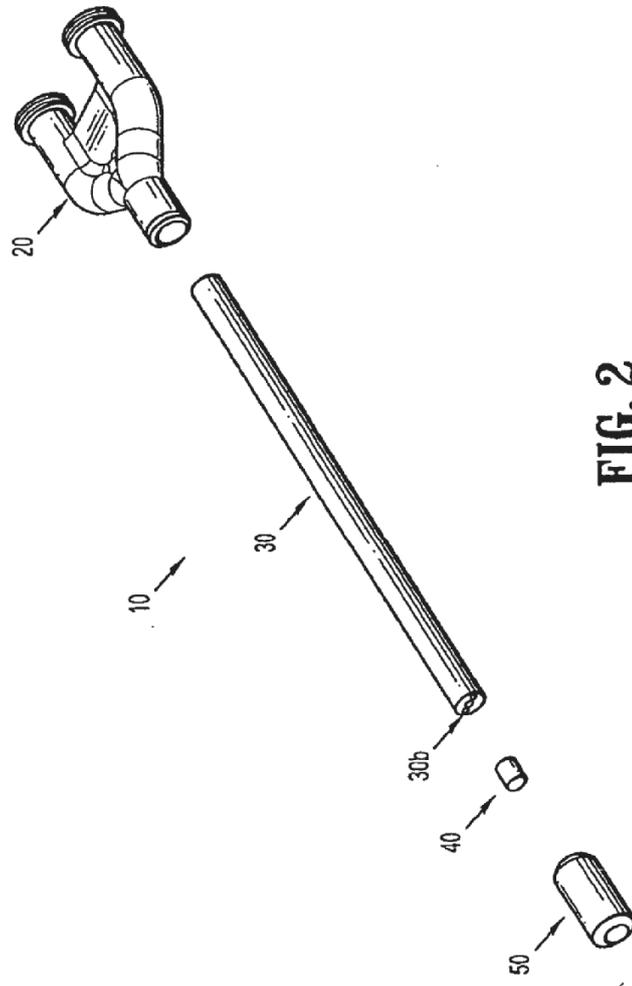
5 15. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en el que el eje alargado es flexible, preferentemente en el que el eje alargado comprende silicona.

10 16. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el que la abertura está configurada para expulsar la mezcla desde del conjunto de punta en forma de un aerosol, preferentemente en el que el conjunto de punta comprende silicona.

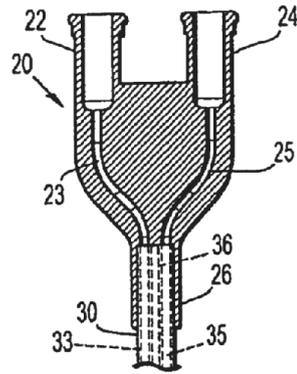
15 17. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en el que el conjunto de punta está configurado para flexionarse durante su operación.



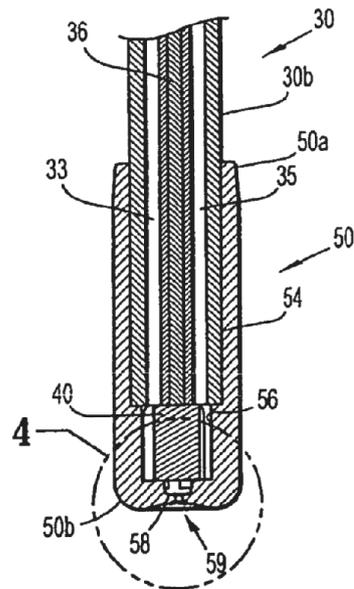
**FIG. 1**



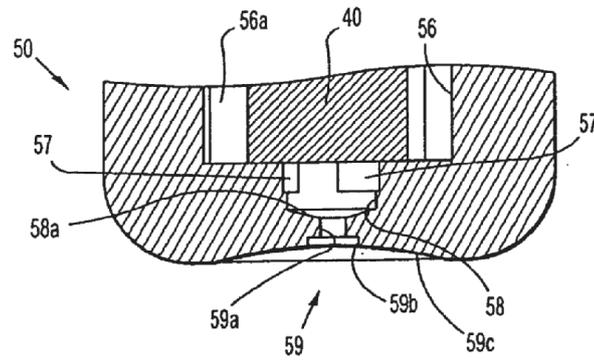
**FIG. 2**



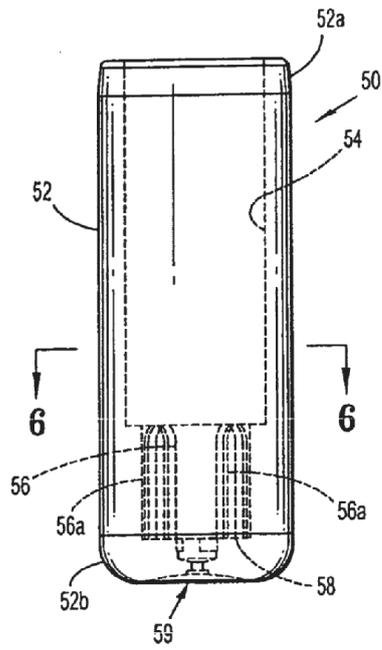
**FIG. 3**



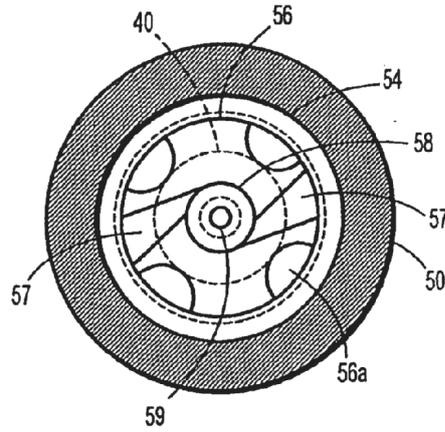
**FIG. 4**



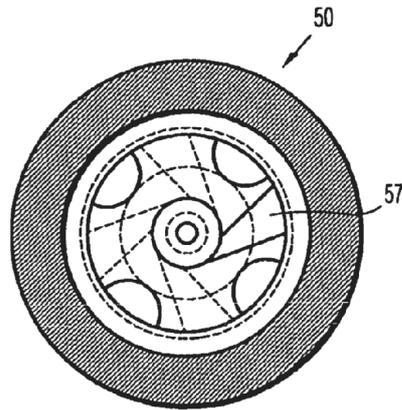
**FIG. 5**



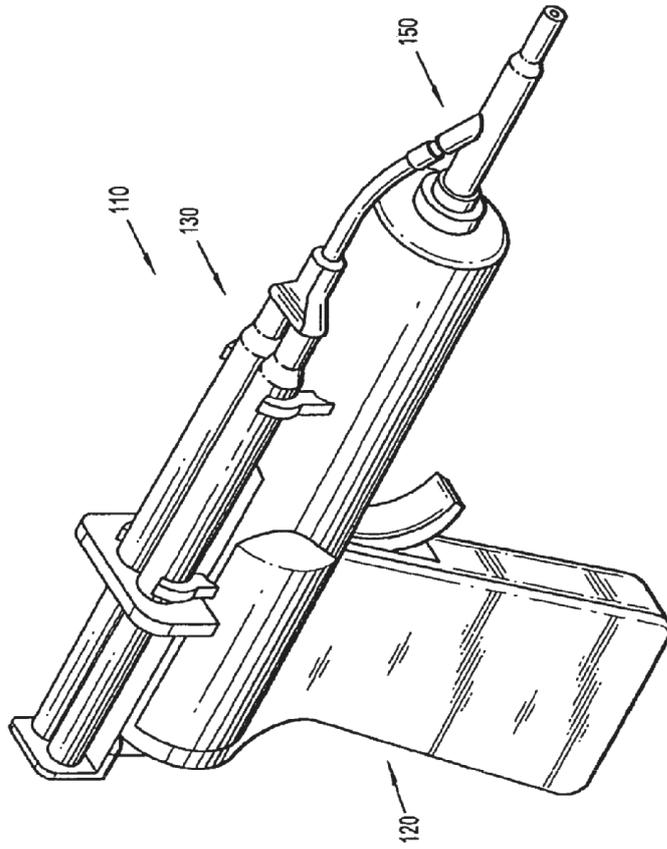
**FIG. 6**



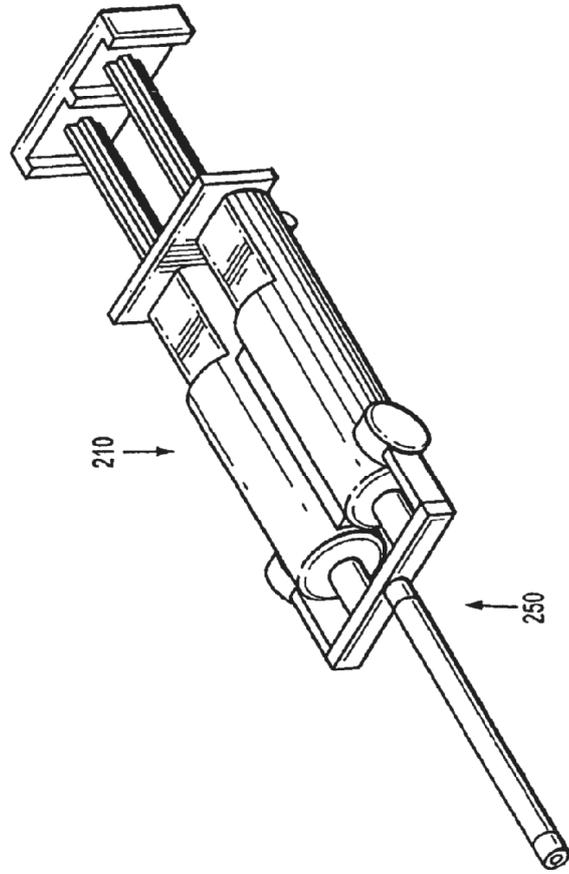
**FIG. 7**



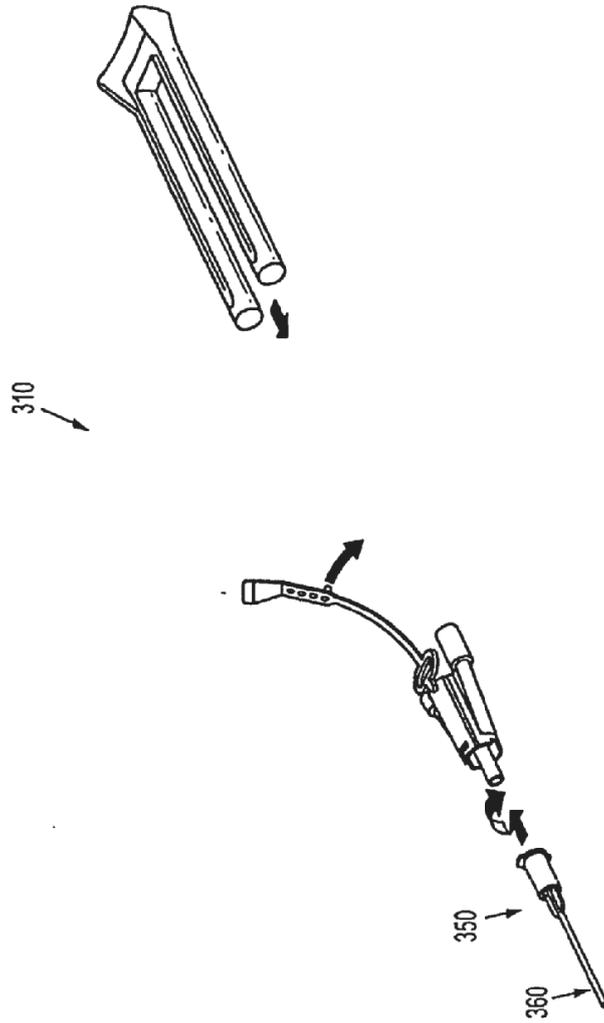
**FIG. 7A**



**FIG. 8**



**FIG. 9**



**FIG. 10**