

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 161**

51 Int. Cl.:

A61L 24/04 (2006.01)

A61L 24/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2007 PCT/US2007/064107**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2007 WO07117855**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2007 E 07758643 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2010236**

54 Título: **Métodos para obtener hidrogeles liofilizados superabsorbentes para aplicaciones médicas**

30 Prioridad:

29.03.2006 US 743944 P
18.08.2006 US 465791

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.02.2019

73 Titular/es:

INCEPT, LLC (100.0%)
6 Porter Lane
Lexington MA 02420, US

72 Inventor/es:

SAWHNEY, AMARPREET, S.;
BENNETT, STEVEN;
PAI, SURESH, S.;
SERSHEN, SCOTT y
CO, FRED, H.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 700 161 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

Métodos para obtener hidrogeles liofilizados superabsorbentes para aplicaciones médicas

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere generalmente a métodos para obtener materiales de hidrogel, y más particularmente a métodos para obtener materiales de hidrogel liofilizados.

ANTECEDENTES

- 10 Los hidrogeles son materiales que absorben disolventes (tales como agua), sufren un hinchamiento rápido sin disolución discernible, y mantienen redes tridimensionales capaces de una deformación reversible. Los hidrogeles pueden estar no reticulados o reticulados. Los hidrogeles no reticulados son capaces de absorber agua, pero no se disuelven debido a la presencia de regiones hidrófobas e hidrófilas.

El documento US 2004/063206 A1 describe un método para obtener hidrogeles que se reticulan y después se congelan y liofilizan. Algunos de los grupos carboxi se reticulan, y se pueden modificar.

- 15 El documento WO 97/39781 A describe un método para preparar un hidrogel, que comprende las etapas de formar una mezcla de compuestos precursores, y liofilizar la mezcla antes de que la reticulación esté completada.

El documento US 2004/121905 A1 describe métodos para preparar superabsorbancia, en los que la polimerización de los precursores se lleva a cabo antes o después de la congelación.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 20 La presente invención se refiere a métodos para obtener materiales de hidrogel. Más particularmente, la presente invención se refiere a métodos para obtener materiales de hidrogel superabsorbentes y liofilizados. Se describe la formación de tales materiales en dispositivos o estructuras para la introducción en un cuerpo. Además, la presente descripción se refiere a dispositivos y métodos para suministrar tales materiales al cuerpo de un paciente, por ejemplo, para forrar y/o sellar punciones, luces corporales, u otros conductos en un cuerpo.

- 25 Se describe un hidrogel biodegradable superabsorbente que se forma reticulando componentes precursores. El hidrogel se puede formar mediante un procedimiento que incluye secar por congelación o "liofilizar" el hidrogel antes de que la reticulación esté completada. El hidrogel se puede reticular en una fase acuosa, por ejemplo, mediante reticulación covalente. Los mecanismos de polimerización usados pueden ser electrófilo-nucleófilo o iniciados mediante radicales libres. El hidrogel puede ser degradable cuando se implanta en un tejido o de otro modo en un cuerpo, por ejemplo, mediante hidrólisis, o sustancialmente no degradable. El hidrogel comprende al menos una especie macromolecular y/o polimérica, por ejemplo, una o más moléculas a base de polietilenglicol (PEG), una proteína, o un polisacárido. Por ejemplo, un precursor de PEG activo muy ramificado se puede mezclar con un oligopéptido con dos o más grupos lisina, por ejemplo, di-, tri- o tetralisina, para formar el hidrogel.

- 35 Según una realización, se proporciona un método según la reivindicación 1 para obtener hidrogel liofilizado, que incluye combinar componentes precursores para iniciar la reticulación de los componentes precursores para formar un hidrogel, congelar el hidrogel cuando se logra un porcentaje deseado de reticulación total, liofilizar el hidrogel hasta que se elimine del hidrogel una cantidad deseada de humedad, y formar el hidrogel en una o más estructuras. En una realización, el hidrogel se reticula parcialmente antes de la congelación, y la reticulación puede estar completada después de la liofilización, por ejemplo, mediante una o más etapas o procesos de acondicionamiento. En otra realización, el hidrogel se reticula parcialmente antes de la congelación, y la reticulación se puede completar durante la liofilización. En todavía otra realización, la reticulación se puede completar tras la liofilización y/o el acondicionamiento.

- 45 Según todavía otra realización, se proporciona un método para obtener hidrogel, que incluye formar una mezcla combinando componentes precursores para iniciar la reticulación de los componentes precursores para formar un hidrogel. Los componentes precursores combinados, la mezcla, y/o el hidrogel se pueden colocar en una bandeja u otro recipiente congelado hasta una temperatura de congelación predeterminada, por ejemplo, por debajo del punto de congelación de los componentes precursores combinados. Se puede dejar que los componentes precursores combinados o la mezcla se reticulen antes y/o después de colocarlos en un recipiente.

- 50 El hidrogel se puede congelar en el recipiente, por ejemplo, exponiendo el hidrogel y/o el recipiente a una temperatura de congelación por debajo del punto de congelación de los componentes precursores combinados, durante una duración predeterminada de congelación. El hidrogel se puede congelar cuando se logre un porcentaje predeterminado de reticulación completa, es decir, como máximo 90 por ciento completa. Como se usa aquí, "reticulación completa" se define como aquella que ha ocurrido después de que ha transcurrido un tiempo suficiente en la que el hidrogel no tiene sustancialmente grupos terminales éster reactivos sin reaccionar que pueden permitir la reticulación posterior.

El hidrogel congelado se puede liofilizar entonces hasta que se elimina una cantidad deseada de humedad del hidrogel. La liofilización se puede completar en una única etapa o en múltiples etapas sucesivas, por ejemplo, que incluyen temperaturas de liofilización y/o presiones de vacío diferentes y/o variables. Tras la liofilización, el hidrogel se puede formar en una o más estructuras. Por ejemplo, el hidrogel se puede enrollar, plegar, comprimir, y/o trabajar a máquina en una o más estructuras.

Opcionalmente, antes de su uso médico pretendido, el hidrogel se puede acondicionar tras la liofilización, por ejemplo, antes o después de formarlo en una o más estructuras. El acondicionamiento del gel puede incluir una o más etapas de exponer durante un tiempo predeterminado el hidrogel a un entorno de temperatura y/o humedad controladas, secar el hidrogel usando calor, exponer durante un tiempo predeterminado el hidrogel a un entorno de gas controlado, exponer durante un tiempo predeterminado el hidrogel a una disolución amortiguadora aerosolizada, y/o secar el hidrogel. El hidrogel se puede acondicionar durante una sola etapa o durante múltiples etapas sucesivas, por ejemplo, para lograr una o más características de comportamiento deseadas para la estructura o estructuras finales. En una realización, la reticulación del hidrogel se puede completar durante la una o más etapas de acondicionamiento, por ejemplo, de manera que el hidrogel final esté reticulado totalmente hasta el grado en que el hidrogel ya no tiene una cantidad sustancial de grupos terminales éster sin reaccionar disponibles para la reticulación posterior.

La variación del grado de reticulación en el hidrogel en el momento de la congelación puede permitir el ajuste de la morfología global de la red macroporosa formada tras la liofilización cuando se procesa la composición. Por lo tanto, reticular parcialmente los hidrogeles antes de la liofilización proporciona diversas ventajas. Por ejemplo, el tamaño de poros, la cantidad de poros, la distribución de poros, la densidad, y/o la estructura física de la red polimérica formada tras liofilizar un hidrogel parcialmente reticulado son parámetros que se pueden optimizar para adecuarse a los requisitos o aplicaciones específicos. La manipulación de estos parámetros reticulando parcialmente el hidrogel antes de la congelación puede permitir el control de las propiedades de comportamiento o funcionalidad del material deseadas. Estas propiedades pueden incluir, pero no se limitan a, resistencia a la tracción, módulo de compresión, resistencia al cizallamiento, resistencia a la fluencia, relajación de la tensión, velocidad de hinchamiento del hidrogel, y/o magnitud del hinchamiento del hidrogel. En una realización, una cantidad baja a moderada de reticulación en el momento de la congelación del hidrogel puede producir una red polimérica macroporosa más flexible, más blanda, de densidad baja a moderada, capaz de un hinchamiento rápido, de mayor magnitud, al exponerla a un entorno acuoso. En otra realización, una cantidad moderada a alta de reticulación en el momento de la congelación del hidrogel puede producir una red polimérica porosa o microporosa más rígida, de alta densidad, capaz de un hinchamiento gradual, de menor magnitud, al exponerla a un entorno acuoso. Estos tipos de materiales pueden ser deseables y ventajosos para uso en diversas aplicaciones médicas. Además, el ajuste o variación del grado de reticulación en el momento de la congelación puede facilitar la fabricación y/o procesamiento de composiciones con capacidades de comportamiento inherentes adaptadas o personalizadas para proporcionar propiedades deseadas del material y satisfacer requisitos de comportamiento deseados de aplicaciones médicas individuales.

Otros aspectos y características de la presente invención serán manifiestos al considerar la siguiente descripción, tomada junto con los dibujos que se acompañan.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las FIGS. 1-3 son diagramas de operaciones lógicas, que muestran métodos ejemplares para obtener hidrogel liofilizado. La FIG. 1 no está de acuerdo con la invención.

La FIG. 4 es una vista en perspectiva de una estructura ejemplar que se puede formar a partir de un hidrogel liofilizado.

La FIG. 5 es una vista en perspectiva de un dispositivo de suministro ejemplar para suministrar una estructura, tal como la mostrada en la FIG. 4, a un cuerpo de un paciente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Volviendo a los dibujos, las FIGS. 1-3 (la FIG. 1 no está de acuerdo con la invención) muestran un método ejemplar para obtener hidrogel liofilizado y/o para formar una o más estructuras a partir de un material de hidrogel liofilizado que se pueden introducir en un cuerpo. En general, el hidrogel puede ser un hidrogel superabsorbente y/o biodegradable formado usando uno o más de los procedimientos descritos en cualquier otra parte aquí. El hidrogel se puede implantar o de otro modo suministrar a un cuerpo de un paciente, por ejemplo, en un tejido, una luz corporal, u otra localización, de manera que el hidrogel esté expuesto a fluidos corporales u otro medio acuoso, como se describe además en cualquier otra parte aquí. Como se usa aquí, "superabsorbente" define un hidrogel que absorbe rápidamente fluido cuando se expone a un entorno acuoso, por ejemplo, que sufre entre alrededor de quinientos y tres mil por ciento (500-3000%) de incremento másico (ganancia de peso húmedo frente a peso seco) debido a la absorción del fluido en alrededor de cinco a sesenta (5-60) segundos de exposición a sangre completa.

El hidrogel obtenido usando los métodos descritos aquí puede tener una densidad entre alrededor de 0,05 y 0,30 gramos por centímetro cúbico (g/cc). La densidad, junto con los componentes precursores y/u otros parámetros del procedimiento, puede afectar a una o más de las propiedades del material de hidrogel, por ejemplo, velocidad de

hinchamiento, magnitud de hinchamiento, módulo compresivo, y similar. Por ejemplo, el hidrogel se puede hinchar rápidamente cuando se expone a un entorno acuoso, por ejemplo, hinchamiento entre alrededor de quinientos y tres mil por ciento (500-3000%) de la masa inicial en alrededor de cinco a sesenta (5-60) segundos (“velocidad de hinchamiento”). Además, o como alternativa, el hidrogel se puede expandir entre alrededor de cinco y cincuenta (5-50) veces en volumen desde su estado deshidratado después de ser formado hasta su estado totalmente hidratado (“magnitud de hinchamiento”). Una vez hidratado, el hidrogel se puede absorber o de otro modo degradar en el cuerpo a lo largo de un período de tiempo, por ejemplo, entre alrededor de uno y noventa (1-90) días, o entre alrededor de cinco y sesenta (5-60) días. Como alternativa, el hidrogel puede ser sustancialmente no degradable, es decir, puede no degradarse sustancialmente en uno o dos años en un entorno fisiológico.

El hidrogel formado usando los materiales y métodos descritos aquí puede constituir una red macroporosa, una red microporosa o “espuma”, es decir, un sistema sólido-gaseoso bifásico que incluye una red cristalina sólida de material que es sustancialmente continua a lo largo del hidrogel. La fase gaseosa (por ejemplo, aire) puede estar distribuida sustancialmente de forma uniforme a lo largo de la red cristalina en espacios vacíos o “poros”. La espuma puede ser de “celda abierta”, es decir, los poros pueden incluir aberturas que permiten la comunicación fluida de un poro a otro a través de la red cristalina que define los poros.

Como se muestra en la FIG. 1, un método para obtener un hidrogel biodegradable superabsorbente, tal como los descritos aquí, incluye generalmente tres etapas: combinar dos o más materiales precursores para iniciar la creación del material de hidrogel (etapa 110), liofilizar el material de hidrogel (etapa 120), y formar el material de hidrogel en una o más estructuras (etapa 130). La estructura o estructuras resultantes se pueden introducir subsiguientemente en un cuerpo de un paciente, por ejemplo, en una punción, una luz corporal, u otro conducto a través de un tejido, como se describe posteriormente más abajo. Aunque las etapas o subetapas de los métodos ejemplares son descritas aquí como llevadas a cabo en un orden particular, las etapas se pueden proporcionar en diferentes secuencias a las descritas.

Volviendo a la FIG. 2, se muestra un método ejemplar para combinar materiales precursores, por ejemplo, durante la etapa 110 del método de la FIG. 1. Inicialmente, en la etapa 112, los componentes poliméricos se pueden proporcionar en forma de polvo, por ejemplo, prefabricados por un proveedor. En realizaciones ejemplares, los componentes poliméricos pueden incluir moléculas a base de polietilenglicol (PEG) con grupos terminales reactivos, polipéptidos, etc. Los grupos terminales reactivos pueden englobar cualquier conjunto de grupos químicos que puedan formar un enlace en condiciones medioambientales específicas, tales como grupos terminales amina y/o éster. Se pueden usar múltiples tipos de polímero base (PEG lineal de pesos moleculares variables, PEG de estrella con números variables de brazos y pesos moleculares, etc.).

En una realización ejemplar, los componentes en polvo pueden ser simplemente un sistema de dos (2) partes. Un ejemplo de tal sistema puede incluir un solo PEG-nucleófilo y un solo PEG-electrófilo. El sistema puede incluir formulaciones, tales como las descritas en las patentes U.S. n^{os} 6.566.406 o 7.009.034. Los ejemplos de un sistema adecuado pueden incluir una combinación de PEGs electrófilos ramificados y una o más di-, tri- o tetralisinas, que tienen grupos funcionales amina.

Por ejemplo, el sistema puede incluir un primer precursor electrófilo y un segundo precursor nucleófilo, de manera que los dos precursores se pueden hacer reaccionar entre sí para formar un hidrogel reticulado. Por ejemplo, un precursor puede ser un PEG de múltiples brazos (por ejemplo, con dos a doce (2-12) brazos) con grupos funcionales electrófilos o nucleófilos. Los pesos de los precursores pueden oscilar significativamente dependiendo de las propiedades pretendidas, por ejemplo, con brazos en el intervalo de alrededor de cinco a cien kiloDaltons (5-100 kDa). Los ejemplos de grupos funcionales electrófilos son glutarato de succinimidilo (SG), carboximetil-hidroxitirano-N-hidroxisuccinimidilo (CM-HBA-NS), N-hidroxisuccinimidias, maleimidias, y ésteres de succinimidilo. Los ejemplos de grupos funcionales nucleófilos son aminas y tioles.

Los precursores se pueden escoger para que incluyan grupos biodegradables mediante hidrólisis al exponerlos a disolución acuosa y/o mediante degradación enzimática dirigida al incorporar secuencias de aminoácidos destinadas a ser degradadas por enzimas relevantes para el sitio de aplicación del hidrogel, por ejemplo, colagenasas. Los ejemplos de grupos hidrolíticamente degradables son ésteres.

Como alternativa, los componentes del polvo pueden ser más complicados, es decir, que incluyan más de dos componentes del polvo, por ejemplo, un sistema de cuatro (4) partes que incluye una PEG-amina, un polipéptido, un PEG-éster de bajo peso molecular, y un PEG-éster de alto peso molecular. Para los componentes poliméricos iniciales se puede proporcionar cualquier combinación de componentes poliméricos que puedan formar un hidrogel.

En la etapa 112, los componentes del polvo se pesan individualmente hasta una masa pretendida para dar un porcentaje deseado de material polimérico sólido en el hidrogel final (después de que los polvos se reconstituyen y mezclan juntos). Por ejemplo, los componentes del polvo se pueden medir a partir de un recipiente a granel y se pueden colocar en botellas individuales u otros recipientes. Como alternativa, los componentes del polvo se pueden proporcionar medidos previamente a las masas deseadas en recipientes individuales proporcionados por el fabricante.

En la etapa 114, también se puede proporcionar una o más disoluciones amortiguadoras. Por ejemplo, se puede fabricar una disolución amortiguadora específica para facilitar el uso de cada uno de los componentes poliméricos individuales, tales como los descritos anteriormente. En realizaciones ejemplares, las disoluciones amortiguadoras pueden incluir un amortiguador de borato (por ejemplo, para un componente del polvo polimérico amínico) y/o un amortiguador de fosfato (por ejemplo, para un componente del polvo polimérico de éster).

Las disoluciones amortiguadoras se pueden medir a partir de uno o más recipientes a granel, o se pueden proporcionar en recipientes individuales, por ejemplo, en una cantidad que tiene una relación predeterminada, correspondiendo la cantidad de componentes del polvo a las disoluciones amortiguadoras respectivas. El agente amortiguador, la molaridad, y el pH de cada una de las disoluciones amortiguadoras se pueden ajustar para lograr un tiempo de gelación deseado (es decir, tiempo de reticulación total) cuando se combinan las disoluciones poliméricas reconstituidas.

En la etapa 116, los componentes del polvo se pueden reconstituir con las disoluciones amortiguadoras para crear disoluciones precursoras. En particular, cada uno de los componentes del polvo se puede reconstituir con sus disoluciones amortiguadoras respectivas, y se puede almacenar en recipientes individuales. Por ejemplo, cada una de las disoluciones amortiguadoras se puede verter en los recipientes respectivos que incluyen los componentes del polvo correspondientes. Los recipientes se pueden agitar entonces o mezclar de otro modo para disolver sustancialmente los componentes del polvo en las disoluciones amortiguadoras. En las patentes U.S. n^{os} 6.152.943 y 6.606.294 se puede encontrar información adicional sobre componentes para disoluciones precursoras y métodos para obtenerlas.

Dependiendo de los compuestos usados para los componentes del polvo y disoluciones amortiguadoras, la reconstitución se puede completar previamente al balance del proceso, o inmediatamente antes de completar el proceso. Por ejemplo, algunas disoluciones precursoras pueden permanecer sustancialmente estables durante un período de tiempo prolongado después de que se reconstituyen los componentes del polvo. De este modo, tales disoluciones precursoras se pueden preparar previamente a completar el procedimiento de hidrogel, por ejemplo, horas o incluso días previamente. Por el contrario, otras disoluciones precursoras, tales como aquellas que incluyen PEG-ésteres, pueden necesitar ser reconstituidas inmediatamente antes del uso, debido a la naturaleza hidrofílica de los PEG-ésteres, por ejemplo, alrededor de un minuto antes de completar el procedimiento del hidrogel.

En la etapa 118, después de que se reconstituye cada una de las disoluciones precursoras, se pueden combinar juntas en un único recipiente. A medida que se combinan, o después de combinarlas, se pueden mezclar a conciencia para iniciar una reacción de reticulación y la creación del material de hidrogel. El método de mezclamiento se puede escoger de acuerdo con los tipos de polímero usados y/o el volumen total de las disoluciones precursoras usadas. Por ejemplo, se puede mezclar un volumen relativamente pequeño de material no espumante usando una centrifugadora o una máquina de vórtice, que mezcla las disoluciones con agitación vibratoria. Como alternativa, un gran volumen de disoluciones precursoras se puede mezclar usando una placa de agitación u otro tipo de mezclamiento sin agitación. El mezclamiento activo se puede mantener durante un tiempo de mezclamiento predeterminado, por ejemplo, entre alrededor de diez y sesenta (10-60) segundos, para asegurar que las disoluciones precursoras combinadas se mezclan juntas suficientemente.

A continuación, en la etapa 119, las disoluciones precursoras combinadas se pueden dejar reposar durante un tiempo de reticulación predeterminado, por ejemplo, para permitir que las disoluciones precursoras combinadas se reticulen al menos parcialmente.

En realizaciones ejemplares, el tiempo de reticulación predeterminado puede estar entre alrededor de medio minuto a dos minutos y medio (0,5-2,5) para una disolución polimérica con un tiempo de reticulación total de alrededor de cuatro a ocho (4-8) minutos. Esta etapa permite que las disoluciones precursoras combinadas se reticulen hasta un porcentaje deseado de reticulación completa antes de iniciar el procedimiento de liofilización, es decir, entre 15% y 90% de la reticulación está completada antes de congelar la mezcla, incluyendo quince a cuarenta por ciento (15-40%), alrededor de veinte a sesenta por ciento (20-60%), alrededor de cuarenta a ochenta por ciento (40-80%), y alrededor de cincuenta a noventa por ciento (50-90%). Se describen además entre alrededor de uno y noventa y nueve (1-99%), incluyendo alrededor de uno a quince por ciento (1-15%), alrededor de cinco a veinte por ciento (5-20%), alrededor de diez a treinta por ciento (10-30%), y sesenta a noventa y nueve (60-99%) de reticulación total.

En una realización, las disoluciones precursoras combinadas se pueden verter en una bandeja enfriada u otro recipiente, como se describe anteriormente, y se pueden dejar reposar a temperaturas sustancialmente ambiente. Como alternativa, la bandeja se puede mantener a la temperatura de enfriamiento predeterminada, por ejemplo, colocando la bandeja con los materiales precursores combinados en ella en la máquina de liofilización o una placa ajustada a la temperatura de enfriamiento predeterminada (pero que sigue estando a presiones sustancialmente ambientales). A medida que se enfrían las disoluciones precursoras combinadas, la velocidad de reticulación puede ralentizarse y/o cesar a un porcentaje deseado antes de que haya ocurrido la reticulación completa.

En una alternativa adicional, la bandeja se puede proporcionar inicialmente a temperatura ambiente, y las disoluciones precursoras combinadas se pueden dejar reposar a temperaturas sustancialmente ambientales durante el tiempo de reticulación predeterminado, o se pueden colocar en la máquina de liofilización o en una placa ajustada

a una temperatura deseada. En todavía otra alternativa, las disoluciones precursoras combinadas se pueden dejar reticular durante el tiempo de reticulación predeterminado antes de verterlas sobre la bandeja (que puede estar enfriada o no, como se describe anteriormente).

5 Volviendo a la FIG. 1 (la FIG. 1 no está de acuerdo con la invención), una vez que las disoluciones precursoras se mezclan adecuadamente y/o se reticulan al menos parcialmente, el material de hidrogel resultante se puede liofilizar, en la etapa 120, por ejemplo, en una máquina de liofilización. La máquina de liofilización puede ser cualquier dispositivo convencional que incluya una cámara capaz de ser mantenida a una o más temperaturas deseadas y/o a presiones de vacío durante uno o más períodos de tiempo deseados. Si el proceso de liofilización incluye múltiples etapas secuenciales, es decir, teniendo cada etapa una temperatura, presión, y/o duración predeterminadas, que se pueden controlar manualmente o programar previamente en la máquina de liofilización.

10 Volviendo a la FIG. 3, se muestra un método ejemplar para liofilizar las disoluciones precursoras combinadas y/o el material de hidrogel. Inicialmente, en la etapa 122, se puede proporcionar una bandeja de congelación a una temperatura de enfriamiento predeterminada. La temperatura de enfriamiento predeterminada se puede seleccionar para proporcionar una velocidad deseada de enfriamiento de las disoluciones precursoras combinadas, por ejemplo, entre alrededor de menos veinte a setenta grados Celsius (-20 a -70°C). En una realización ejemplar, la bandeja se puede enfriar hasta una temperatura sustancialmente equivalente a la temperatura de liofilización inicial, por ejemplo, no más caliente que alrededor de menos cuarenta grados Celsius (-40°C). Por ejemplo, la bandeja se puede enfriar a una temperatura predeterminada escogida colocando simplemente la bandeja en el estante de la máquina de liofilización durante un tiempo suficiente para permitir que la bandeja logre la temperatura de liofilización de la máquina de liofilización. Como alternativa, la bandeja se puede enfriar previamente en un congelador, refrigerador, en una placa controlada de temperatura, u otro equipo.

15 En la etapa 224, las disoluciones precursoras combinadas y/o el material de hidrogel se pueden verter sobre la bandeja. La bandeja puede tener cualquier forma deseada, seleccionada para proporcionar una forma final para el material de hidrogel que se va a formar en la una o más estructuras. Por ejemplo, la bandeja puede ser simplemente una bandeja plana, por ejemplo, que tiene una forma redonda, rectangular, cuadrada, u otra forma geométrica. Cuando las disoluciones precursoras combinadas se vierten sobre la bandeja, pueden asumir un grosor sustancialmente uniforme a lo largo del fondo de la bandeja, por ejemplo, entre alrededor de uno y veinticinco milímetros (1-25 mm). Como alternativa, la bandeja puede incluir uno o más rebajes para crear un grosor variable predeterminado o una configuración tridimensional para las disoluciones precursoras combinadas y/o el material de hidrogel final. En una alternativa adicional, la bandeja puede incluir múltiples cavidades en las que se pueden verter las disoluciones precursoras combinadas para crear múltiples estructuras sobre la bandeja, que están sustancialmente aisladas entre sí.

20 Opcionalmente, la bandeja puede incluir uno o más revestimientos de superficie, por ejemplo, para facilitar la eliminación del material de hidrogel de la bandeja antes o después de formarlo en una o más estructuras, como se describe más abajo. Por ejemplo, para este fin pueden ser útiles revestimientos de superficie que son hidrófobos, tales como Teflón, silicona, parileno, y similares.

25 Además, el material de la bandeja (por ejemplo, acero, aluminio, plástico, vidrio, etc.) se puede seleccionar para lograr los parámetros deseados del procedimiento y capacidad de fabricación. Por ejemplo, una bandeja de aluminio se puede enfriar rápidamente y tiene una tasa elevada de transferencia de calor, mientras que una bandeja de Teflón puede permanecer relativamente inalterada por cambios repentinos en la temperatura. El diseño de la bandeja puede incluir rebordes, aletas similares a radiadores, u otras de tales características (no mostradas) que actúan como sumideros de calor para disipar el calor de la disolución líquida en el entorno frío. De este modo, el material y/o el diseño de la bandeja se pueden seleccionar para ralentizar o acelerar el enfriamiento de las disoluciones precursoras combinadas. En una realización alternativa, la bandeja se puede proporcionar a temperaturas sustancialmente ambientales cuando las disoluciones precursoras combinadas se vierten sobre la bandeja, en lugar de enfriar la bandeja previamente. Esta alternativa puede acelerar la reticulación inicial, en comparación con el uso de una bandeja enfriada. El vertido sobre una bandeja por encima de la temperatura de congelación también permite que la disolución de la mezcla líquida se autonivele, dando como resultado un grosor más uniforme.

30 En la etapa 126, las disoluciones precursoras combinadas (y/o el material de hidrogel al menos parcialmente reticulado) se pueden enfriar hasta una temperatura de congelación, es decir, por debajo del punto de congelación de las disoluciones precursoras combinadas, para congelar las disoluciones precursoras combinadas y/o el material de hidrogel. Por ejemplo, la bandeja se puede colocar en un entorno frío controlado, por ejemplo, una habitación fría o una cámara fría, o en una placa u otra superficie de temperatura controlada, manteniendo de ese modo la bandeja a la temperatura de congelación durante un tiempo predeterminado suficiente para congelar las disoluciones precursoras combinadas.

35 Como alternativa, la bandeja se puede exponer a un medio de congelación tal como nitrógeno líquido, que puede congelar las disoluciones combinadas de forma relativamente rápida, o se puede exponer a un medio de congelación tal como hielo seco y disolución de acetona durante un período de tiempo predeterminado. Por ejemplo, las disoluciones combinadas se pueden "congelar instantáneamente", es decir, exponer a una temperatura de

congelación suficientemente baja para provocar que la temperatura de las disoluciones combinadas caigan por debajo de la temperatura de congelación al exponerlas al medio de congelación. La congelación instantánea puede detener sustancialmente, de forma rápida, la reticulación posterior, mientras que etapas de congelación más lenta pueden facilitar una reticulación lenta a lo largo de un período de tiempo más prolongado antes de detener sustancialmente la reticulación posterior. Si se usa la congelación instantánea, se debería tener cuidado de evitar grietas u otras imperfecciones que se formen en el material de hidrogel, por ejemplo, que pueden ocurrir cuando el hielo es raspado. Durante esta etapa, la bandeja y el material de hidrogel se pueden mantener a presiones sustancialmente ambientales.

Opcionalmente, si se desea, en la etapa 127, el hidrogel congelado se puede mantener durante un período de tiempo antes de la liofilización, por ejemplo, varios días. Esto puede permitir que se produzca la reticulación adicional, aunque a una velocidad mucho más reducida, lo que puede dar como resultado una estructura más elástica tras el acondicionamiento.

En la etapa 128, una vez que el material de hidrogel está sustancialmente congelado de manera completa, la bandeja se puede transferir a una máquina de liofilización, y se puede iniciar el proceso de liofilización. El proceso puede incluir reducir la presión en la máquina de liofilización hasta un vacío de liofilización predeterminado (es decir, presión manométrica por debajo de la presión ambiental), y/o mantener la temperatura en la máquina de liofilización a una temperatura de liofilización predeterminada durante uno o más períodos de tiempo. El proceso de liofilización se detiene una vez que se elimina del material de hidrogel una cantidad deseada de humedad. La etapa de liofilización puede completarse a una configuración única de presión y/o temperatura de la máquina de liofilización.

Como alternativa, la etapa de liofilización se puede completar en múltiples etapas, durante las cuales se ajustan la presión y/o la temperatura de manera deseada para lograr el nivel deseado de eliminación de humedad, es decir, la liofilización del material de hidrogel. Por ejemplo, durante una etapa inicial, la bandeja se puede mantener a una temperatura de liofilización significativamente por debajo del punto de congelación de las disoluciones precursoras combinadas, por ejemplo, no más de alrededor de menos cuarenta grados Celsius (-40°C), y a una aplicación apropiada de presión de vacío, por ejemplo, un vacío de alrededor de cincuenta milli Torr (50 mTorr), durante alrededor de diez minutos (10 min.). Opcionalmente, se pueden usar etapas adicionales para controlar adicionalmente la liofilización de los contenidos de la bandeja. Por ejemplo, durante una segunda etapa, la bandeja se puede mantener durante un tiempo prolongado a una temperatura ligeramente por debajo del punto de congelación de las disoluciones precursoras combinadas. Después, durante una tercera etapa, el vacío se puede mantener a alrededor de cincuenta milli Torr (50 mTorr), mientras que la temperatura se incrementa ligeramente por encima del punto de congelación de las disoluciones precursoras combinadas, por ejemplo, a una velocidad de alrededor de diez grados Celsius por hora (10°C/h) durante alrededor de ciento cincuenta minutos (150 min.).

Opcionalmente, se pueden usar etapas adicionales para liofilizar adicionalmente los contenidos de la bandeja. Por ejemplo, durante una tercera etapa, la bandeja se puede mantener a una temperatura de liofilización de no más de alrededor de menos veinticinco grados Celsius (-25°C) y un vacío de al menos alrededor de cincuenta milli Torr (50 mTorr) durante al menos alrededor de 1.440 minutos. Durante una cuarta etapa, la temperatura se puede elevar nuevamente, por ejemplo, alrededor de diez grados Celsius por hora (10°C/h), durante alrededor de trescientos minutos (300 min.) a cincuenta milli Torr (50 mTorr) de vacío. Finalmente, durante una quinta etapa, la bandeja se puede mantener durante un período prolongado a una temperatura por encima de la temperatura de fusión de las disoluciones precursoras combinadas, a la vez que se mantiene la aplicación apropiada de presión de vacío, por ejemplo, a una temperatura de no más de alrededor de veinticinco grados Celsius (25°C) y un vacío de al menos alrededor de cincuenta milli Torr (50 mTorr) durante al menos alrededor de doscientos cuarenta minutos (240 min.).

A continuación, con referencia continuada a la FIG. 3, en la etapa 129, al terminar el ciclo de liofilización, el material de hidrogel liofilizado se puede someter a un acondicionamiento medioambiental adicional. Los parámetros del acondicionamiento, particularmente la temperatura, pueden afectar al material final con respecto al grosor, densidad, porosidad, y/o textura de la superficie. Por ejemplo, el material de hidrogel se puede someter a uno o más de los siguientes: exposición a un entorno de temperatura y humedad controladas, secado ayudado por calor, exposición a una disolución amortiguadora aerosolizada, secado ayudado por vacío, y/o exposición a un entorno de gas controlado (argón, nitrógeno, etc.). El material de hidrogel también se puede hacer pasar a través de diferentes fases de humidificación y secado del acondicionamiento medioambiental una o más veces. Por ejemplo, la humedad puede impulsar hasta la terminación la reacción previamente detenida por la liofilización del material.

El hidrogel liofilizado también se puede exponer a condiciones de temperatura, presión y/o humedades ambientales durante un período inicial (es decir, temperaturas ambientales, por ejemplo, entre alrededor de 20-25°C, presiones ambientales, y/o humedad ambiental, por ejemplo, entre alrededor de treinta y cincuenta por ciento (30-50%) de humedad relativa ("RH") durante un primer tiempo de acondicionamiento, por ejemplo, al menos alrededor de veinticuatro horas (24 h). Después, la temperatura, presión, y/o humedad se pueden incrementar (por ejemplo, hasta al menos alrededor de treinta y cinco grados Celsius (35°C) y al menos alrededor de noventa por ciento de humedad relativa (90% de RH) durante un segundo tiempo de acondicionamiento, por ejemplo, al menos alrededor de dos horas (2 h). Opcionalmente, el hidrogel se puede exponer a etapas adicionales de acondicionamiento a temperaturas y/o humedades predeterminadas adicionales durante tiempos predeterminados para facilitar el rendimiento del material de hidrogel con las propiedades y morfología deseadas. Por ejemplo, durante una tercera

etapa, el hidrogel se puede exponer hasta aproximadamente treinta grados Celsius (30°C) y entre alrededor de 20-30% de RH durante alrededor de dos horas (2 h); y durante una cuarta etapa, el hidrogel se puede exponer a condiciones ambientales (alrededor de 20-25°C) y humedad entre alrededor de 30-50% de RH durante al menos alrededor de ciento veinte horas (120 h).

- 5 Durante la una o más etapas de acondicionamiento, el hidrogel puede completar la reticulación adicional antes del uso médico. Por ejemplo, en una realización, al completar el acondicionamiento, el material de hidrogel completa sustancialmente la reticulación, por ejemplo, hasta el grado en el que el hidrogel ya no tiene una cantidad sustancial de grupos terminales éster sin reaccionar capaces de reticulación posterior.

- 10 Si se desea, se pueden completar uno o más ensayos para confirmar que se ha producido la reticulación sustancial en una muestra. Por ejemplo, se puede usar un colorante fluorescente, por ejemplo, fluoresceína (que puede tener tres grupos amina primaria que probablemente reaccionarán con cualesquiera grupos éster sin reaccionar en la muestra), para detectar si grupos terminales éster reactivos sin reaccionar sustanciales permanecen en una muestra. Tras aplicar el colorante a la muestra, se puede dejar un tiempo suficiente a la muestra para que reaccione. La muestra se puede aclarar entonces para eliminar cualquier exceso de colorante, y la muestra se puede exponer a luz ultravioleta. Si la muestra incluye grupos terminales éster reactivos sin reaccionar sustanciales, el colorante emitirá luz fluorescente cuando se exponga. De este modo, si la muestra está sustancialmente reticulada de forma completa, es decir, no incluye sustancialmente grupos terminales éster reactivos sin reaccionar, el colorante no emitirá sustancialmente ninguna fluorescencia cuando la muestra se exponga a luz ultravioleta.

- 20 Como alternativa, puede ser posible la reticulación sustancialmente completa durante la etapa de liofilización. Por ejemplo, un PEG activo muy ramificado se puede mezclar con trilisina, y se puede liofilizar, por ejemplo, usando las una o más etapas descritas en cualquier otra parte aquí. De este modo, un gel superabsorbente se puede crear simplemente mediante liofilización.

- 25 Volviendo a la FIG. 1, el material de hidrogel liofilizado se puede someter entonces a máquina, o se puede formar de otro modo en su forma final, en la etapa 130. Por ejemplo, el material de hidrogel se puede retirar de la bandeja, y después se puede cortar, maquinar, o seccionar de otro modo en múltiples estructuras, por ejemplo, una o más láminas, varillas, tubos, y similares. Además, o como alternativa, el material de hidrogel se puede enrollar, comprimir, y/o plegar en configuraciones o formas deseadas. Por ejemplo, las secciones separadas del material de hidrogel se pueden enrollar, comprimir, y/o plegar en una configuración que se puede cargar en un dispositivo de suministro, o de otro modo se pueden dimensionar para la introducción en un cuerpo de un paciente, como se describe posteriormente más abajo.

- 30 Realización ejemplar del procedimiento

Para este ejemplo, se escoge un sistema de dos polímeros. El sistema incluye un PEG terminado en amina y un PEG terminado en éster. A continuación, se dan las características de los polímeros:

- 35 Polímero a base de amina: polímero de PEG en forma de estrella de 8 brazos, peso molecular total 20 kiloDaltons

Polímero a base de éster: polímero de PEG en forma de estrella de 4 brazos, peso molecular total 10 kiloDaltons.

Los componentes del polvo se pesan individualmente hasta una masa que dará como resultado cinco por ciento (5%) de la masa del hidrogel final del material polimérico existente como sólido.

- 40 A continuación, se escoge un amortiguador de borato para reconstituir el polímero amínico, y se escoge un amortiguador de fosfato para reconstituir el polímero de éster. Las molaridades y el pH de estas disoluciones amortiguadoras se escogen para optimizar las condiciones reactivas y el tiempo de trabajo de los materiales tras la reconstitución, por ejemplo, en base a las características dadas a continuación:

Amortiguador de borato: Borato de sodio en agua para inyección

- 45 Molaridad = 0,05M

pH = 7,63 ± 0,05

Amortiguador de fosfato: Fosfato de sodio en agua para inyección

Molaridad = 0,01M

pH = 4,0 ± 0,05.

- 50 A continuación, la PEG-amina se reconstituye con el amortiguador de borato, y el PEG-éster se reconstituye con el amortiguador de fosfato. Las disoluciones precursoras se combinan entonces juntas, por ejemplo, en un tubo de centrifugadora, y se mezclan vigorosamente, por ejemplo, usando una máquina de vórtice, durante alrededor de

quince segundos (15 s).

5 A continuación, se pueden escoger una o más bandejas u otros recipientes con la geometría/dimensiones deseadas y revestimiento/revestimientos de superficie, por ejemplo, incluyendo un revestimiento de PTFE. La bandeja o bandejas se pueden preparar para recibir las disoluciones precursoras de hidrogel al enfriar previamente la bandeja o bandejas en el estante de la máquina de liofilización, que se puede ajustar a una temperatura de congelación predeterminada. En un método ejemplar, el área de la bandeja puede ser aproximadamente cinco centímetros por cinco centímetros (5 cm x 5 cm). La bandeja se enfría hasta alrededor de menos cuarenta grados Celsius (-40°C) antes del uso, permitiéndole que se equilibre en el estante de la máquina de liofilización.

10 Al alcanzar la cantidad deseada de reticulación, un volumen deseado de las disoluciones precursoras mezcladas se combina y se deja que alcance la reticulación deseada, por ejemplo, noventa segundos (90 s) para lograr veinticinco por ciento (25%) de reticulación con una disolución de seis minutos (6 min.), momento en el cual se vierten entonces alrededor de ocho mililitros (8 ml) sobre la bandeja enfriada a medida que se deposita en el estante de la máquina de liofilización.

15 Inmediatamente después de que las disoluciones precursoras se vierten en la bandeja, se cierra herméticamente la puerta de la máquina de liofilización. Las disoluciones se mantienen a esta temperatura durante un mínimo de dos minutos (2 min.). En este punto, se inicia el ciclo de liofilización. Se pueden emplear parámetros de liofilización típicos conocidos en la técnica, de manera que el agua libre y unida se elimine sin provocar retrofusión sustancial del material polimérico. Los parámetros ejemplares para la liofilización se dan a continuación:

Etapas	Temperatura del anaquel	Temperatura del condensador (°C)	Vacío (mTorr)	Tiempo (min)
1	Mantener a -40°C	-50	50	10
2	Elevar la temp a +10°C/hora	-50	50	150
3	-25°C	-50	50	1440
4	Elevar la temp a + 10°C/hora	-50	50	300
5	25°C	-50	50	240

20 Al completar el ciclo de liofilización, el material reticulado se somete a condiciones medioambientales adicionales. Los parámetros de acondicionamiento ejemplares se dan a continuación:

Etapas	Tiempo (horas)	Parámetros
1	≥24 horas	Condiciones ambientales (~20-25°C, ~30-50% RH)
2	2 horas	35°C, 90% RH
3	2 horas	30°C, ~20-30% RH
4	≥120 horas	Condiciones ambientales (~20-25°C, ~30-50% RH)

25 Los parámetros medioambientales (temperatura, presión y/o humedad) a los que se expone el hidrogel se pueden ajustar, por ejemplo, para cambiar el comportamiento de salida del material liofilizado final con respecto a la velocidad de hidratación, magnitud de expansión del volumen, y período de caducidad post-producción, como se explica en cualquier otra parte aquí. En general, al completar estas etapas de acondicionamiento, el material de hidrogel se reticulará totalmente hasta el grado en el que el hidrogel ya no tiene una cantidad sustancial de grupos terminales éster sin reaccionar disponibles para la reticulación posterior.

30 El hidrogel liofilizado se corta entonces en las dimensiones y/o masa deseadas. Por ejemplo, el hidrogel se puede formar en un tamaño de alrededor de quince milímetros de largo por alrededor de seis a ocho milímetros de ancho por alrededor de uno a uno y medio milímetros de grosor (15 mm x 6-10 mm x 1,0-1,5 mm), con una masa diana de alrededor de veinte miligramos (20 mg ± 6 mg). El material está listo entonces para ser procesado posteriormente para la aplicación médica deseada.

35 El material resultante se puede formar en una o más estructuras para la introducción y/o implante en un cuerpo. Se describe que las estructuras se pueden introducir en un cuerpo solas o como parte de otros dispositivos para una variedad de aplicaciones, por ejemplo, a través de conductos existentes (por ejemplo, vasos sanguíneos u otras luces corporales), o conductos creados quirúrgicamente (por ejemplo, punciones u otros tubos a través del tejido), aplicadas a superficies biológicas, y similares. Por ejemplo, las estructuras se pueden usar para aplicaciones embólicas, de cierre del sitio de acceso, por ejemplo, para cerrar o aislar malformaciones arteriovenosas, aneurismas, sitios tumorales, y similares. Las estructuras se pueden incorporar en otros dispositivos, por ejemplo,

para proporcionar revestimientos sobre endoprótesis, muelles neurovasculares, implantes para el suministro de fármacos, u otros dispositivos implantables. Las estructuras también se pueden incorporar en parches hemostáticos u otros dispositivos que se pueden aplicar a superficies en un cuerpo. Los dispositivos pueden ser permanentes, o pueden ser bioabsorbibles, de manera que el hidrogel y/u otros componentes de los dispositivos se pueden absorber por el cuerpo a lo largo del tiempo. En la patente U.S. n° 6.605.294 se describen dispositivos y aplicaciones ejemplares que pueden incorporar los métodos y materiales descritos aquí.

Volviendo a la FIG. 4, se muestra un dispositivo o estructura 4 ejemplar que se puede formar a partir de material de hidrogel liofilizado, tal como los que resultan a partir de los métodos descritos anteriormente. Por ejemplo, la estructura 4 puede ser un tapón u otro dispositivo hemostático que se puede suministrar a una punción u otra luz corporal para sellar sustancialmente la luz corporal.

Para formar la estructura 4, una lámina u otra sección de material de hidrogel cortado de una porción más grande se puede enrollar en una forma cilíndrica que tiene extremos 6, 8 primero y segundo. La lámina se puede enrollar de manera que la estructura 4 incluye una luz central 10 que se extiende entre los extremos 6, 8 primero y segundo. Por ejemplo, la lámina se puede enrollar de manera que los bordes laterales longitudinales 12, 14 de la lámina solapan entre sí, como se muestra. Como alternativa, los bordes laterales 12, 14 se pueden empalmar o conectar entre sí.

En una alternativa adicional, la sección se puede enrollar, maquinarse, o de otro modo formar en una varilla o barra sólida. Si se desea, se puede formar una luz central a través de tal varilla o barra, por ejemplo, taladrando, perforando, y similar. Además, o como alternativa, la sección de hidrogel (ya sea enrollada o no) se puede comprimir para proporcionar un diámetro u otra sección transversal deseados. En realizaciones ejemplares, la estructura 4 resultante puede tener un diámetro entre alrededor de 1,5-2,4 milímetros, y/o una longitud entre alrededor de trece a diecisiete milímetros (13-17 mm). La luz 10 puede tener un diámetro entre alrededor de 0,5-0,9 mm.

Opcionalmente, la estructura 4 puede incluir uno o más componentes para proporcionar una capa adherente alrededor de la estructura 4, por ejemplo, uno o más precursores de capa adherente. Además, o como alternativa, los precursores de la capa adherente se pueden infundir o entremezclar de otro modo sustancialmente a lo largo de la estructura 4. En los documentos US 7.790.192 y US 7.335.220 se puede encontrar información adicional sobre tales capas adherentes.

Además, o como alternativa, la estructura 4 puede incluir material protrombótico, por ejemplo, que incluye uno o más protrombóticos biológicos, tales como colágeno, fibrina, trombina, carboximetilcelulosa, celulosa oxidada, alginatos, gelatina, u otro material a base de proteína, y/o materiales sintéticos, tales como poliácidos glicólicos (PGAs), polilactidas (PLAs), polialcohol vinílico, y similares. Opcionalmente, la estructura 4 puede incluir agentes terapéuticos y/o farmacéuticos, por ejemplo, para tratar enfermedades particulares, promover la curación, prevenir la infección y/u otros sucesos médicos adversos, y similares. Tales agentes se pueden embeber en el material de la estructura 4 tras formarla, y/o se pueden aplicar como uno o más revestimientos o capas. Estos agentes también se pueden introducir en el procedimiento de fabricación del hidrogel, por ejemplo, en los polvos antes de la reconstitución, en las disoluciones precursoras en el momento del mezclado, en la torta del hidrogel en el momento del acondicionamiento, o en cualquier momento antes de su uso médico.

Opcionalmente, la estructura 4 puede incluir un agente para incrementar la velocidad de absorción de la disolución en el hidrogel liofilizado, por ejemplo, para reducir la tensión superficial de los poros y/o potenciar la eficacia del cierre. Tales agentes se pueden embeber en el material de la estructura 4 tras formarla, y/o se pueden aplicar como uno o más revestimientos o capas. Estos agentes también se pueden introducir en el procedimiento de fabricación del hidrogel, por ejemplo, en los polvos antes de la reconstitución, en las disoluciones precursoras en el momento del mezclado, en la torta del hidrogel en el momento del acondicionamiento, o en cualquier momento antes de su uso médico.

Opcionalmente, la estructura 4 puede incluir un agente radioopaco para facilitar la visualización del material de hidrogel bajo equipo de rayos X o equipo fluoroscópico usado normalmente. Tales agentes se pueden embeber en el material de la estructura 4 tras formarla, y/o se pueden aplicar como uno o más revestimientos o capas. Estos agentes también se pueden introducir en el procedimiento de fabricación del hidrogel, por ejemplo, los polvos antes de la reconstitución, en las disoluciones precursoras en el momento del mezclado, en la torta del hidrogel en el momento del acondicionamiento, o en cualquier momento antes de su uso médico.

En otra alternativa, la estructura 4 se puede formar a partir de una estructura compuesta o en láminas que incluye dos o más capas de material de hidrogel (no mostrado). Por ejemplo, cada una de las capas del material de hidrogel se puede formar como se describe anteriormente, y se pueden laminar, moldear o formar de otro modo juntas. Como alternativa, un material de hidrogel para una primera capa se puede verter o de otro modo suministrar sobre una bandeja u otro recipiente, similar a los métodos descritos en cualquier otra parte aquí. El material de hidrogel se puede verter sobre la bandeja en un estado líquido o fluido, de manera que adopta la forma de, o llena al menos parcialmente, la bandeja. Antes de completar la reticulación del material de hidrogel, un segundo material de hidrogel se puede verter sobre la primera capa, para crear una segunda capa sobre la primera capa. La segunda capa puede penetrar ligeramente en la primera capa de hidrogel, por ejemplo, para potenciar el enlace o laminar de

otro modo las dos capas.

El material para la segunda capa puede ser diferente del material que forma la primera capa. Opcionalmente, se puede aplicar una tercera capa o capas adicionales sobre la segunda capa. A este respecto, se pueden crear múltiples capas de hidrogel distintas para formar una estructura en láminas.

5 Antes de completar la reticulación de la segunda capa y/o capas adicionales, la bandeja se puede congelar y después liofilizar, de forma similar a los métodos descritos en cualquier otra parte aquí. El laminado se puede retirar entonces de la bandeja y conformar en una geometría deseada, también como se describe en cualquier otra parte aquí.

10 En todavía otra alternativa, el hidrogel se puede modificar con un agente de bloqueo que limita o previene sustancialmente que el hidrogel se hinche. El agente de bloqueo puede ser transitorio, por cuanto se elimina vía difusión o en un campo de flujo fluido que permite el hinchamiento consistente y retrasado según se pueda necesitar para aplicaciones médicas que requieran la recolocación o recuperación antes del implante permanente y/o desconexión de un dispositivo de suministro.

15 Volviendo a la FIG. 5, un cartucho de suministro, catéter, u otro aparato 30 se puede proporcionar para suministrar la estructura 4 de la FIG. 4 (u otra configuración para la estructura 4), por ejemplo, para sellar una punción u otra luz corporal. En general, el aparato 30 puede incluir una vaina de suministro u otro elemento tubular 40, un émbolo u otro elemento 50 de empuje, y, opcionalmente, un elemento 60 de posicionamiento.

20 La vaina 40 de suministro puede ser un elemento sustancialmente rígido, semi-rígido, o flexible, que incluye un extremo proximal 42, un extremo distal 44 dimensionado para la introducción en una luz corporal u otro conducto a través del tejido, y una luz 46 dimensionada para recibir o de otro modo portar la estructura 4 en ella. El extremo distal 44 puede estar ahusado, y/o puede incluir una punta sustancialmente atraumática para facilitar el avance a través de un conducto tisular. La vaina 40 de suministro puede incluir un mango (no mostrado), y/o uno o más cierres, por ejemplo, cierre hemostático (también no mostrado), en el extremo proximal 42. La estructura 4 se puede colocar en la luz 46, por ejemplo, adyacente al extremo distal 44. La luz 42 se puede dimensionar de manera que la estructura 4 sea deslizable en ella, por ejemplo, capaz de atravesar distalmente desde la vaina 40 de suministro durante el suministro, como se describe posteriormente más abajo.

30 El elemento 50 de empuje puede ser un elemento alargado, por ejemplo, un émbolo, catéter, y similar, que incluye un extremo proximal 52 y un extremo distal 54 dimensionado para la inserción deslizable en la luz 42 de la vaina 40 de suministro. Opcionalmente, el extremo proximal 52 del elemento 50 de empuje puede incluir un conector (no mostrado) para acoplar la luz 54 del elemento 50 de empuje a una jeringuilla u otro dispositivo 70 de suministro (también no mostrado) para suministrar uno o más fluidos en o a través del aparato 30. En las solicitudes US 2004/0267308 A y US 2006/0099238, en trámite junto con la presente, se puede encontrar información adicional sobre otros componentes, aparato alternativo, y métodos para usarlos.

35 Refiriéndonos todavía a la FIG. 5, el extremo distal 54 del elemento 50 de empuje puede estar sustancialmente romo para facilitar la puesta en contacto, el apisonado, el empuje, y/o “el encinchado” de la estructura 4 dentro de la vaina 40 de suministro y/o un conducto, como se describe adicionalmente más abajo. El elemento 50 de empuje puede ser sustancialmente rígido, semi-rígido, y/o sustancialmente flexible, que tiene suficiente resistencia de columna para permitir el movimiento de la vaina 40 de suministro con respecto a la estructura 4 sin doblar el elemento 50 de empuje. En una realización, el elemento 50 de empuje tiene suficiente resistencia de columna para apisonar la estructura 4, pero retiene un extremo distal 52 flexible o “blando” para evitar el avance accidental de la estructura 4 en un vaso u otra luz corporal 94. El elemento 50 de empuje también puede incluir una luz 56 que se extiende entre el extremo proximal 52 y el extremo distal 54, por ejemplo, para alojar el elemento 60 de posicionamiento y/o un alambre guía (no mostrado).

45 Opcionalmente, al igual que en la realización mostrada en la FIG. 5, el elemento 60 de posicionamiento es un cuerpo alargado sólido o hueco, que incluye un extremo proximal 62, un extremo distal 64, y un elemento 66 de posicionamiento en el extremo distal 64. El elemento 66 de posicionamiento puede ser un elemento expandible, tal como un balón, una estructura de malla de alambre, un almacén expandible, y similar, tales como los descritos en la solicitud US 2006/0099238. El elemento 66 de posicionamiento se puede expandir selectivamente o se puede accionar de otro modo desde el extremo proximal 62 desde el elemento 60 de posicionamiento, por ejemplo, usando un medio para inflar, un alambre de tracción, y/u otro accionador (no mostrado). Por ejemplo, se puede acoplar una jeringuilla u otra fuente de medio para inflar a una luz (no mostrada) que se extiende a través del elemento 60 de posicionamiento a un elemento de posicionamiento inflable. La información adicional sobre estructuras expandibles que se pueden incorporar el elemento 60 de posicionamiento se puede encontrar en las patentes U.S. n^{os} 6.238.412 y 6.635.068, en las solicitudes en trámite junto con la presente Serie n^o 10/143.514, publicadas como Publicación n^o US 2003/0078616 A1, y US 7.331.979, US 7.316.704, US 8.348.971 y US 7.806.856.

55 Aunque la invención es susceptible de diversas modificaciones, y formas alternativas, se han mostrado en los dibujos ejemplos específicos de la misma, y se describen aquí con detalle. Sin embargo, se debería entender que la invención no está limitada a las formas particulares o métodos descritos, sino al contrario, la invención cubre todas

las modificaciones y alternativas que caen dentro del alcance de las reivindicaciones anejas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para obtener hidrogel superabsorbente, que comprende:
 - formar una mezcla combinando componentes precursores para iniciar la reticulación covalente de los componentes precursores, que son un primer precursor electrófilo y un segundo precursor nucleófilo;
- 5 congelar la mezcla después de que ha comenzado la reticulación covalente de los componentes precursores y antes de que la reticulación covalente de los componentes precursores esté completada, en el que entre 15% y 90% de la reticulación está completada antes de congelar la mezcla; y
 - liofilizar la mezcla congelada para formar el hidrogel;
 - opcionalmente acondicionar el hidrogel tras la liofilización.
- 10 2. El método de la reivindicación 1, que comprende además colocar los componentes precursores combinados sobre una bandeja o recipiente enfriado antes de congelar la mezcla, en particular en el que la mezcla se congela en la bandeja o recipiente.
3. El método de la reivindicación 1, en el que la reticulación de los componentes precursores se inicia en una fase acuosa.
- 15 4. El método de la reivindicación 1, en el que el hidrogel completa sustancialmente la reticulación cuando la mezcla se liofiliza.
5. El método de la reivindicación 1, en el que los componentes precursores comprenden un PEG activo muy ramificado.
- 20 6. El método de la reivindicación 5, en el que los componentes precursores comprenden además un oligopéptido con dos o más grupos de lisina.
7. El método de la reivindicación 1, en el que el hidrogel liofilizado se acondiciona para completar sustancialmente la reticulación de los componentes precursores.
- 25 8. El método de la reivindicación 7, en el que el hidrogel se coloca sobre una bandeja o recipiente enfriado por debajo del punto de congelación de los componentes precursores combinados antes de que la reticulación esté completada.
- 30 9. El método de la reivindicación 8, en el que el hidrogel se coloca en la bandeja o recipiente inmediatamente al combinar los componentes precursores, y en el que el hidrogel se mantiene en la bandeja o recipiente a una temperatura predeterminada hasta que se logra un porcentaje predeterminado de reticulación completa, con lo que después se liofiliza el hidrogel.
- 35 10. El método de la reivindicación 1, en el que el acondicionamiento del hidrogel comprende una o más etapas de acondicionamiento seleccionadas del grupo que comprende:
 - exponer el hidrogel a un entorno de humedad controlado;
 - secar adicionalmente el hidrogel usando calor;
 - exponer el hidrogel a un entorno gaseoso controlado;
 - 35 exponer el hidrogel a una disolución amortiguadora aerosolizada; y
 - secar el hidrogel.
- 40 11. El método de la reivindicación 10, en el que el hidrogel se acondiciona usando múltiples etapas sucesivas, comprendiendo cada etapa una o más de las etapas de acondicionamiento.
- 45 12. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa de liofilización del hidrogel comprende:
 - 40 una primera etapa que comprende exponer el hidrogel a una temperatura de liofilización y un vacío; y
 - una segunda etapa que comprende al menos incrementar la temperatura de liofilización, y reducir el vacío, en particular en el que la segunda etapa comprende reducir el vacío durante un tiempo de segunda etapa, y en el que la temperatura de liofilización se incrementa al menos intermitentemente durante el tiempo de la segunda etapa, en particular en el que la temperatura de liofilización se incrementa a una velocidad constante durante el tiempo de la segunda etapa.
13. El método de la reivindicación 1, en el que el hidrogel completa sustancialmente la reticulación cuando el

hidrogel se acondiciona; en particular, el hidrogel no tiene sustancialmente grupos terminales ésteres no reactivos después de que el hidrogel se acondiciona.

- 5 14. El método de la reivindicación 1, que comprende además formar el hidrogel liofilizado en una o más estructuras, en particular formado mediante al menos uno de corte, maquinado, laminado, desnucleado, y compresión del hidrogel; que tiene una estructura que se dimensiona para la introducción en una luz corporal.

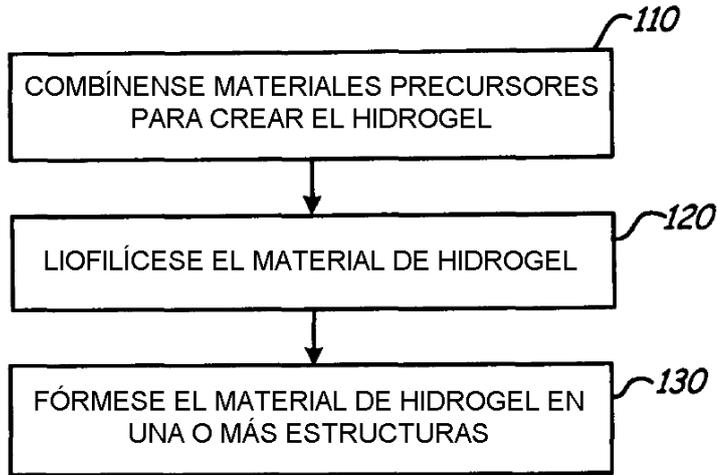


Fig. 1

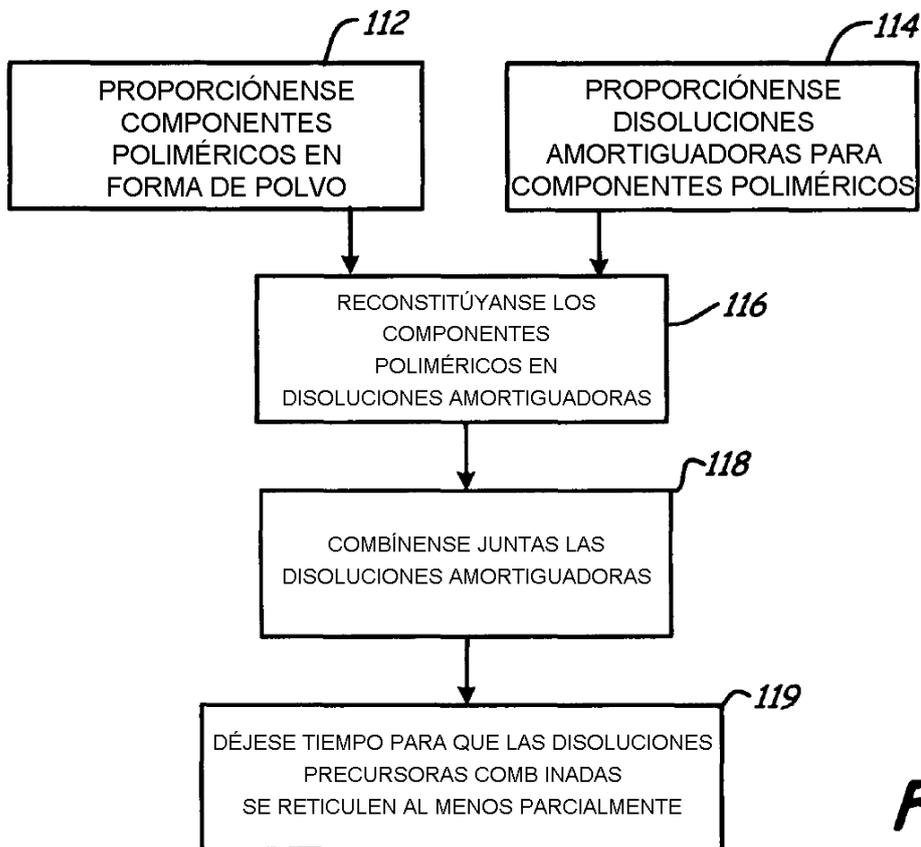


Fig. 2

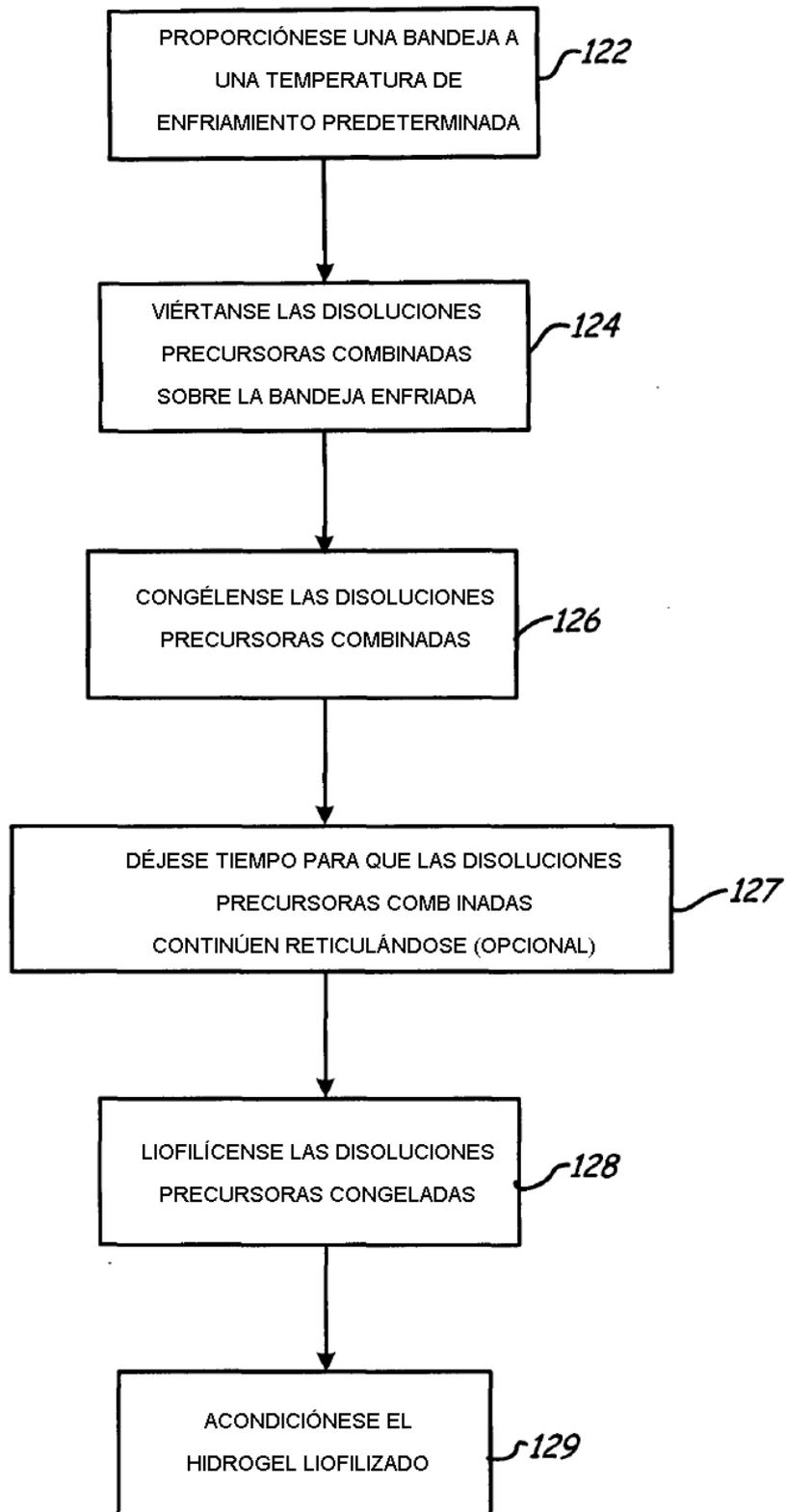


Fig. 3

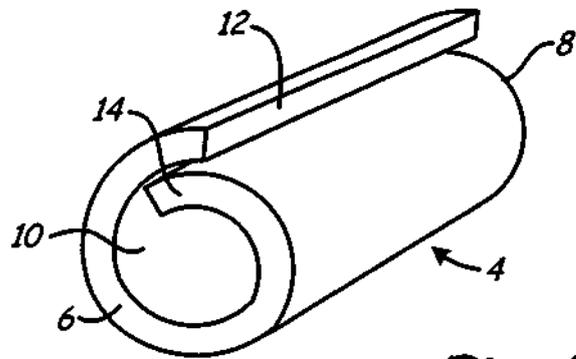


Fig. 4

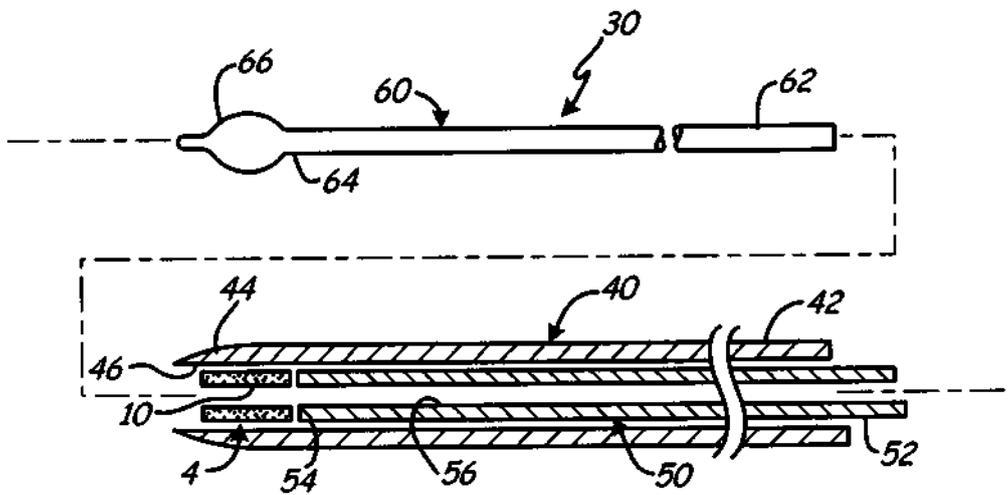


Fig. 5

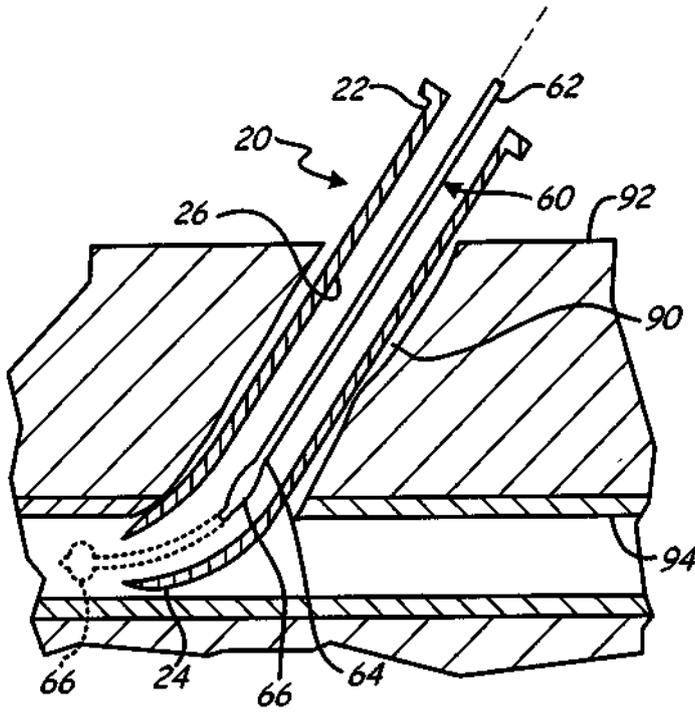


Fig. 6A

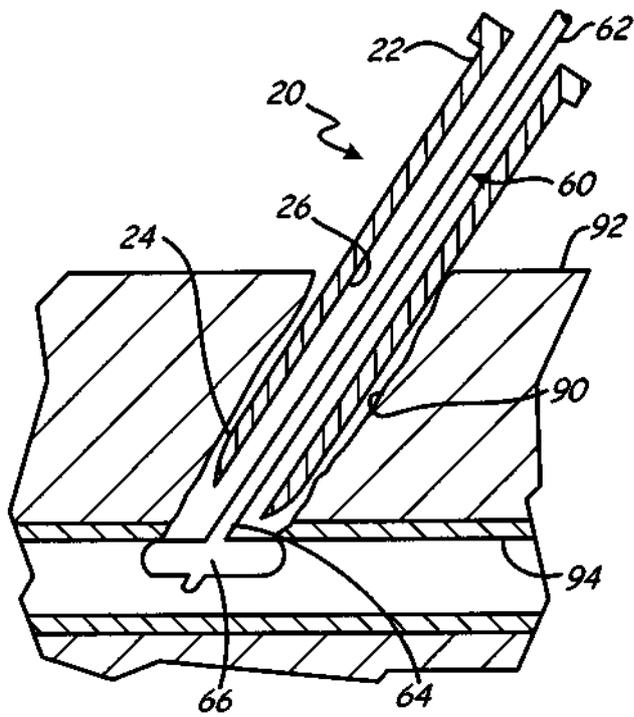


Fig. 6B

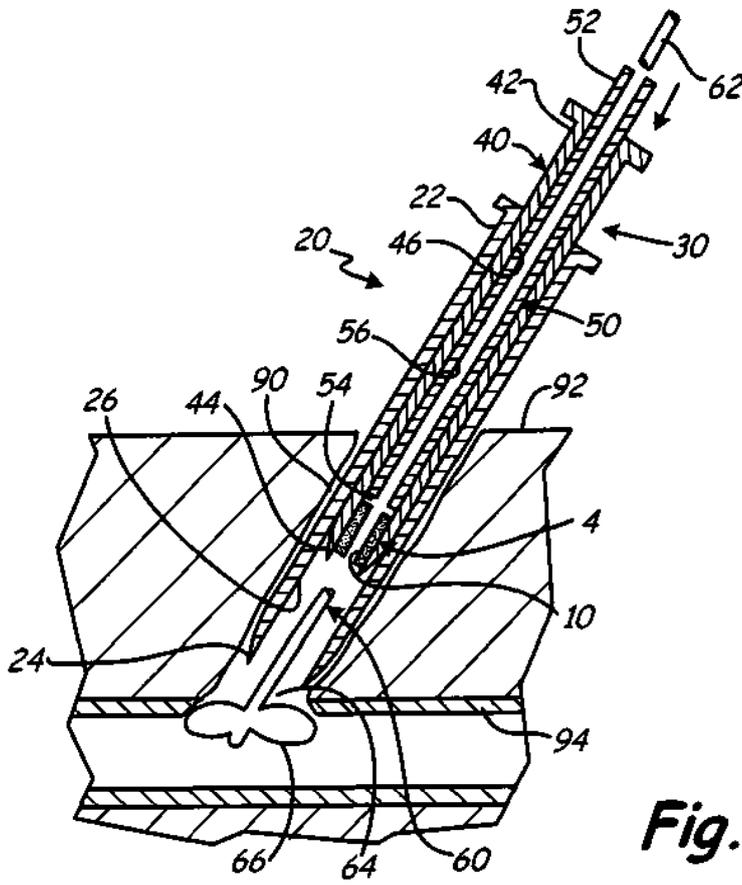


Fig. 6C

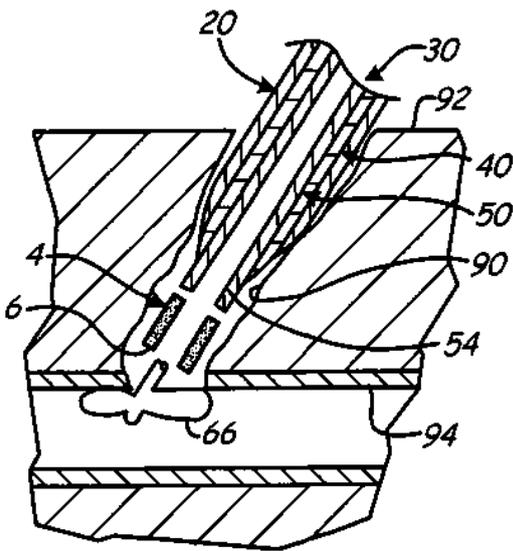


Fig. 6D

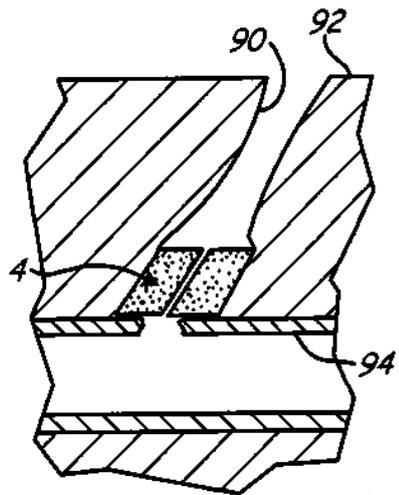


Fig. 6E