

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 028**

51 Int. Cl.:

A61L 31/06 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)
C08L 63/00 (2006.01)
A61L 31/18 (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2006 E 14182323 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 2915549**

54 Título: **Polímero de hidrogel radiopaco no degradable, de bajo hinchamiento, soluble en agua**

30 Prioridad:

01.04.2005 US 97467

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

09.01.2020

73 Titular/es:

**TRIVASCULAR, INC. (100.0%)
3910 Brickway Boulevard
Santa Rosa, CA 95403, US**

72 Inventor/es:

**ASKARI, SYED H y
WHIRLEY, ROBERT G**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 737 028 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

Polímero de hidrogel radiopaco no degradable, de bajo hinchamiento, soluble en agua

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al desarrollo de composiciones de polímeros de hidrogel que son no degradables, de bajo hinchamiento e inicialmente solubles en agua. Más específicamente, las composiciones de polímeros de hidrogel pueden formarse *in situ* y son útiles como, por ejemplo, materiales embólicos, agentes de carga y medio de soporte o inflación para determinados tipos de dispositivos médicos. La presente invención incluye adicionalmente un kit para preparar las composiciones de polímeros de hidrogel.

Los polímeros de hidrogel son macromoléculas hidrófilas reticuladas que tienen uso en aplicaciones médicas. Aunque se ha hecho mucho progreso en tales aplicaciones, se necesitan desarrollos adicionales para optimizar las propiedades físicas y mecánicas de estos materiales para aplicaciones *in vivo* particulares tal como se describe a continuación.

Una aplicación a modo de ejemplo para los materiales de polímeros de hidrogel comentados en el presente documento es un medio de inflación o soporte para injertos de endoprótesis o injertos intraluminales inflables. Se describen ejemplos de tales injertos de endoprótesis inflables en la patente estadounidense de propiedad común n.º 6.395.019 concedida a Chobotov, la solicitud de patente estadounidense pendiente con n.º de serie 10/384.103 concedida a Kari *et al.* titulada "Kink-Resistant Endovascular Graft", presentada el 6 de marzo de 2003, y la solicitud de patente estadounidense con n.º de serie 10/327.711 concedida a Chobotov *et al.*, titulada "Advanced Endovascular Graft", presentada el 20 de diciembre de 2002. Estos documentos describen un injerto de endoprótesis en el que puede lograrse soporte estructural adicional para el dispositivo mediante la introducción de un material de relleno polimérico en canales y manguitos ubicados en la porción de injerto de modo que actúa como medio de inflación y soporte del injerto.

Idealmente, el medio de inflación o soporte usado en los injertos de endoprótesis descritos anteriormente es biocompatible, tiene un tiempo de curado de desde aproximadamente unos pocos minutos a decenas de minutos, presenta un hinchamiento y contracción volumétrica mínima mientras se cura o tras curarse, presenta estabilidad a largo plazo (preferiblemente durante al menos diez años *in vivo*), presenta tan poco riesgo embólico como sea posible en el estado previo al curado y presenta propiedades mecánicas adecuadas, tanto en los estados previo como posterior al curado. Por ejemplo, un material de este tipo debe tener una viscosidad relativamente baja antes de la solidificación o el curado para facilitar el proceso de llenado dentro del injerto de endoprótesis.

Otra aplicación para los polímeros de hidrogel descritos en el presente documento es como material para embolizar una luz corporal tal como un vaso sanguíneo u órgano. La embolización, o el bloqueo artificial del flujo de fluido como sangre, puede usarse para tratar una variedad de dolencias, incluyendo, a modo de ejemplo solo, el control de la hemorragia provocada por traumatismo, prevenir una pérdida de sangre abundante durante una operación que requiere disección de vasos sanguíneos, obliteración de una porción de un órgano completo que tiene un tumor, bloqueo del flujo de sangre dentro de estructuras de vasos sanguíneos anómalas tales como aneurismas, malformaciones arteriovenosas, fistulas arteriovenosas y bloqueo del paso de fluidos u otros materiales a través de diversas luces corporales. Para tales tratamientos, se han propuesto una variedad de tecnologías de embolización, incluyendo por ejemplo medios mecánicos (incluyendo tecnología de partículas) y tecnologías líquidas y semilíquidas. Las características particulares de tales tecnologías (tales como, por ejemplo, el tamaño de las partículas, la radiopacidad, la viscosidad, el mecanismo de oclusión, el comportamiento biológico y la posible recanalización frente a la oclusión permanente, los medios mediante los cuales se suministra el material al sitio corporal diana, etc.), son factores usados por el médico en la determinación de la terapia más adecuada para la indicación que va a tratarse.

De las tecnologías de embolización mecánica y particulada, las más prevalentes incluyen balones desprendibles, macro- y microrresortes, espumas de poli(alcohol vinílico) y espuma de gel (tal como IVALON, fabricado y comercializado por Ivalon, Inc. de San Diego, CA), y microesferas. Por ejemplo, una técnica de embolización usa microrresortes de platino y acero inoxidable. Sin embargo, se requiere experiencia significativa para elegir un resorte apropiado para la dolencia antes de la administración. Además, muchos sitios anatómicos no son adecuados para microrresortes, y la retirada de microrresortes ha demostrado ser difícil en determinadas circunstancias.

Las composiciones embólicas líquidas y semilíquidas incluyen geles de oclusión viscosos, suspensiones de colágeno y cianoacrilato (cianoacrilatos de n-butilo e iso-butilo). De estos, los cianoacrilatos tienen una ventaja sobre otras composiciones embólicas en su relativa facilidad de administración y en el hecho de que son algunas de las únicas composiciones embólicas líquidas disponibles actualmente para los médicos. Sin embargo, los polímeros de constituyente cianoacrilato tienen la desventaja de ser biodegradables. Además, el producto de degradación, formaldehído, es altamente tóxico para los tejidos vecinos. Véase Vinters *et al.* "The histotoxicity of cianoacrilate: A selective review", *Neuroradiology*, 1985; 27:279-291. Otra desventaja de los materiales de cianoacrilato es que el polímero se adherirá a los tejidos corporales y a la punta del catéter. Por tanto, los médicos deben retraer el catéter

inmediatamente tras la inyección de la composición embólica de cianoacrilato o se corre el riesgo de adhesión del cianoacrilato y el catéter al tejido tal como vasos sanguíneos.

Otra clase de composiciones embólicas líquidas son materiales de precipitación, que se inventaron a finales de la década de 1980. Véase Sugawara *et al.*, "Experimental investigations concerning a new liquid embolization method: Combined administration of ethanol-estrogen and polyvinyl acetate", *Neuro. Med. Chir. (Tokyo)* 1993; 33:71-76; Taki *et al.*, "A new liquid material for embolization of arterio-venous malformations", *AJNR* 1990; 11:163-168; Mandai *et al.*, "Direct thrombosis of aneurysms with cellulosic acetate polymer. Part I: Results of thrombosis in experimental aneurysms", *J. Neurosurgery* 1992; 77:497-500. Estos materiales emplean un mecanismo diferente en la formación de embolias sintéticas que el de los materiales de cianoacrilato. Los pegamentos de cianoacrilato son monoméricos y se polimerizan rápidamente tras el contacto con la sangre. Por otro lado, los materiales de precipitación son cadenas prepolimerizadas que precipitan dando un agregado tras el contacto con la sangre.

Idealmente, el material embólico formado *in situ* es biocompatible, tiene un tiempo de curado relativamente corto de desde aproximadamente unos pocos segundos hasta unos pocos minutos, presenta hinchamiento controlable de mínimo a moderado tras el curado, presenta estabilidad a largo plazo (preferiblemente durante al menos diez años *in vivo*) y presenta propiedades mecánicas adecuadas, tanto en su estado previo como posterior al curado. Por ejemplo, un material de este tipo debe tener una viscosidad relativamente alta antes de la solidificación o el curado para facilitar una administración segura y precisa al sitio diana.

Los materiales de polímeros de hidrogel descritos en el presente documento son también adecuados para su uso en aplicaciones de aumento de volumen del tejido y más generalmente en dispositivos inflables adecuados para su implantación en el cuerpo de un mamífero, dispositivos que son normalmente oclusivos, tales como los descritos de manera diversa en la solicitud de patente en tramitación junto con la presente de propiedad común con n.º de serie 10/461,853 concedida a Stephens *et al.* titulada "Inflatable Implant", presentada el 13 de junio de 2003. Tales dispositivos pueden administrarse a un sitio específico en el cuerpo en una forma de perfil bajo y expandirse tras la colocación para ocluir o para soportar alguna región, vaso o conducto en el cuerpo. Los ejemplos de aplicaciones de aumento de volumen del tejido incluyen el tratamiento de deficiencias de esfínteres presentadas por, por ejemplo, la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), incontinencia urinaria y fecal, aumento de tejido blando y determinadas indicaciones ortopédicas. Muchas de las características ideales de materiales embólicos mencionados anteriormente se comparten para estas aplicaciones.

La mayoría de los materiales de polímeros de hidrogel en la bibliografía contienen grupos éster, poliuretano o silicona. Aun cuando tales polímeros de hidrogel son relativamente fáciles de fabricar o bien por polimerizaciones por radicales libres, aniónicas o bien catiónicas, tienden a degradarse en el cuerpo. Por ejemplo, la mayoría de los hidrogeles que contienen enlaces éster pueden hidrolizarse bajo pH fisiológico.

A pesar de los avances hechos en la ciencia de las composiciones de polímeros de hidrogel para su uso en aplicaciones médicas, sigue existiendo la necesidad en la técnica de polímeros de hidrogel que tienen propiedades físicas y mecánicas mejoradas para aplicaciones *in vivo* particulares tal como se describe en el presente documento.

Breve resumen de la invención

La presente invención es para una composición embólica curada tal como se describe en la reivindicación 1.

La composición de hidrogel puede comprender opcionalmente un material radiopaco. El material radiopaco se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de bario, Visipaque® 320, Hipaque®, Omnipaque® 350 y Hexabrix®. En algunas realizaciones, el material radiopaco es susceptible de esterilización.

En una realización, el polímero de hidrogel comprende un poliglicidil éter seleccionado del grupo que consiste en triglicidil éter de trimetilolpropano, poliglicidil éter de sorbitol, poliglicidil éter de poliglicerol, poliglicidil éter de pentaeritritol, poliglicidil éter de diglicerol, poliglicidil éter de glicerol, poliglicidil éter de trimetilolpropano, diglicidil éter de polietilenglicol, diglicidil éter de resorcinol, éter de éster glicídico de ácido p-hidroxibenzoico, diglicidil éter de neopentilglicol, diglicidil éter de 1,6-hexanodiol, diglicidil éter de bisfenol A (P0)2, diglicidil éter de hidroquinona, diglicidil éter de bisfenol S, diglicidil éter de ácido tereftálico, y una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el poliglicidil éter es susceptible de esterilización antes del curado.

En otra realización, el polímero de hidrogel comprende una diamina seleccionada del grupo que consiste en (poli)alquilenglicol que tiene extremos terminales de amino o alquilamino seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicol (400)-diamina, di(3-aminopropil)dielenglicol, polioxipropilendiamina, polieterdiamina, polioxietilendiamina, trietilenglicoldiamina, y una mezcla de las mismas. En algunas realizaciones, la diamina es susceptible de esterilización antes del curado.

En aún otra realización del polímero de hidrogel, el componente de diamina es hidrófilo y el componente de poliglicidil éter es hidrófilo antes del curado. Alternativamente, en el polímero de hidrogel, el componente de diamina

es hidrófilo y el componente de poliglicidil éter es hidrófobo antes del curado. En otra alternativa, en el polímero de hidrogel, el componente de diamina es hidrófobo y el componente de poliglicidil éter es hidrófilo antes del curado.

5 La composición de polímero de hidrogel de la invención puede formarse *in situ* en un mamífero, o en un dispositivo médico ubicado en el mamífero, 1) en un injerto intraluminal, 2) como un dispositivo de embolización, 3) en un elemento de oclusión inflable y 4) como un dispositivo de aumento de volumen del tejido. En una realización, el polímero de hidrogel se forma *in situ* en un mamífero en un injerto intraluminal. Cuando el polímero de hidrogel se forma en un injerto intraluminal, el polímero de hidrogel se forma, en una realización, a partir de: (a) di-(3-aminopropil)dietilenglicol; y (b) una mezcla de glicidil éter de polietilenglicol y triglicidil éter de trimetilopropano.

10 El polímero de hidrogel puede formarse también *in situ* en un mamífero o en un dispositivo de embolización médico. Cuando el polímero de hidrogel se forma como un dispositivo de embolización, el polímero se forma, en una realización, a partir de: (a) una mezcla de di-(3-aminopropil)dietilenglicol y polioxietilendiamina; y (b) poliglicidil éter de sorbitol. En otra realización, el polímero de hidrogel que se forma *in situ* en un dispositivo de embolización se forma a partir de: (a) di-(3-aminopropil)dietilenglicol; y (b) una mezcla de poliglicidil éter de pentaeritrol y poliglicidil éter de trimetilopropano.

15 El polímero de hidrogel puede formarse también *in situ* en un mamífero o en un dispositivo médico ubicado en el mamífero como un elemento de oclusión inflable o como un dispositivo de aumento de volumen del tejido. En un elemento de oclusión inflable o como un dispositivo de aumento de volumen del tejido, el polímero de hidrogel se forma, en una realización, a partir de: (a) di-(3-aminopropil)dietilenglicol; y (b) poliglicidil éter de sorbitol.

20 En aún otra realización, el polímero de hidrogel de la invención comprende un componente de diamina y un componente de poliglicidilo, en el que el componente de diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 4 y aproximadamente el 20 por ciento en peso de dicho polímero; y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 15 y aproximadamente el 60 por ciento en peso de dicho polímero.

25 En aún otra realización, el polímero de hidrogel de la invención comprende un componente de diamina y un componente de poliglicidilo, en el que el componente de diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 15 por ciento en peso de dicho polímero; y el componente de poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 25 y aproximadamente el 40 por ciento en peso del polímero.

30 En aún otra realización, el polímero de hidrogel de la invención comprende un componente de diamina y un componente de poliglicidilo, en el que la diamina es di-(3-aminopropil)dietilenglicol; el poliglicidil éter es una mezcla de glicidil éter de polietilenglicol y triglicidil éter de trimetilopropano; y el material radiopaco se selecciona del grupo que consiste en yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de bario, Visipaque® 320, Hipaque®, Omnipaque® 350 y Hexabrix®.

35 En aún otra realización, el polímero de hidrogel de la invención comprende un componente de diamina y un componente de poliglicidilo, en el que la diamina es di-(3-aminopropil)dietilenglicol; el poliglicidil éter se selecciona del grupo que consiste en poliglicidil éter de sorbitol y poliglicidil éter de poliglicerol; y el material radiopaco se selecciona del grupo que consiste en yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de bario, Visipaque® 320, Hipaque®, Omnipaque® 350 y Hexabrix®.

40 En una determinada realización del polímero de hidrogel, el componente de diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 7 y aproximadamente el 60 por ciento en peso del polímero; y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 7 y aproximadamente el 55 por ciento en peso del polímero.

45 En otra realización del polímero de hidrogel, el componente de diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 45 por ciento en peso de dicho polímero; y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 14 y aproximadamente el 35 por ciento en peso de dicho polímero.

50 En aún otra realización del polímero de hidrogel, el componente de diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 30 por ciento en peso de dicho polímero; y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 40 y aproximadamente el 90 por ciento en peso de dicho polímero.

55 En aún otra realización del polímero de hidrogel, el componente de diamina se selecciona del grupo que consiste en di-(3-aminopropil)dietilenglicol y polioxietilendiamina; el poliglicidil éter es poliglicidil éter de sorbitol; y el material radiopaco se selecciona del grupo que consiste en yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de bario, Visipaque® 320, Hipaque®, Onwipaque® 350 y Hexabrix®.

60 También se da a conocer un kit para preparar una composición de polímero de hidrogel *in situ* que comprende: (a)

un recipiente con una primera cantidad de diamina; (b) un recipiente con una segunda cantidad de un poliglicidil éter; y (c) opcionalmente, un material radiopaco; e instrucciones para combinar los materiales presentes en cada uno de dichos recipientes para producir el polímero de hidrogel *in situ* en un mamífero o en un dispositivo médico ubicado en un mamífero.

Además, se da a conocer en el presente documento un método de formación de una composición de polímero de hidrogel que comprende las etapas de: (1) formar una mezcla que comprende una diamina y un poliglicidil éter; (2) depositar dicha mezcla en un mamífero o dentro de un dispositivo médico ubicado en un mamífero; y (3) permitir que dicha mezcla se cure y forme dicha composición de polímero de hidrogel.

Descripción detallada de la invención

Abreviaturas y definiciones

Tal como se usa en el presente documento, el término “biocompatible” describe la característica de un polímero u otro material que no tiene un efecto tóxico o perjudicial (es decir, no provoca infección ni desencadena un ataque inmunitario, o afecta de manera adversa a la función biológica en las condiciones de uso esperadas) en un sistema biológico de mamífero.

Tal como se usa en el presente documento, el término “radiopaco” o “agente de contraste” se usa para describir un material que no es transparente a los rayos X u otras formas de radiación. Los materiales radiopacos incluyen, pero no se limitan, a yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de bario, oro, tungsteno, platino, metrizamida, iopamidol, iohexol, iotalamato sódico, meglumina, Visipaque® 320, Hipaque®, Omnipaque® 350, Hexabrix® y polvo de tantalio).

Tal como se usa en el presente documento, el término “dispositivo de embolización” describe una sustancia que se introduce en un espacio, una cavidad o la luz de un vaso sanguíneo u otro conducto similar que llena parcial o totalmente el espacio o la cavidad o tapona parcial o totalmente la luz. Por ejemplo, una composición embólica puede usarse para la oclusión de un vaso que conduce a un tumor o fibroide, la oclusión de una malformación vascular, tal como una malformación arteriovenosa, la oclusión de un apéndice de la aurícula izquierda, como un relleno para un saco de aneurisma, como un sellante de fuga endógena, como un sellante arterial, como un sellante de punción, o para la oclusión de cualquier otra luz tal como, por ejemplo, una trompa de Falopio.

Tal como se usa en el presente documento, el término “luz” o “luminal” se refiere a diversos vasos u órganos huecos del cuerpo tales como venas, arterias, intestinos, trompas de Falopio, tráquea y similares. La luz también se usa para referirse a los tubos presentes en un sistema de catéter (es decir, catéter de “múltiples luces”).

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca otra cosa, una cadena lineal o ramificada, o radical hidrocarbonato cíclico, o combinación de los mismos, que puede estar completamente saturado, mono o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales hidrocarbonato saturados incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)etilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces.

Tal como se usa en el presente documento, el término “no se degrada” o “no degradable” se refiere a la característica de una sustancia, tal como un material polimérico, de resistir la descomposición física, química o enzimática (metabolización) en fragmentos de peso molecular más pequeño, en un entorno fisiológico hasta un grado que tiene un impacto sobre la función o biocompatibilidad del material. Generalmente, una composición que no se degrada en un entorno *in vivo* es una que es estable en disolución acuosa pH 10 durante al menos 18 días, lo que es equivalente a 10 años *in vivo*. La cantidad de degradación normalmente será menor de aproximadamente el 5% en peso, más preferiblemente menor del 4%, todavía más preferiblemente menos del 2%, incluso más preferiblemente menor del 1%, y lo más preferiblemente menor de aproximadamente el 0,5% en peso, en relación con el peso global de la composición de polímero.

Tal como se usa en el presente documento, el término “por ciento en peso” se refiere a la masa de un componente usado en la formulación de una composición de polímero dividida entre la masa total del producto polimérico y multiplicado por 100%.

Realizaciones de la invención

I. Composiciones

En un aspecto, la presente invención proporciona composiciones de polímeros de hidrogel que son biocompatibles, no plantean sustancialmente riesgo embólico, son no degradables y son estables en contacto con la sangre durante

>10 años. Las composiciones de gel de la presente invención son adecuadas para una variedad de aplicaciones *in vivo*, incluyendo, pero sin limitarse, al uso en un injerto intraluminal, como dispositivo de embolización luminal, en un elemento de oclusión inflable y como dispositivo de aumento de volumen del tejido, entre otros.

5 En su concepto más amplio, las composiciones de polímeros de hidrogel de la presente invención se forman a partir de al menos dos componentes de monómero, es decir, una diamina y un poliglicidil éter. La composición de gel resultante de la invención no contiene un grupo hidrolizable tal como un grupo éster o grupo amida, entre otros. Como resultado, las presentes composiciones presentan estabilidad aumentada en un entorno fisiológico, y reducen la probabilidad de descomposición *in vivo*.

10 Volviendo en primer lugar al componente de diamina de las presentes composiciones, un monómero de diamina adecuado puede ser esencialmente cualquier compuesto de diamina en el que cada átomo de nitrógeno es independientemente o bien un grupo amino o bien un grupo alquilamino, y es estéricamente libre para reaccionar con un resto epóxido en un poliglicidil éter. Normalmente, el monómero de diamina tiene un peso molecular de entre 15 aproximadamente 100 y aproximadamente 2500; y en determinadas realizaciones el monómero de diamina es biocompatible. En un grupo de realizaciones, la diamina es un compuesto de polioxialquileno que tiene extremos terminales de amino o alquilamino. En una realización preferida, el compuesto de polioxialquileno tiene extremos terminales de amino. Los monómeros de diamina adecuados para la composición de polímero de hidrogel incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicoldiamina (también denominada PEG-diamina u O,O'-bis(2-aminoetil)polietilenglicol; n.º de CAS 24991-53-5), di-(3-aminopropil)dietilenglicol (también denominado O,O'-bis(3-aminopropil)glicol, di-(3-aminopropil)éter de dietilenglicol, disponible de Dixie Chemical Co., Houston, Texas, o 3-{2-[2-(3-Amino-propoxi)-etoxi]-etoxi}-propilamina; n.º de CAS 4246-51-9), polioxipropilendiamina (disponible de Huntsman Performance Products, Texas, EE.UU.; n.º de CAS 9406-10-0), polieterdiamina (disponible de Huntsman Performance Products, Texas, EE.UU.; n.º de CAS 194673-87-5), polioxietilendiamina (disponible de Huntsman Performance Products, Texas, EE.UU.; n.º de CAS 65605-36-9), trietilenglicoldiamina (también conocida como 3,6-dioxa-octametilendiamina; n.º de CAS 929-59-9), y mezclas de los mismos. En una realización, el compuesto de diamina es di-(3-aminopropil)dietilenglicol (disponible de Aldrich Chemical Company, Wisconsin, EE.UU.). En otra realización, la diamina es una mezcla de polietilenglicol (400)-diamina (disponible de Polypure Inc., Oslo, Noruega; o de Tomah Inc., Wisconsin, EE.UU.) y di-(3-aminopropil)dietilenglicol. En aún otra realización, la diamina es una mezcla de polioxietilendiamina y di-(3-aminopropil)dietilenglicol. Otros monómeros de diamina adecuados para la presente composición resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

Un segundo componente para los geles de la presente invención es un poliglicidil éter. Tal como se usa en el presente documento, el monómero de poliglicidil éter es cualquier compuesto que presente al menos dos grupos 35 funcionales glicidil éter, y preferiblemente al menos tres grupos funcionales glicidil éter. En algunas realizaciones, el compuesto de poliglicidil éter tiene al menos dos grupos glicidil éter y un peso molecular de entre 100 y 2000. Poliglicidil éteres que tienen dos grupos glicidil éter se denominan alternativamente en la técnica diglicidil éteres; mientras que los poliglicidil éteres que tienen tres grupos glicidil éter se denominan triglicidil éteres. En la mayoría de las realizaciones de la presente invención, el poliglicidil éter es biocompatible. Los poliglicidil éteres adecuados para su uso en la 40 composición incluyen, pero no se limitan, a bis[4-(glicidiloxi)fenil]metano (n.º de CAS 2095-03-6), 2,2-bis[4-(glicidiloxi)fenil]propano (n.º de CAS 1675-54-3), diglicidil éter de propoxilato de bisfenol A (n.º de CAS 106100-55-4), diglicidil éter de 1,4-butanodiol (n.º de CAS 2425-79-8), diglicidil éter de 1,3-butanodiol (n.º de CAS 3332-48-7), diglicidil éter de 1,4-ciclohexanodimetanol (n.º de CAS 14228-73-0), diglicidil éter de dietilenglicol (n.º de CAS 4206-61-5), diglicidil éter de etilenglicol (n.º de CAS 2224-15-9 y n.º de CAS 72207-80-8), diglicidil éter de glicerol (n.º de CAS 27043-36-3), diglicidil éter de neopentilglicol (n.º de CAS 17557-23-2), diglicidil éter de poli(dimetilsiloxano) terminado (n.º de CAS 130167-23-6), diglicidil éter de polietilenglicol (n.º de CAS 26403-72-5), diglicidil éter de poli(propilenglicol) (n.º de CAS 26142-30-3), diglicidil éter de resorcinol (n.º de CAS 101-90-6), poliglicidil éter de sorbitol (n.º de CAS 68412-01-1), poliglicidil éter de poliglicerol, poliglicidil éter de pentaeritritol (n.º de CAS 3126-63-4), poliglicidil éter de diglicerol (n.º de CAS 68134-62-3), poliglicidil éter de glicerol (n.º de CAS 25038-04-4), diglicidil éter de polipropilenglicol (n.º de CAS 26142-30-3), diglicidil éter de resorcinol (n.º de CAS 101-90-6), éter de éster glicidílico de ácido p-hidroxibenzoico (n.º de CAS 7042-93-5), diglicidil éter de neopentilglicol (n.º de CAS 17557-23-2), diglicidil éter de 1,6-hexanodiol (n.º de CAS 16096-31-4), diglicidil éter de bisfenol A (PO)₂ (disponible de Nagase ChemteX Corp., Osaka, Japón), éster diglicidílico de ácido o-ftálico (n.º de CAS 7195-45-4), diglicidil éter de hidroquinona (n.º de CAS 2425-01-6), diglicidil éter de bisfenol S (n.º de CAS 13410-58-7), diglicidil éter de ácido tereftálico (n.º de CAS 7195-44-0), triglicidil éter de trimetilolpropano (n.º de CAS 30499-70-8), triglicidil éter de propoxilato de glicerol (n.º de CAS 37237-76-6), triglicidil éter de trimetiloletano, triglicidil éter de trifenilolmetano (n.º de CAS 106253-69-4), así como mezclas de los mismos. Otros poliglicidil éteres adecuados para su uso en la presente invención resultarán evidentes para un experto en la técnica.

60 En una realización, el poliglicidil éter es una mezcla de triglicidil éter de trimetilolpropano y diglicidil éter de polietilenglicol (ambos disponibles de Aldrich Chemical Company, Wisconsin, EE.UU.). En otra realización, el poliglicidil éter es una mezcla de diglicidil éter de polietilenglicol (600) (disponible de Polysciences, Inc., Pensilvania, EE.UU.) y triglicidil éter de trimetilolpropano. En aún otra realización, el poliglicidil éter es un poliglicidil éter de sorbitol (disponible de Nagase ChemteX Corp., Osaka, Japón). En aún otra realización, el poliglicidil éter es una 65 mezcla de poliglicidil éter de sorbitol y glicidil éter de poliglicerol. En aún otra realización, el poliglicidil éter es una mezcla de poliglicidil éter de pentaeritritol y poliglicidil éter de trimetilolpropano. Un experto en la técnica apreciará

que las propiedades de la composición de gel resultante pueden controlarse cuidadosamente variando la cantidad de poliglicidil éter o combinaciones de poliglicidil éteres para controlar la cantidad de reticulación en el gel, el carácter hidrófilo o hidrófobo del gel, así como el tiempo de curado y la viscosidad de la combinación antes de curar.

5 Opcionalmente, el polímero de hidrogel comprende al menos un material radiopaco. Los materiales radiopacos adecuados para la presente invención incluyen, pero no se limitan, a yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de bario, oro, tungsteno, platino, Visipaque® 320, Hipaque®, Omnipaque® 350, Hexabrix®, metrizamida, iopamidol, iohexol, iotalamato sódico, meglumina, oro y polvo de tantalio. En algunos casos, es preferible usar una combinación de material radiopaco, como es el caso cuando se desea que la composición de gel pierda la radiopacidad a lo largo del tiempo. Por ejemplo, una combinación de un agente de contraste soluble tal como una disolución acuosa yodada y un agente de contraste insoluble tal como sulfato de bario puede servir para este fin. El agente de contraste soluble se lixiviará de la composición dando como resultado una disminución progresiva en la radiopacidad de la composición a lo largo del tiempo.

15 La utilidad de las composiciones de gel de la invención para muchas aplicaciones *in vivo* se atribuye, en parte, a la facilidad con la que las propiedades mecánicas de la composición de gel antes y después de curar pueden modificarse, tal como se indicó anteriormente, simplemente a través de la selección acertada de los componentes de diamina y poliglicidil éter, y las condiciones de curado. Por ejemplo, la velocidad de curado se ve afectada, en parte, por el peso molecular de los componentes de monómero usados, y la concentración de la disolución de curado. En más detalle, el uso de un poliglicidil éter que tiene más grupos glicidil éter por unidad de monómero proporcionará una velocidad de curado más rápida; el uso de una mayor concentración de componentes de monómero en la composición de gel antes de curar proporcionará una velocidad de curado más rápida; y tener una composición de pH superior proporcionará una velocidad de curado más rápida. Otros métodos de modificación de la velocidad de curado de la composición de la invención resultarán evidentes para un experto en la técnica.

25 En otro ejemplo, la propiedad de firmeza/dureza de la composición de gel final estará determinada, en parte, por el equilibrio hidrófilo/hidrófobo de los componentes de monómero. Una mayor proporción de monómeros hidrófobos puede proporcionar una composición de gel más firme. La firmeza también se ve afectada por el peso molecular del monómero (es decir, un peso molecular inferior proporciona un gel más firme) y la longitud de la estructura principal de monómero del componente de poliglicidil éter (es decir, una estructura principal de poliglicidil éter más corta proporciona un gel más firme). Otros métodos de modificación de la propiedad de dureza/firmeza de la composición de gel final resultarán evidentes para un experto en la técnica.

35 En una realización, la composición comprende una diamina hidrófila y un poliglicidil éter hidrófilo. En otra realización, la composición comprende a diamina hidrófila y un poliglicidil éter hidrófobo. En aún otra realización, la composición comprende una diamina hidrófoba y un poliglicidil éter hidrófilo.

40 La composición de gel puede incorporar opcionalmente agua u otro fluido acuoso para dar como resultado un volumen aumentado (o hinchamiento) de la composición de gel final. El hinchamiento de la composición de gel final está inversamente relacionada con la firmeza del gel final. Dependiendo de la aplicación propuesta, es deseable que el gel de la invención se hinche menos de aproximadamente el 30 por ciento. En determinadas aplicaciones, tales como en una embolización u otro dispositivo médico, puede preferirse un hinchamiento mínimo.

45 La composición de polímero de hidrogel puede comprender opcionalmente diversos aditivos que pueden alterar las propiedades mecánicas o físicas de la composición de gel antes o después de curar, por ejemplo, para aumentar la velocidad de curado, para reducir la viscosidad, para introducir radiopacidad. En un ejemplo ilustrativo, puede añadirse hidróxido a la mezcla de gel antes de curar para catalizar la velocidad de formación (velocidad de curado) del polímero de hidrogel. En otro ejemplo ilustrativo, puede añadirse sílice pirogénica a la mezcla de gel antes de curar para proporcionarle un carácter tixotrópico deseable para determinadas aplicaciones de embolización. Otros comonómeros y aditivos pueden incorporarse a la composición de gel para alterar la termorreceptividad, elasticidad, adhesividad e hidrofiliidad de la composición de gel final.

Opcionalmente, las composiciones de gel de la presente invención pueden usarse para administrar fármacos al sitio diana. Los fármacos pueden mezclarse en o unirse a la composición de gel usando una variedad de métodos. Algunos fármacos y métodos a modo de ejemplo para unir los fármacos a la composición embólica se describen en J.M. Harris, "Laboratory Synthesis of Polyethylen Glycol Derivatives", Journal of Macromolecular Science-Reviews in Macromolecular Chemistry, vol. C-25, n.º 3, págs. 325-373, 1 de enero de 1985; J.M. Harris, Ed., "Biomedical and Biotechnical Applications of Poly(Ethylene Glycol) Chemistry", Plenum, Nueva York, págs. 1-14, 1992; Greenwald *et al.*, "Highly Water Soluble Taxol Derivatives: 7-Polyethylene Glycol Carbamates and Carbonates.", J. Org. Chem., vol. 60, n.º 2, págs. 331-336, 1995; Matsushima *et al.*, "Modification of *E. Coli* Asparaginase with 2,4-Bis(O-Methoxypolyethylene Glycol)-6-Chloro-S-Triazine (Activated PEG.sub.2); Disappearance of Binding Ability Towards Anti-Serum and Retention of Enzymic Activity," Chemistry Letters, págs. 773-776, 1980; y Nathan *et al.*, "Copolymers of Lysine and Polyethylene Glycol: A New Family of Functionalized Drug Carriers", Bioconjugate Chem. 4, 54-62 (1993).

65 Tal como se estableció previamente, la selección de componentes de monómero para la composición de gel

dependerá en gran medida de las propiedades físicas deseadas de la mezcla de monómeros antes de curar y el material de gel final, que a su vez depende de su aplicación prevista *in vivo*. A continuación, se proporcionan usos específicos para los geles de la presente invención (incluyendo monómeros preferidos y cantidades de monómeros) como realizaciones de la invención selectas.

5

Injerto de endoprótesis o injerto intraluminal:

Las presentes composiciones de gel son útiles en un injerto de endoprótesis polimérico o injerto intraluminal (por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.395.019) ubicado en un mamífero para el propósito de inflar los canales y manguitos del injerto para adaptarse a morfología de la luz, y para conferir una resistencia suficiente al injerto como para resistir el acodamiento. Tal como se usa en el presente documento, el término "injerto de endoprótesis" se refiere de manera intercambiable a injertos intraluminales inflables, así como a injertos de endoprótesis intraluminales inflables. Para su aplicación en un injerto de endoprótesis o dispositivo intraluminal, es preferible que la composición de gel antes de curar comprenda componentes de monómero que son hidrófilos y biocompatibles para minimizar el riesgo embólico y la toxicidad que pueden resultar en el caso de liberación accidental de los componentes monoméricos en el torrente sanguíneo durante la adición de la composición antes de curar al injerto de endoprótesis. Si se produce liberación accidental, el flujo de sangre normal dispersaría entonces rápidamente los componentes monoméricos y su concentración disminuiría por debajo del nivel requerido para formar un sólido. Preferiblemente, la composición de gel antes de curar es soluble durante al menos 3 minutos en el torrente sanguíneo; más preferiblemente durante al menos 5 minutos; incluso más preferiblemente durante al menos 8 minutos o hasta tan sólo antes del curado.

En una aplicación de injerto de endoprótesis, es menos deseable que la composición de gel se cure rápidamente ya que la mezcla antes de curar debe permanecer fluida con el fin de desplazarse a través de un tubo de administración dentro del injerto de endoprótesis.

Tras la adición de la composición de gel al injerto de endoprótesis, es preferible que el injerto permanezca inicialmente menos rígido, de modo que el material de injerto llenado puede ajustarse y adaptarse a la morfología del espacio de la luz o el vaso. En una realización, la composición de gel tiene un tiempo de curado de desde aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 20 minutos. En otra realización, el tiempo de curado es de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 17 minutos. Tal como se estableció anteriormente, es beneficioso que la composición antes de curar sea una disolución fluida que puede administrarse a través de un tubo de administración (por ejemplo, catéter, jeringa). En una realización, la viscosidad de la mezcla antes de curar es de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 mPa·s (entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 cp (centipoise)). En otra realización, la viscosidad de la mezcla antes de curar es de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 100 mPa·s (entre aproximadamente 20 y aproximadamente 100 cp), más preferiblemente 30 mPa·s aproximadamente (30 cp aproximadamente).

Tras el curado, la composición de gel mantiene su biocompatibilidad y es estable en el caso de contacto con la sangre. La composición de gel curada proporciona propiedades mecánicas deseables, tales como un módulo elástico de entre aproximadamente 0,41 y aproximadamente 3,45 MPa (entre aproximadamente 60 y aproximadamente 500 psi), más preferiblemente entre aproximadamente 0,69 y aproximadamente 2,76 MPa (entre aproximadamente 100 y aproximadamente 400 psi), incluso más preferiblemente entre aproximadamente 1,38 y aproximadamente 2,07 MPa (entre aproximadamente 200 y aproximadamente 300 psi). Todavía adicionalmente, las composiciones de gel que se usan en injerto de endoprótesis serán normalmente composiciones de bajo hinchamiento y presentarán un cambio de volumen tras el curado de entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 30 por ciento. Tal como puede apreciarse, las propiedades antes de curar y las propiedades después de curar de la composición de gel descrita anteriormente son meramente ejemplos y no deben limitar el alcance de la presente invención.

La composición de gel de la invención en un injerto de endoprótesis normalmente muestra poco o ningún cambio de volumen tras el curado. En una realización, la composición de gel se hincha o se encoge menos de aproximadamente el 20 por ciento tras el curado y la hidratación. En otra realización, la composición de gel se hincha o se encoge menos de aproximadamente el 10 por ciento tras el curado y la hidratación. En aún otra realización, la composición de gel se hincha o se encoge menos del 5 por ciento tras el curado y la hidratación. Poco cambio de volumen de la mezcla de gel tras el curado y la hidratación es importante en una aplicación de material de injerto de endoprótesis. Un cambio de volumen excesivo del polímero de hidrogel tras el curado y la hidratación puede afectar adversamente a la resistencia del material de injerto ubicado dentro de la luz corporal, y posiblemente poner en peligro la seguridad del mamífero.

El polímero de hidrogel puede estar compuesto por cualquier diamina o mezcla de la misma; sin embargo, en una realización, la diamina o mezcla de la misma es una diamina hidrófila. En otra realización, el monómero de diamina se selecciona del grupo que consiste en polioxietilendiamina, trietilenglicoldiamina, polietilenglicoldiamina, di-(3-aminopropil)diethylenglicol, o una mezcla de las mismas. Es deseable que el componente de poliglicidil éter sea también hidrófilo. En una realización, el componente de poliglicidil éter es una mezcla de un diglicidil éter y un triglicidil éter. En otra realización el componente de poliglicidil éter es una mezcla de diglicidil éter de polietilenglicol y

triglicidil éter de trimetilolpropano. En aún otra realización, el diglicidil éter de polietilenglicol es diglicidil éter de polietilenglicol (600). Además, el polímero de hidrogel puede comprender un material radiopaco. En una realización, el material radiopaco es yoduro de sodio.

5 En una realización, la diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 4 y aproximadamente el 20 por ciento en peso del polímero de hidrogel; y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 15 y aproximadamente el 60 por ciento en peso del polímero de hidrogel. En otra realización, la diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 15 por ciento en peso de dicho polímero; y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 25 y
10 aproximadamente el 40 por ciento en peso del polímero de hidrogel.

En aún otra realización, la diamina es di-(3-aminopropil)dielenglicol; el poliglicidil éter es una mezcla de diglicidil éter de polietilenglicol y triglicidil éter de trimetilolpropano; y el material radiopaco se selecciona del grupo que consiste en yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de bario, Visipaque® 320, Hipaque®, Omnipaque® 350 y
15 Hexabrix®.

Composiciones embólicas

Además de las realizaciones de injerto de endoprótesis anteriores, las presentes composiciones de gel pueden
20 construirse para su uso como un dispositivo de embolización. Los dispositivos de embolización bloquean u obstruyen el flujo a través de una luz corporal. Existen numerosas aplicaciones clínicas para la embolización de luces corporales tanto vasculares como no vasculares. Los usos más prevalentes para un dispositivo de embolización incluyen, pero no se limitan, al tratamiento neurológico de aneurismas cerebrales, AVM (malformaciones arteriovenosas) y AVF (fístula arteriovenosa) y el tratamiento periférico de fibroides uterinos y
25 tumores hipervasculares. Sin embargo, los dispositivos de embolización también son útiles en una variedad de orificios o luces corporales vasculares o no vasculares, tales como el esófago, luces genitourinarias, luces bronquiales, luces gastrointestinales, luces hepáticas, conductos, aneurismas, varices, defectos de tabiques, fistulas, trompas de Falopio, entre otros. Además, debe apreciarse que la composición de gel como dispositivo de embolización puede usarse conjuntamente con otros componentes, tales como injertos endovasculares, endoprótesis, implantes inflables, fibras, resortes, y similares. Otras aplicaciones de dispositivos de embolización se describen en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente con número de serie
30 11/031.311, presentada el 7 de enero de 2005, titulada "Methods, Materials, and Devices for Embolizing Body Lumens" concedida a Whirley *et al.*

Para su aplicación en una composición embólica, es preferible que la composición de gel antes de curar sea biocompatible y presente solubilidad controlable que es independiente del entorno en el que la composición embólica se suministra (por ejemplo, en sangre u otro fluido corporal). Más específicamente, cuando la mezcla de gel antes de curar se aplica directamente al sitio para la oclusión, en un aspecto, es deseable que la composición antes de curar sea menos soluble en la sangre u otro fluido corporal y que permanezca relativamente localizada en
40 el sitio de administración. En otras realizaciones, es deseable que la composición de gel antes de curar se disperse a través de la vasculatura para proporcionar una "colada" completa de un segmento del árbol arterial tras curarse la composición de gel (tal como para un tumor hipervascolar o una AVM), reduciendo de ese modo la oportunidad de desarrollo de perfusión colateral. Normalmente, el presente polímero de hidrogel en una aplicación embólica tiene una viscosidad de 100 mPa·s (100 cp) o mayor, una hidrofobicidad controlable y una velocidad de curado más
45 rápida que las composiciones descritas anteriormente.

Los solicitantes han encontrado que para aplicaciones de embolización es deseable aumentar la viscosidad e hidrofobicidad del material no curado y facilitar de ese modo la colocación controlada sin embolización accidental de lechos vasculares distales. Esto puede lograrse reduciendo o eliminando solución salina o agua de la composición de gel. Se ha encontrado que la reducción de la solución salina y agua antes del curado logra la mejor viscosidad para el suministro a la luz corporal, maximiza la resistencia a la degradación del polímero curado y maximiza la cohesividad e hidrofobicidad del material de gel.
50

También pueden usarse formulaciones de baja viscosidad de la composición de gel para penetrar de manera profunda en lechos vasculares tumorales u otros sitios de embolización diana antes del curado de la composición. Pueden usarse balones de oclusión (tales como un catéter de luz doble Swan-Ganz o el catéter de balón de oclusión EQUINOX™ fabricado por Micro Therapeutics, Inc. de Irvine, CA) u otros dispositivos de bloqueo del flujo auxiliares, tales como cepillos u otros dispositivos de obstrucción, algunos de los cuales pueden colocarse en un catéter o endoprótesis, tales como los colocados algunas veces a través de un aneurisma cerebral que va a embolizarse, para impedir el flujo de la composición embólica más allá del sitio de embolización diana.
60

Pueden usarse formulaciones de alta viscosidad y/o tixotrópicas (comportamiento pseudoplástico) de estas composiciones para limitar el flujo a las proximidades del catéter de suministro y para facilitar la tendencia de la composición de gel a permanecer en los alrededores de la ubicación en la que se suministró, algunas veces incluso en presencia de flujo de sangre sustancial u otras fuerzas. La viscosidad y/o características tixotrópicas pueden aumentarse añadiendo agentes de aumento de volumen y/o tixotrópicos, tales como sílice pirogénica. El agente de
65

aumento de volumen puede añadirse en cualquier momento durante la formación de la composición de gel, pero normalmente se carga previamente con uno de los componentes, y preferiblemente se carga previamente con el monómero/polímero o disolución tampón.

5 Algunos ejemplos de aditivos que son útiles incluyen, pero no se limitan, a sorbitol o sílice pirogénica que se hidrata parcial o totalmente para formar un agente de aumento de volumen tixotrópico, y similares. Las viscosidades deseables para los geles antes de curar oscilan entre aproximadamente 5 mPa·s (aproximadamente 5 centipoise (cP)) para una formulación de baja viscosidad (tal como podría usarse para penetrar de manera profunda en un tejido en un tumor hipervascular) y aproximadamente 1000 mPa·s (1000 cP) o más para una formulación de viscosidad superior (tal como podría usarse para tratar un aneurisma cerebral de pared lateral al tiempo que se minimiza la posibilidad de alteración del flujo de la composición embólica durante el proceso de curado). Tal como puede apreciarse, otras realizaciones de geles pueden tener mayor o menor viscosidad, y la composición de gel no se limita a tales viscosidades tal como se describió anteriormente.

15 Tras el curado, la composición embólica mantiene su alta biocompatibilidad y es estable en la sangre. La composición embólica curada proporciona propiedades mecánicas deseables tales como un peso específico de entre 1,15 y más de 1,4, un módulo elástico de entre aproximadamente 0,21 y aproximadamente 3,45 MPa (entre aproximadamente 30 y aproximadamente 500 psi), una deformación hasta el fallo de aproximadamente el 25 por ciento a aproximadamente el 100 por ciento o más, un cambio de volumen tras el curado de entre aproximadamente el 0 por ciento y aproximadamente el 200 por ciento o más, y un contenido en agua de entre menos del 5 por ciento y más de aproximadamente el 60 por ciento. En una realización, el cambio de volumen de la composición de gel tras el curado es menor de aproximadamente el 20 por ciento. Tal como puede apreciarse, las propiedades antes de curar y las propiedades después de curar de la composición de gel descrita anteriormente son meramente ejemplos y no deben limitar el alcance de las composiciones embólicas, de la presente invención. La composición de gel de la presente invención puede modificarse para proporcionar otras propiedades mecánicas antes de curar y después de curar, según se desee.

El polímero de hidrogel puede estar compuesto por cualquier diamina o mezcla de la misma; sin embargo, en una realización, la diamina o mezcla de la misma es una diamina hidrófila. En otra realización, la diamina es una diamina hidrófoba. El poliglicidil éter puede ser hidrófilo o hidrófobo. En una realización, en la composición de gel, una diamina hidrófila se emparejará con un poliglicidil éter menos soluble en agua, hidrófobo. Alternativamente, en otra realización, en la composición de gel, un poliglicidil éter hidrófilo más soluble en agua se emparejará con una diamina más hidrófoba. La selección de componentes de diamina y poliglicidil éter adecuados para el fin de modificar las propiedades mecánicas de la composición antes de curar o después de curar será fácilmente evidente para un experto en la técnica. Por ejemplo, para aumentar la firmeza de la composición de gel final, un poliglicidil éter, tal como un triglicidil éter, que funciona como agente de reticulación, puede incluirse en la composición. Un experto en la técnica reconocerá también que la firmeza de la composición de gel formada también estará determinada en parte por el equilibrio hidrófobo e hidrófilo de los componentes de monómero, por ejemplo, un mayor porcentaje hidrófobo proporciona un hidrogel más firme. En una realización, el componente de diamina se selecciona del grupo que consiste en di-(3-aminopropil)dietilenglicol, polioxietilendiamina y una mezcla de los mismos. En otra realización, el poliglicidil éter se selecciona del grupo que consiste en poliglicidil éter de sorbitol, poliglicidil éter de poliglicerol, triglicidil éter de trimetilolpropano, y mezclas de los mismos. En otra realización preferida, la composición de gel incluye un agente radiopaco.

45 En una realización, la diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 7 y aproximadamente el 60 por ciento en peso del polímero de hidrogel; y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 7 y aproximadamente el 55 por ciento en peso del polímero de hidrogel. En otra realización, la diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 45 por ciento en peso de dicho polímero; y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 14 y aproximadamente el 35 por ciento en peso del polímero de hidrogel.

En una realización, la diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 30 por ciento en peso del polímero de hidrogel; y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 40 y aproximadamente el 90 por ciento en peso del polímero de hidrogel. En otra realización, la diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 50 y aproximadamente el 75 por ciento en peso de dicho polímero; y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 20 por ciento en peso del polímero de hidrogel.

60 En aún otra realización, la diamina es di-(3-aminopropil)dietilenglicol; y el poliglicidil éter es una mezcla de poliglicidil éter de pentaeritritol y poliglicidil éter de trimetilolpropano; y el material radiopaco es yoduro de sodio.

En aún otra realización, la diamina es una mezcla de di-(3-aminopropil)dietilenglicol y polioxietilendiamina; el poliglicidil éter es poliglicidil éter de sorbitol; y el material radiopaco se selecciona del grupo que consiste en yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de bario, Visipaque®, Hipaque®, Omnipaque® y Hexabrix®.

65 Dispositivo de aumento de volumen del tejido y elemento de oclusión inflable:

Las presentes composiciones de gel son útiles para su aplicación *in vivo* en un elemento de oclusión inflable y como dispositivo de aumento de volumen del tejido. La composición de gel es útil *in vivo* en varias aplicaciones de aumento de volumen del tejido (por ejemplo, ayudando en la funcionalidad de diversos órganos o estructuras, tal como ayudando en el cierre de una estenosis (incluyendo la restauración de la competencia de esfínteres para tratar la incontinencia fecal o urinaria o para tratar la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD)), aumento de tejido blando en aplicaciones de cirugía plástica o reconstructiva (por ejemplo, reformación de la barbilla o las mejillas), reemplazo o aumento de discos intervertebrales herniados o degenerados. La composición antes de curar puede ponerse en contacto directamente con el material tisular; o puede introducirse en una bolsa inflable ubicada *in vivo*. Alternativamente, la mezcla de gel antes de curar puede añadirse a una bolsa inflable *ex vivo*, seguido por la colocación de la bolsa dentro del cuerpo.

Es preferible que la composición de gel antes de curar sea biocompatible y presente solubilidad controlable que es independiente del entorno en el que se suministra la mezcla antes de curar (por ejemplo, en sangre u otro fluido corporal). Más específicamente, es deseable que la composición antes de curar sea menos soluble en sangre u otro fluido corporal y que permanezca relativamente localizada en el sitio de administración. Alternativamente, en algunas realizaciones, es deseable que la composición de gel antes de curar difunda a un sitio *in vivo* distal con respecto al punto de administración. Normalmente, el polímero de hidrogel en una aplicación de aumento de volumen del tejido tiene una viscosidad de 100 mPa·s (100 cp) o mayor e hidrofobicidad controlable. La solubilidad de la composición de la invención antes y después de curar puede modificarse por cualquier medio conocido por un experto en la técnica (por ejemplo, a través de la elección de los componentes de monómero hidrófobos o hidrófilos).

Preferiblemente, la composición de gel tendrá un tiempo de curado que es lo suficientemente largo como para permitir que la composición de gel rellene y se adapte a la cavidad a la que se administra y/o lo suficientemente largo de modo que un profesional médico pueda esculpir o conformar de otra forma la composición antes de la finalización del proceso de gelificación. En una realización, la composición de gel tiene un tiempo de curado de desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 30 minutos dependiendo de su sitio de administración previsto. En otra realización, la composición de gel tiene un tiempo de curado de entre aproximadamente 30 segundos y aproximadamente 2 minutos.

Tras el curado, la composición de gel sigue siendo biocompatible y es estable en la sangre. El polímero curado proporciona propiedades mecánicas deseables tales como un módulo elástico de entre aproximadamente 0,021 y aproximadamente 3,45 MPa (entre aproximadamente 30 y aproximadamente 500 psi), una deformación hasta el fallo de aproximadamente el 25 por ciento a aproximadamente el 100 por ciento o más, un cambio de volumen tras el curado de entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 30 por ciento o más, y un contenido en agua de aproximadamente menos del 60 por ciento. El cambio de volumen de la composición curada es preferiblemente menor de aproximadamente el 15 por ciento, y más preferiblemente menor de aproximadamente el 10 por ciento. Tal como puede apreciarse, las propiedades antes de curar y las propiedades después de curar de la composición de gel en una aplicación embólica descrita anteriormente son meramente ejemplos y no deben limitar el alcance de las composiciones de gel de la invención. En una realización, el tiempo de gel es de entre aproximadamente 30 segundos y aproximadamente 25 minutos. En otra realización, el tiempo de gel es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 minutos.

El polímero de hidrogel puede prepararse a partir de cualquier diamina o mezcla de la misma (tal como se describió de manera general anteriormente). Sin embargo, en una realización, la diamina o mezcla de la misma es una diamina hidrófila. En otra realización, la diamina es una diamina hidrófoba. De manera similar, el poliglicidil éter puede ser hidrófilo o hidrófobo. En una realización, en la composición de gel, una diamina hidrófila se emparejará con poliglicidil éter hidrófilo, soluble en agua. En otra realización, la diamina es di-(3-aminopropil)dietilenglicol. En otra realización, el poliglicidil éter es poliglicidil éter de sorbitol. En aún otra realización, la composición de gel comprende un agente radiopaco. En aún otra realización, el agente radiopaco es Omnipaque®, Visipaque®, o una combinación de los mismos. En aún otra realización, la diamina es di-(3-aminopropil)dietilenglicol; el poliglicidil éter es poliglicidil éter de sorbitol; y el material radiopaco es una mezcla de Visipaque® y Omnipaque®.

En una realización, la diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 4 y aproximadamente el 20 por ciento en peso del polímero de hidrogel; y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 15 y aproximadamente el 60 por ciento en peso del polímero de hidrogel. En otra realización, la diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 15 por ciento en peso de dicho polímero; y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 25 y aproximadamente el 40 por ciento en peso del polímero de hidrogel.

Preparación de los hidrogeles poliméricos:

La composición de gel puede prepararse combinando los componentes monoméricos en cualquier orden, así como cualquier monómero adicional (comonómeros) y otros aditivos, en condiciones adecuadas para la formación del polímero. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado; que es cualquier disolvente que disuelva los componentes de monómero. Por ejemplo, agua, alcoholes, tales como etanol o metanol, también amidas

carboxílicas, tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y también una mezcla de las mismas, son todos disolventes adecuados para la reacción para preparar el polímero de hidrogel. En una realización, la reacción se lleva a cabo en una disolución sustancialmente acuosa, por ejemplo, en una disolución de hidróxido de sodio básica (pH = 7,4). Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en condiciones anhidras. Adicionalmente, el experto en la técnica reconocerá que las propiedades mecánicas del producto de hidrogel final pueden modificarse cambiando al menos las siguientes variables: la elección de componentes de monómero, la razón de los componentes de monómero (por ejemplo, monómeros de alto o bajo peso molecular), la concentración del/de los monómero(s), el pH del medio de reacción, el tiempo de reacción y la velocidad de adición de los componentes de monómero individuales. Por ejemplo, la adición de un triglicidil éter en la composición, que puede funcionar como agente de reticulación, puede dar como resultado un material de gel que tiene una dureza aumentada.

Determinadas formulaciones entre las descritas en el presente documento tienen la propiedad de ser compatibles con la esterilización por radiación (haz de electrones) de los monómeros individuales antes de la polimerización. La esterilización por radiación es el único método ampliamente usado de esterilización terminal para un líquido, y las ventajas de seguridad para el paciente de la esterilización terminal se conocen bien. Como ejemplo, para una formulación que incluye di-(3-aminopropil)diethylenglicol y poliglicidil éter de sorbitol y almacenada en jeringas de 20 ml, la esterilización por haz de electrones puede realizarse a una dosis de 24 kGray usando el método de DVmax o una dosis de 18 kGray usando el método 1. Los monómeros pueden esterilizarse también mediante otros métodos de esterilización de líquidos convencionales, tales como filtración. Se proporcionan detalles en los ejemplos a continuación para guiar a un experto en la técnica en la preparación de las presentes composiciones de gel.

II. Método de uso

La composición de hidrogel de la invención puede usarse en cualquier aplicación médica, en la que se desea la presencia de un polímero de hidrogel no degradable, biocompatible. Más específicamente, la presente invención es particularmente adecuada para aplicaciones que se benefician de las características de gelificación *in situ*. La presente composición de gel es especialmente útil en un elemento de oclusión inflable, un injerto intraluminal, un dispositivo de aumento de volumen del tejido y un dispositivo de embolización.

En un aspecto de la invención, la composición de gel puede usarse en un entorno *in vivo*, por ejemplo, como un injerto intraluminal, tal como, en un injerto de endoprótesis polimérico, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.395.019, para mejorar la integridad mecánica del injerto de endoprótesis. La patente '019 describe que se añaden componentes de monómero a los manguitos y canales de un injerto de endoprótesis que, tras el curado, la composición de gel final confiere resistencia adicional y se adapta a los manguitos de sellado del injerto de endoprótesis.

En otro aspecto de la invención, la composición de gel es también útil como dispositivo de aumento del volumen del tejido (incremento), tal como, para incrementar el soporte dérmico dentro de regiones intradérmicas o subcutáneas de la dermis, para implantes de mama o para incremento de esfínteres (es decir, para restauración de la continencia), entre otros. En esta aplicación, la composición de gel antes de curar puede añadirse a una bolsa inflable ubicada dentro del cuerpo, o la composición de gel antes de curar puede añadirse a una bolsa inflable *ex vivo*, que entonces se coloca dentro del cuerpo.

En aún otro aspecto de la invención, la composición de gel puede formarse directamente sobre la superficie del tejido en un entorno *in vivo*. Las aplicaciones médicas en las que el contacto directo del tejido corporal con el material de la invención es beneficioso incluyen, pero no se limitan, a como sellante de heridas o punciones, y como dispositivo de embolización.

En un aspecto, la composición de gel puede usarse como un dispositivo de embolización para formar un tapón para una variedad de luces biológicas. Las composiciones pueden usarse para ocluir vasos sanguíneos y otras luces corporales, tales como, trompas de Falopio y conducto deferente, relleno de sacos de aneurismas y como sellantes arteriales. La embolización de vasos sanguíneos es útil por varios motivos; para reducir el flujo de sangre y estimular la atrofia de tumores tal como en el hígado; para reducir el flujo de sangre e inducir atrofia de fibroides uterinos; para el tratamiento de malformaciones vasculares, tales como AVM y AVF; para sellar fugas endógenas en sacos de aneurismas; para detener la hemorragia incontrolada; y para ralentizar la hemorragia antes de la cirugía.

Método de suministro:

La composición de gel puede suministrarse a un sitio *in vivo* usando cualquier dispositivo de suministro generalmente conocido por los expertos en la técnica. La selección del dispositivo de suministro dependerá de varios factores, incluyendo la ubicación del sitio *in vivo* y si se desea un gel de curado rápido o lento. En la mayoría de los casos, se usa un catéter o una jeringa. En algunos casos, se usa un catéter de múltiples luces para suministrar la composición de hidrogel a la ubicación *in vivo* prevista, en el que los componentes de la composición se mantienen en luces separada hasta el momento de la administración. Por ejemplo, un componente de poliglicidil éter puede suministrarse a la primera luz, mientras que el compuesto de diamina se suministra a través de una segunda luz. Puede usarse una tercera luz para suministrar un agente de contraste u otros comonómeros y/o

aditivos al sitio *in vivo*.

5 Alternativamente, los componentes de la composición de gel pueden añadirse a una jeringa de múltiples cilindros, en la que los cilindros de la jeringa están unidos a un conector múltiple que se ajusta a una boquilla mezcladora espiral (por ejemplo, mezclador estático). A medida que los componentes de la composición salen por presión de la jeringa, se mezclan entre sí en la boquilla y pueden aplicarse directamente al tejido según se necesite de una manera relativamente uniforme, controlada. Adicionalmente, los componentes mezclados pueden inyectarse directamente en el tejido si la boquilla se conecta adicionalmente a una aguja.

10 Las composiciones de mezcla de reacción inyectables también podrían inyectarse de manera percutánea mediante palpación directa, tal como, por ejemplo, colocando una aguja dentro del conducto deferente y ocluyendo el mismo con la composición de embolización inyectada, volviendo así al paciente estéril. La composición puede inyectarse con guía fluoroscópica, sonográfica, por tomografía computarizada, por obtención de imágenes de resonancia magnética u otro tipo de guía radiológica. Esto permitiría la colocación o inyección del hidrogel formado *in situ*
15 mediante o bien acceso vascular o bien o acceso percutáneo a órganos específicos u otras regiones tisulares en el cuerpo.

La composición de gel puede añadirse a un injerto de endoprótesis en un entorno *in vivo*. Por ejemplo, un método para inflar un injerto de endoprótesis en un entorno de este tipo es tal como sigue: tras haberse colocado el injerto en el cuerpo del paciente, y es el momento de inflar el injerto, los componentes de monómero que están contenidos en un kit estéril que tiene recipientes separados, por ejemplo, jeringas para cada monómero o mezclas de los mismos y también un cronómetro, se mezclarán concienzudamente para comenzar el proceso de curado. El contenido mezclado se transfiere entonces a una de las jeringas y esa jeringa se une a un autoinyector que se conecta a un tubo que a su vez se conecta a un tubo de administración de biopolímero ubicado en el extremo proximal del catéter. En el momento apropiado, se enciende el autoinyector y el contenido de la jeringa se mueve a través del tubo en el catéter que está conectado en el extremo distal a un orificio de entrada en el injerto en donde entra en la serie de manguitos y canales para inflar el material de injerto.
20
25

30 Se describen también métodos adicionales de suministro de la composición a un sitio *in vivo* en la solicitud estadounidense en tramitación junto con la presente con número de serie 11/031.311, presentada el 7 de enero de 2005.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar determinadas realizaciones (por ejemplo, relleno de injerto de endoprótesis, composición embólica y composiciones de aumento de volumen del tejido) de la invención y no deben interpretarse de ningún modo como limitativas de la invención.
35

Ejemplos

Abreviaturas usadas:

40 PEGGE: Glicidil éter de polietilenglicol

TPTE: Triglicidil éter de trimetilolpropano

45 DCA o DCA-221: Di-(3-aminopropil)dietilenglicol

cc: Mililitros

DI: Agua desionizada

50 1,5 N Gly-Gly: Tampón glicil-glicina 1,5 N

EX-411: Poliglicidil éter de pentaeritritol

55 EX-321: Poliglicidil éter de trimetilpropano (n.º de CAS 30499-70-8)

PBS: Solución salina tamponada con fosfato

Ejemplo 1

60 La siguiente tabla muestra formulaciones (1-7) que son útiles, en un aspecto de la invención, como material de relleno de injerto de endoprótesis. Estas formulaciones también encuentran utilidad para otras aplicaciones *in vivo* que requieren un polímero de hidrogel que tiene las propiedades mostradas en la tabla 1.

65 Tabla 1

Formulación	Material	Peso (g)	% en peso del total	Peso en moles	N.º de mmoles	Tiempo de gel	% de hinchamiento	% aumento de peso	Notas/observaciones
1	Nal (50%), pH 7,40	9,00	59,0			20 cc, 4,00 min; 1 cc, 12 min	10,50	5,2	Material duro
	PEGGE	2,25	14,8	600	3,75				
	TPTE	2,50	16,4	302	8,28				
	DCA221	1,50	9,8	222,00	6,76				
2	Nal (50%), pH 7,40	9,00	57,1			20 cc, 4,00 min; 1 cc, 12 min	7	0,8	Material duro
	PEGGE	2,25	14,3	600	3,75				
	TPTE	3,00	19,0	302	993				
	DCA221	1,5	9,5	222,0	6,76				
3	Nal (50%), pH 7,40	9,00	55,4			20 cc, 3,40 min; 1 cc, 11,20 min	7	1,4	Material duro
	PEGGE	2,25	13,8	600	3,75				
	Epoxi Aldrich	3,50	21,5	302	13,25				
	DCA221	1,50	9,2	222,0	6,76				
4	Nal (50%), pH 7,40	9,00	53,7			20 cc, 3,40 mm; 1 cc, 11,20 min	5,6	0,4	Material duro
	PEGGE	2,25	13,4	600	3,75				
	TPTE	4,00	23,9	302	11,59				
	DCA221	1,50	9,0	222,0	6,76				
5	Nal (50%), pH 7,40	10,00	58,0			20 cc, 4,30 min; 1 cc, 11,40 min	5,6	0	Material duro
	PEGGE	2,25	13,0	600	3,75				
	TPTE	3,50	20,3	302	9,93				
	DCA221	1,50	8,7	222,0	6,76				
6	Nal (50%), pH 7,40	10,00	59,7			20 cc, 4,40 min; 1 cc, 12 min	7	0	Material duro
	PEGGE	2,25	13,4	600	3,75				
	TPTE	3,00	17,9	302	9,93				
	DCA221	1,50	9,0	222,0	6,76				
7	Nal (50%), pH 7,40	10,00	55,6			20 cc, 4,30 min; 1cc, 11,40 mm	1,20	-14	Material duro
	PEGGE	2,25	12,5	600	3,75				
	TPTE	3,50	19,4	302	11,59				
	DCA221	1,50	8,3	222,0	6,76				
	PBS	0,75	4,2						

Ejemplo 2

5 La siguiente tabla muestra formulaciones (8-15) que son útiles, en un aspecto de la invención, como material de relleno de injerto de endoprótesis. Estas formulaciones pueden encontrar uso también para otras aplicaciones *in vivo* que requieren un polímero de hidrogel que tiene las propiedades mostradas en la tabla 2.

Tabla 2

Formulación	Material	Peso (g)	Peso en moles	N.º de mmoles	% en peso total	Razón de epoxi/amina	Tiempo de gel 20 cc	Tiempo de gel 1 cc	% de hinchamiento	Observaciones/notas, todos con 1 min de mezclado
8	KI (100%)	9,0			56,3	4,58	8,3	13,45	18	Gel duro
	DCA	0,5	211,0	2,26	3,1					
	polioxietilendiamina	3,0	2000,0	1,50	18,8					
	Poliglicidil éter de sorbitol	3,5	406,0	8,62	21,9					
9	KI (100%)	9,0			62,1	2,6	15,00	15,3		Gel blando
	DCA	0,5	221,0	2,26	3,4					
	polioxietilen-	3,0	2000,0	1,5	20,7					

ES 2 737 028 T3

	diamina									
	Poliglicidil éter de sorbitol	2,0	406,0	4,93	13,8					
10	KI (100%)	9,0			62,1	5,72	11,00	14,00	5	Gel blando
	DCA	0,5	221,0	2,26	3,4					
	polioxietilendiamina	1,5	2000,0	0,75	10,3					
	Sorbitol	3,5	406,0	8,62	24,1					
	poliglicidil éter									
11	KI (100%)	9,0			69,2	3,27	14,30	14,30		Gel blando
	DCA	0,5	221,0	2,26	3,8					
	polioxietilendiamina	1,5	2000,0	0,75	11,5					
	Poliglicidil éter de sorbitol	2,0	406,0	4,93	15,4					
12	KI (100%)	7,0			50,0	4,58	9,00	13,00	21	Gel duro
	DCA	0,5	221,0	2,26	3,6					
	polioxietilendiamina	3,0	2000,0	1,50	21,4					
	Poliglicidil éter de sorbitol	3,5	406,0	8,62	25,0					
13	KI (100%)	7,0			56,0	2,62	12,30	14,00		Gel blando
	DCA	0,5	221,0	2,26	4,0					
	polioxietilendiamina	3,0	2000,0	1,5	24,0					
	Poliglicidil éter de sorbitol	2,0	406,0	4,93	16,0					
14	KI (100%)	7,0			56,0	5,72	7,3	12,30	10	Gel duro
	DCA	0,5	221,0	2,26	4,0					
	polioxietilendiamina	1,5	2000,0	0,75	12,0					
	Poliglicidil éter de sorbitol	3,5	406,0	8,62	28,0					
15	KI (100%)	7,0			63,6	3,27	10,30	12,00	8	Gel duro
	DCA	0,5	221,0	2,26	4,5					
	polioxietilendiamina	1,5	2000,0	0,75	13,6					
	Poliglicidil éter de sorbitol	2,0	406,0	4,93	18,2					

Ejemplo 3

- 5 La siguiente tabla muestra formulaciones (16-24) que son útiles, en un aspecto de la invención, como material de relleno de injerto de endoprótesis. Estas formulaciones pueden encontrar utilidad también para otras aplicaciones *in vivo* que requieren un polímero de hidrogel que tiene las propiedades mostradas en la tabla 3.

Tabla 3

Formulación	Material	Peso (g)	Peso en moles	N.º de mmoles	% en peso total	Razón de epoxi/amina	Tiempo de gel 20 cc	Tiempo de gel 1 cc	% de hinchamiento
16	Omnipaque®	9,0			51,4	2,90	8,30	14,30	7,0%
	Tampón 1,5 N pH 7,6	3,0			17,1				
	DCA221	1,5	221	6,79	8,6				

ES 2 737 028 T3

	Poliglicidil éter de sorbitol	4,0	406	9,85	22,9				
17	Omnipaque®	10,0			50,0	3,99	11,00	14,20	5,6-7,0%
	Tampón 1,5 N pH 7,6	3,0			15,0				
	DCA221	1,5	221	6,79	7,5				
	Poliglicidil éter de sorbitol	5,5	406	13,55	27,5				
18	Visipaque®	12,0			60,0	3,63	11,13	12,56	2,80%
	DCA	1,5	221,0	6,79	7,5				
	Gly-Gly 1,5 N	1,5			7,5				
	Poliglicidil éter de sorbitol	5,0	406,0	12,32	25,0				
19	Visipaque®	11,0			59,5	2,90	13	14,3	
	DCA	1,5	221,0	6,79	8,1				
	Gly-Gly 1,5 N	2			10,8				
	Poliglicidil éter de sorbitol	4,0	406,0	9,85	21,6				
20	Omnipaque®	10,0			47,6	3,99	11,00	14,20	5,6-7,0%
	Tampón 1,5 N pH 7,6	3,0			14,3				
	DI	1,0			4,8				
	DCA221	1,5	221	6,79	7,1				
	Poliglicidil éter de sorbitol	5,5	406	13,55	26,2				
21	Omnipaque®	10,5			48,3	3,81	11,00	20,00	5,6-7,0%
	Tampón 1,5 N pH 7,6	4,5			20,7				
	DCA221	1,5	221	6,79	6,9				
	Poliglicidil éter de sorbitol	5,3	406	12,93	24,1				
22	Visipaque®	12,0			55,8	3,63	16	15,4	5,6-7,0%
	Di	1,0			4,7				
	DCA	1,5	221,0	6,79	7,0				
	Gly-Gly 1,5 N	2			9,3				
	Poliglicidil éter de sorbitol	5,0	406,0	12,32	23,3				
23	Visipaque®	12,0			58,5	3,63	12,08	13,2	4% en injerto
	Di	0,5			2,4				
	DCA	1,5	221,0	6,79	7,3				
	Gly-Gly 1,5 N	1,5			7,3				
	Poliglicidil éter de sorbitol	5,0	406,0	12,32	24,4				
24	Visipaque®	11,4			55,6	3,63	11	14,3	6,00%
	Omnipaque®	0,6			2,9				
	DCA	1,5	221,0	6,79	7,3				
	Gly-Gly 1,5 N	2			9,8				
	Poliglicidil éter de sorbitol	5,0	406,0	12,32	24,4				

Ejemplo 4

La siguiente tabla muestra formulaciones (EM1-EM12) que son útiles, en un aspecto de la invención, como materiales embólicos. Estas formulaciones también pueden encontrar utilidad para otras aplicaciones *in vivo* que requieren un polímero de hidrogel que tiene las propiedades mostradas en la tabla 4.

5

Tabla 4

		Componentes	Peso (g)	FW	mmoles	N.º de sitios reactivos	% en peso	Tiempo de gel	Comentarios
EM-1	1	EX-411	3,00	411	7,30	4	60,0	Jeringa 7:10	Algo de material flotante. Tapón blando, no elástico, que se fracciona.
		EX-321	0,50	321	1,56	3	10,0		
	2	NaI (100%)	1,00				20,0		
	3	DCA221	0,50	221	2,26	2	10,0		
		Total	5,00				100,0		
EM-2	1	EX-411	3,00	411	7,3	4	57,1	Jeringa 7:15	Material flotante. Tapón ligeramente firme.
		EX-321	0,25	321	0,78	3	4,8		
	2	NaI (100%)	1,00				19,0		
	3	DCA221	1,00	221	4,52	2	19,0		
		Total	5,25				100,0		
EM-3	1	EX-411	3,00	411	7,30	4	54,5	Jeringa 10:27	Material flotante. Tapón blando, húmedo, no elástico.
		EX-321	1,00	321	3,12	3	18,2		
	2	NaI (100%)	1,00				18,2		
	3	DCA221	0,50	221	2,26	2	9,1		
		Total	5,50				100,0		
EM-4	1	EX-411	3,00	411	7,3	4	50,0	Jeringa 6:12	Material flotante. Tapón muy duro.
		EX-321	1,00	321	3,12	3	16,7		
	2	NaI (100%)	1,00				16,7		
	3	DCA221	1,00	221	4,52	2	16,7		
		Total	6,00				100,0		
EM-5	1	EX-411	2,00	411	4,87	4	53,3	Jeringa 6:20	Material flotante. Tapón blando, elástico
		EX-321	0,25	321	0,78	3	6,7		
	2	NaI (100%)	1,00				26,7		
	3	DCA221	0,50	221	2,26	2	13,3		
		Total	3,75				100,0		
EM-6	1	EX-411	2,00	411	4,87	4	47,1	Sin tiempo de curado recogido. Curado prolongado, debe volver a mezclarse.	Material flotante. Material en PBS no demuestra hidrofobicidad. Textura ligeramente "granulada".
		EX-321	0,25	321	0,78	3	5,9		
	2	NaI (100%)	1,00				23,5		
	3	DCA221	1,00	221	4,52	2	23,5		
		Total	4,25				100,0		
EM-7	1	EX-411	2,00	411	4,87	4	44,4	Jeringa 6:20	Material flotante. Tapón blando, no elástico, que se fracciona.
		EX-321	1,00	321	3,12	3	22,2		
	2	NaI (100%)	1,00				22,2		
	3	DCA221	0,5	221	2,26	2	11,1		
		Total	4,50				100,0		
EM-8	1	EX-411	2,00	411	4,87	4	40,0	Jeringa 4:25. A 4:00 gotas aparecen hilos.	Cantidad muy pequeña de material flotante. Exoterma caliente, ~75C. Tapón muy duro.
		EX-321	1,00	321	3,12	3	20,0		
	2	NaI (100%)	1,00				20,0		
	3	DCA221	1,00	221	4,52	2	20,0		
		Total	5,00				100,0		
EM-9	1	EX-411	2,50	411	6,08	4	62,5	Jeringa 10:5	Material en PBS curado a 8:00
		EX-321	0,20	321	0,62	3	5,0		
	2	NaI (100%)	1,00				25,0		
	3	DCA221	0,30	221	1,36	2	7,5		
		Total	4,00				100,0		

EM-10	1	EX-411	2,50	411	6,08	4	56,8	Jeringa 7:05	Las gotas se convierten en hilos a 2:45. Tapón blando, que se fracciona.
		EX-321	0,40	321	1,25	3	9,1		
	2	NaI (100%)	1,10				25,0		
	3	DCA221	0,40	221	1,81	2	9,1		
		Total	4,40				100,0		
EM-11	1	EX-411	3,00	411	7,30	4	47,6	Jeringa 5:36 lcc@37C a 7:36	A 1:37, las gotas se convierten en hilos. Curado de material 5:50 en PBS. Tapón blando, elástico.
		EX-321	1,00	321	3,12	3	15,9		
	2	NaI (100%)	1,70				27,0		
	3	DCA221	0,60	221	2,71	2	9,5		
		Total	6,30				100,0		
EM-12	1	EX-411	3,00	411	7,30	4	44,1	Jeringa 4:45 lcc@8:15	Material curado en PBS a 5:47 inyectado 1 cc en sangre
		EX-321	1,50	321	4,67	3	22,1		
	2	NaI (100%)	1,70				25,0		
	3	DCA221	0,60	221	2,71	2	8,8		
		Total	6,80				100,0		

Ejemplo 5

5 La formulación 7 se preparó según el siguiente procedimiento experimental. La mezcla de diglicidil éter de polietilenglicol y triglicidil éter de trimetilpropano se añade a una única jeringa. Se añade di-(3-aminopropil)éter de dietilenglicol a una segunda jeringa. Las dos jeringas se conectan usando un tubo de administración y se mezclan hacia atrás y hacia delante entre las jeringas durante aproximadamente 20 segundos, vaciándose completamente la jeringa cada vez con cada golpe (aproximadamente 1 golpe/segundo). Una muestra de dos mililitros almacenada en una jeringa de 20 mililitros se cura en aproximadamente 13 minutos a temperatura ambiente. Esto corresponde a un tiempo de curado *in vivo* de 13 minutos en un injerto endovascular inflable.

Anexo

15 La invención se describe adicionalmente mediante las siguientes cláusulas:

1. Una composición de polímero de hidrogel formada *in situ*, que comprende:

(a) una primera cantidad de una diamina; y

20 (b) una segunda cantidad de un poliglicidil éter;

en la que cada una de (a) y (b) están presentes en un mamífero o en un dispositivo médico ubicado en un mamífero en una cantidad para producir un polímero de hidrogel formado *in situ* que es biocompatible; y tiene un tiempo de curado tras mezclar de desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 30 minutos; y

25 en la que el volumen de dicho polímero de hidrogel se hincha menos del 30 por ciento tras el curado y la hidratación.

2. La composición de la cláusula 1, que comprende además un material radiopaco.

30 3. La composición de la cláusula 2, en la que dicho material radiopaco es susceptible de esterilización.

4. La composición de la cláusula 1, en la que dicho material radiopaco se selecciona del grupo que consiste en yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de bario, Visipaque® 320, Hipaque®, Omnipaque® 350 y Hexabrix®.

35 5. La composición de la cláusula 1, en la que dicho poliglicidil éter se selecciona del grupo que consiste en triglicidil éter de trimetilpropano, poliglicidil éter de sorbitol, poliglicidil éter de poliglicerol, poliglicidil éter de pentaeritritol, poliglicidil éter de diglicerol, poliglicidil éter de glicerol, poliglicidil éter de trimetilpropano, diglicidil éter de polietilenglicol, diglicidil éter de resorcinol, éter de éster glicídico de ácido p-hidroxibenzoico, diglicidil éter de neopentilglicol, diglicidil éter de 1,6-hexanodiol, diglicidil éter de bisfenol A (PO)₂, diglicidil éter de hidroquinona, diglicidil éter de bisfenol S, diglicidil éster de ácido tereftálico, y una mezcla de los mismos.

40 6. La composición de la cláusula 1, en la que dicho poliglicidil éter es susceptible de esterilización antes del curado.

7. La composición de la cláusula 1, en la que dicha diamina se selecciona del grupo que consiste en (poli)alquilenglicol que tiene extremos terminales de amino o alquilamino seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicol (400)-diamina, di-(3-aminopropil)dietilenglicol, polioxipropilendiamina, polieterdiamina,

polioxietilendiamina, trietilenglicoldiamina, y una mezcla de las mismas.

8. La composición de la cláusula 1, en la que dicha diamina es susceptible de esterilización antes del curado.

5 9. La composición de la cláusula 1, en la que dicha diamina es hidrófila y dicho poliglicidil éter es hidrófilo antes del curado.

10. La composición de la cláusula 1, en la que dicha diamina es hidrófila y dicho poliglicidil éter es hidrófobo antes del curado.

10 11. La composición de la cláusula 1, en la que dicha diamina es hidrófoba y dicho poliglicidil éter es hidrófilo antes del curado.

15 12. La composición de la cláusula 1, en la que dicho polímero formado *in situ* está presente en un mamífero o en un dispositivo médico ubicado en el mamífero en un injerto intraluminal, como un dispositivo de embolización, en un elemento de oclusión inflable, como un dispositivo de aumento de volumen del tejido.

20 13. La composición de la cláusula 12, en la que dicho polímero formado *in situ* está presente en un mamífero o en un dispositivo médico ubicado en el mamífero en un injerto intraluminal.

14. La composición de la cláusula 13, en la que en dicho injerto intraluminal, dicho polímero está compuesto por:

(a) di-(3-aminopropil)dietilenglicol; y

25 (b) una mezcla de glicidil éter de polietilenglicol y triglicidil éter de trimetilolpropano.

15. La composición de la cláusula 12, en la que dicho polímero formado *in situ* está presente en un mamífero o en un dispositivo médico ubicado en el mamífero en un dispositivo de embolización.

30 16. La composición de la cláusula 15, en la que dicho dispositivo de embolización está compuesto por:

(a) una mezcla de di-(3-aminopropil)dietilenglicol y polioxietilendiamina; y

(b) poliglicidil éter de sorbitol.

35 17. La composición de la cláusula 15, en la que dicho dispositivo de embolización está compuesto por:

(a) di-(3-aminopropil)dietilenglicol; y

40 (b) una mezcla de poliglicidil éter de pentaeritritol y poliglicidil éter de trimetilolpropano.

18. La composición de la cláusula 12, en la que dicho polímero formado *in situ* está presente en un mamífero o en un dispositivo médico ubicado en el mamífero como elemento de oclusión inflable o como dispositivo de aumento de volumen del tejido.

45 19. La composición de la cláusula 18, en la que en dicho elemento de oclusión inflable o como dispositivo de aumento de volumen del tejido, dicho polímero está compuesto por:

(a) di-(3-aminopropil)dietilenglicol; y

50 (b) poliglicidil éter de sorbitol.

20. La composición de la cláusula 2, en la que dicha diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 4 y aproximadamente el 20 por ciento en peso de dicho polímero; y dicho poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 15 y aproximadamente el 60 por ciento en peso de dicho polímero.

60 21. La composición de la cláusula 2, en la que dicha diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 15 por ciento en peso de dicho polímero; y dicho poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 25 y aproximadamente el 40 por ciento en peso de dicho polímero.

65 22. La composición de una cualquiera de las cláusulas 2 y 20-21, en la que dicha diamina es di-(3-aminopropil)dietilenglicol; dicho poliglicidil éter es una mezcla de glicidil éter de polietilenglicol y triglicidil éter de trimetilolpropano; y dicho material radiopaco se selecciona del grupo que consiste en yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de bario, Visipaque® 320, Hipaque®, Onmipaque® 350 y Hexabrix®.

- 5 23. La composición de una cualquiera de las cláusulas 2 y 20-21, en la que dicha diamina es di-(3-aminopropil)dietilenglicol; dicho poliglicidil éter es poliglicidil éter de sorbitol; y dicho material radiopaco se selecciona del grupo que consiste en yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de bario, Visipaque® 320, Hipaque®, Omnipaque® 350 y Hexabrix®.
- 10 24. La composición de la cláusula 2, en la que dicha diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 7 y aproximadamente el 60 por ciento en peso de dicho polímero; dicho poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 7 y aproximadamente el 55 por ciento en peso de dicho polímero.
- 15 25. La composición de la cláusula 2, en la que dicha diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 45 por ciento en peso de dicho polímero; dicho poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 14 y aproximadamente el 35 por ciento en peso de dicho polímero.
- 20 26. La composición de la cláusula 2, en la que dicha diamina está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 30 por ciento en peso de dicho polímero; dicho poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 40 y aproximadamente el 90 por ciento en peso de dicha composición de polímero.
- 25 27. La composición de una cualquiera de las cláusulas 2 y 24-25, en la que dicha diamina se selecciona del grupo que consiste en di-(3-aminopropil)dietilenglicol y polioxietilendiamina; dicho poliglicidil éter es poliglicidil éter de sorbitol; y dicho material radiopaco se selecciona del grupo que consiste en yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de bario, Visipaque® 320, Hipaque®, Omnipaque® 350 y Hexabrix®.
- 30 28. Un kit para preparar una composición de polímero de hidrogel *in situ* de una cualquiera de las cláusulas 1-27 que comprende:
- 35 (a) un recipiente con una primera cantidad de una diamina;
- (b) un recipiente con una segunda cantidad de un poliglicidil éter;
- (c) opcionalmente, un material radiopaco; e
- instrucciones para combinar los materiales presentes en cada uno de dichos recipientes para producir dicho polímero de hidrogel *in situ* en un mamífero o en un dispositivo médico ubicado en un mamífero.
- 40 29. Un método de formación de una composición de polímero de hidrogel de una cualquiera de las cláusulas 1-27, comprendiendo dicho método:
- 45 (1) formar una mezcla que comprende una diamina y un poliglicidil éter;
- (2) depositar dicha mezcla en un mamífero o dentro de un dispositivo médico ubicado en un mamífero; y
- (2) permitir que dicha mezcla se cure y forme dicho polímero de hidrogel.

REIVINDICACIONES

1. Composición embólica curada que comprende:
 - 5 un polímero de hidrogel formado a partir de una diamina y un poliglicidil éter, en el que la composición embólica curada proporciona una propiedad mecánica seleccionada de:
 - (i) un peso específico de entre 1,15 y más de 1,4;
 - 10 (ii) un módulo elástico de entre 207 kPa (30 psi) y 3,45 MPa (500 psi); y
 - (iii) una deformación hasta el fallo del 25 por ciento al 100 por ciento o más; y
 en la que la composición embólica curada es biocompatible.
 2. Composición embólica curada según la reivindicación 1, en la que la composición embólica curada tiene un contenido en agua de entre menos del 5 por ciento y más del 60 por ciento.
 3. Composición embólica curada según la reivindicación 1, en la que la diamina es hidrófila.
 - 20 4. Composición embólica curada según la reivindicación 1, en la que la diamina es hidrófoba.
 5. Composición embólica curada según la reivindicación 1, en la que el poliglicidil éter es hidrófilo o hidrófobo.
 - 25 6. Composición embólica curada según la reivindicación 1, en la que la diamina se selecciona del grupo que consiste en (poli)alquilenglicol que tiene extremos terminales de amino o alquilamino seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicol (400)-diamina, di-(3-aminopropil)dietilenglicol, polioxipropilendiamina, polieterdiamina, polioxietilendiamina, trietilenglicoldiamina, y una mezcla de las mismas; en la que
 - 30 (i) polietilenglicoldiamina (también denominada PEG-diamina u O,O'-bis(2-aminoetil)polietilenglicol), di-(3-aminopropil)dietilenglicol (también denominado O,O'-bis(3-aminopropil)dietilenglicol, dietilenglicol-di-(3-aminopropil)éter o 3-{2-[2-(3-amino-propoxi)-etoxi]-etoxi}-propilamina), polioxipropilendiamina, polieterdiamina, polioxietilendiamina, trietilenglicoldiamina, y mezclas de los mismos;
 - 35 (ii) una mezcla de polietilenglicol (400)-diamina y di-(3-aminopropil)dietilenglicol; o
 - (iii) una mezcla de polioxietilendiamina y di-(3-aminopropil)dietilenglicol.
 - 40 7. Composición embólica curada según la reivindicación 6, en la que la diamina es di-(3-aminopropil)dietilenglicol.
 8. Composición embólica curada según la reivindicación 1, en la que el poliglicidil éter se selecciona del grupo que consiste en triglicidil éter de trimetilolpropano, poliglicidil éter de sorbitol, poliglicidil éter de poliglicerol,
 - 45 poliglicidil éter de pentaeritritol, poliglicidil éter de diglicerol, poliglicidil éter de glicerol, poliglicidil éter de trimetilolpropano, diglicidil éter de polietilenglicol, diglicidil éter de resorcinol, éter de éster glicídilico de ácido p-hidroxibenzoico, diglicidil éter de neopentilglicol, diglicidil éter de 1,6-hexanodiol, diglicidil éter de bisfenol A (PO)₂, diglicidil éter de hidroquinona, diglicidil éter de bisfenol S, diglicidil éter de ácido tereftálico, y una mezcla de los mismos; en la que opcionalmente el poliglicidil éter se selecciona de [4-(glicidiloxi)fenil]metano, 2,2-bis[4-(glicidiloxi)fenil]propano, diglicidil éter de propoxilato de bisfenol A, diglicidil éter de 1,4-butanodiol, diglicidil éter de 1,3-butanodiol, diglicidil éter de 1,4-ciclohexanodimetanol, diglicidil éter de dietilenglicol, diglicidil éter de etilenglicol, diglicidil éter de glicerol, diglicidil éter de neopentilglicol, diglicidil éter de poli(dimetilsiloxano) terminado, diglicidil éter de polietilenglicol, diglicidil éter de poli(propilenglicol), diglicidil éter de resorcinol, poliglicidil éter de sorbitol, poliglicidil éter de poliglicerol,
 - 50 poliglicidil éter de pentaeritritol, poliglicidil éter de diglicerol, poliglicidil éter de glicerol, diglicidil éter de polipropilenglicol, diglicidil éter de resorcinol, éter de éster glicídilico de ácido p-hidroxibenzoico, diglicidil éter de neopentilglicol, diglicidil éter de 1,6-hexanodiol, diglicidil éter de bisfenol A (PO)₂, éster diglicídilico de ácido o-ftálico, diglicidil éter de hidroquinona, diglicidil éter de bisfenol S, diglicidil éter de ácido tereftálico, triglicidil éter de trimetilolpropano, triglicidil éter de propoxilato de glicerol, triglicidil éter de trimetiloletano, triglicidil éter de trifenilolmetano, así como mezclas de los mismos.
 - 55
 - 60
 9. Composición embólica curada según la reivindicación 8, en la que el poliglicidil éter es poliglicidil éter de sorbitol.
 - 65 10. Composición embólica curada según la reivindicación 1, en la que la diamina está presente en una cantidad de entre el 7 y el 60 por ciento en peso del polímero de hidrogel y el poliglicidil éter está presente en una

cantidad de entre el 7 y el 55 por ciento en peso del polímero de hidrogel.

- 5 11. Composición embólica curada según la reivindicación 1, en la que la diamina está presente en una cantidad de entre el 10 y el 45 por ciento en peso del polímero de hidrogel y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre el 14 y el 35 por ciento en peso del polímero de hidrogel.
- 10 12. Composición embólica curada según la reivindicación 1, en la que la diamina está presente en una cantidad de entre el 5 y el 30 por ciento en peso del polímero de hidrogel y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre el 40 y el 90 por ciento en peso del polímero de hidrogel.
- 10 13. Composición embólica curada según la reivindicación 1, en la que la diamina está presente en una cantidad de entre el 50 y el 75 por ciento en peso del polímero de hidrogel y el poliglicidil éter está presente en una cantidad de entre el 10 y el 20 por ciento en peso del polímero de hidrogel.
- 15 14. Composición embólica curada según la reivindicación 1, en la que la composición comprende un agente radiopaco.
- 20 15. Composición embólica curada según la reivindicación 14, en la que el agente radiopaco se selecciona del grupo que consiste en yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de bario, Visipaque®, Hipaque®, Omnipaque® y Hexabrix®.