



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 333 122**

51 Int. Cl.:
A61L 27/26 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04700134 .2**
96 Fecha de presentación : **05.01.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1581274**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54 Título: **Composiciones inyectables gelificantes a base de partículas de polímeros reticulados y de polímeros no reticulados y sus aplicaciones.**

30 Prioridad: **06.01.2003 FR 03 00067**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.02.2010

73 Titular/es: **Assistance Publique - Hôpitaux de Paris**
3, avenue Victoria
75004 Paris, FR
Université Paris Sud XI

72 Inventor/es: **Laurent, Alexandre;**
Labarre, Denis;
Labsky, Jiri;
Honiger, Jiri;
Chapot, René;
Wassef, Michel y
Seron, Aymeric

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofia**

ES 2 333 122 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

Composiciones inyectables gelificantes a base de partículas de polímeros reticulados y de polímeros no reticulados y sus aplicaciones.

5 La presente invención se refiere a composiciones inyectables gelificantes que contienen una asociación de polímeros lineales y polímeros reticulados, así como a sus aplicaciones, particularmente para realizar oclusiones terapéuticas (embolizaciones), el relleno de conductos y cavidades o la implantación por vía percutánea.

10 En el entorno médico es frecuente el uso de biomateriales reabsorbibles o no reabsorbibles. Estos biomateriales pueden presentarse de diferentes formas y utilizarse por ejemplo para realizar oclusiones vasculares terapéuticas (embolizaciones), para la reconstrucción tisular, el tratamiento del reflujo gastro-esofágico, la incontinencia urinaria, la implantación percutánea, la reducción de arrugas y en general el relleno de conductos y cavidades.

15 En este contexto, es normal utilizar materiales inyectables que se presentan en forma gelificada y que se solidifican *in situ* inmediatamente después de la inyección.

20 De este modo ya se han propuesto colas y cementos acrílicos inyectables, por ejemplo, a base de isobutilcianoacrilato, N-butilcianoacrilato o también poli(metacrilato de metilo) (PMMA). Estos materiales presentan sin embargo el inconveniente de ser tóxicos y difíciles de manipular en la medida en que pueden ocasionar que se adhiera el catéter utilizado para la inyección. Es más difícil controlar *in situ* el tiempo de polimerización de estos materiales.

25 Del mismo modo ya se ha propuesto sustituir las colas y los cementos acrílicos, particularmente en las patentes de Estados Unidos 5.580.568, 5.695.480 y 5.851.508, por soluciones gelificantes compuestas principalmente por un polímero insoluble en agua en solución en un disolvente biocompatible y miscible en agua como por ejemplo dime-tilsulfóxido (DMSO). De acuerdo con estos documentos, el polímero en solución se solidifica *in situ* tras la inyección de acuerdo con un fenómeno de extracción del disolvente que es miscible en agua y por consiguiente miscible en el medio fisiológico naturalmente acuoso.

30 Sin embargo, estas soluciones gelificantes presentan un determinado número de inconvenientes:

- el tiempo necesario de salida del disolvente condiciona el tiempo de gelificación del polímero. De este modo, a mayor cantidad de disolvente presente en la solución, mayor es el tiempo de gelificación;
- 35 - durante la gelificación *in situ* la solución posee una resistencia mecánica reducida frente al flujo circulante. La capa externa en contacto con la sangre se gelifica en primer lugar, mientras que el interior del depósito permanece líquido. La deformabilidad del depósito bajo flujo es considerable mientras que no finalice la fase de gelificación del polímero. Este tiempo puede ser demasiado largo para que se produzca la solidificación del polímero antes de que la solución se transporte por el flujo sanguíneo. En la práctica, la utilización de dichas soluciones gelificantes requiere una inyección muy lenta para que la solución pueda gelificarse *in situ* a medida que sale del catéter. Si la inyección no se realiza de manera suficientemente lenta, la solución gelificante se deforma para estirarse y transportarse a través del flujo sanguíneo como un líquido viscoso, o formar una placa contra la pared vascular de una capa más o menos espesa;
- 45 - durante la solidificación del polímero, se produce una disminución de volumen del orden del 20 al 80% (fenómeno de retracción), debido a la extracción del disolvente por el flujo circulante y poco compensado por la entrada del líquido fisiológico en el polímero durante la solidificación (precipitación), lo que produce menor depósito de polímero que de solución inyectada. No es posible compensar esta pérdida de volumen aumentando la concentración de polímero en la solución gelificante ya que esto produciría un aumento considerable de la viscosidad de la solución gelificante que obstaculizaría o impediría la inyección a través de agujas o microcatéteres por ejemplo;
- 50 - los disolventes biocompatibles miscibles en agua utilizados para disolver los polímeros, en particular el DMSO, tienen una toxicidad vascular local y sistémica considerable (Mottu F *et al.*, PDA J. Pharm. Sci. Technol., 2000, 54 (6), 456-469), que por supuesto es proporcional a la dosis liberada en el flujo sanguíneo. Además, con dicho disolvente, la inyección de las soluciones gelificantes requieren el uso de catéteres especiales, diseñados para resistir el disolvente. No obstante, incluso en este caso, el disolvente puede sin embargo dañar los microcatéteres por los que se inyecta.

60 Con el fin de solucionar todos estos problemas los inventores han detallado lo que se considera el objeto de la invención.

65 La presente invención tiene por tanto como objeto una composición inyectable gelificante a base de polímeros para la implantación intra-tisular y/o intra-vascular, caracterizada por que comprende:

- al menos un polímero lineal insoluble en agua y soluble en al menos un disolvente miscible en agua,

ES 2 333 122 T3

- al menos un polímero reticulado hidrófilo e insoluble en agua, teniendo dicho polímero reticulado una afinidad por dicho polímero lineal y
- al menos un disolvente biocompatible miscible en agua; y/o por que se presenta en forma de una suspensión de partículas de dicho polímero reticulado hidrófilo en una solución de dicho polímero lineal.

La composición inyectable gelificante de acuerdo con la invención presenta las siguientes ventajas y características físico-químicas:

- permite obtener, para un mismo volumen de composición gelificante inyectado que con las soluciones gelificantes descritas en el estado de la técnica anterior, una cantidad final de polímero depositado comparativamente mayor por unidad de volumen inyectado;
- presenta una viscosidad inferior a la de las soluciones inyectables descritas en el estado de la técnica anterior conteniendo la misma masa de polímero soluble;
- conduce a una cohesión más fuerte del gel depositado en el lumen vascular;
- permite disminuir la cantidad de disolvente inyectado al paciente;
- permite acortar el tiempo de solidificación del polímero lineal con respecto a una solución gelificante clásica, ya que, aunque la cantidad de disolvente es menor, la cinética de salida del disolvente de la mezcla es más rápida.

Cuando la composición inyectable gelificante de acuerdo con la invención se inyecta en un líquido fisiológico, que por naturaleza es acuoso, el disolvente abandona la mezcla de polímeros, lo que produce la precipitación y la solidificación del polímero lineal que atrapa entonces el polímero reticulado hidrófilo. La cantidad total y el volumen del material aumentan por la presencia del polímero reticulado hidrófilo que, debido a su afinidad por el agua, se hincha en medio acuoso.

En el sentido de la presente invención, el término “afinidad” utilizado para calificar el polímero reticulado presente en la composición inyectable gelificante se entiende como cualquier causa que requiera que el polímero reticulado se combine con el polímero lineal y que los mantenga unidos cuando se realice la combinación. Como ejemplo, esta afinidad puede ser particularmente química.

De acuerdo con la invención, el o los polímeros lineales se seleccionan preferentemente entre los polímeros neutros o poco cargados.

Entre dichos polímeros, pueden citarse particularmente los poli(acrilatos de alquilo), poli(metacrilatos de alquilo), poli(cianoacrilatos de alquilo), poli(acetato de vinilo), poli(butirato de vinilo), poli(vinil formal), poli(vinil acetal), poli(vinil butiral), poli(oxipropileno), poli(oxitetrametileno), ésteres de celulosa insolubles en agua, ésteres de quitosano u otros polisacáridos insolubles en agua, poliláctidos, poliglicólidos, policaprolactona, ésteres de poli(ácido málico), ésteres de poli(ácido maleico), ésteres de poli(ácido fumárico), y los copolímeros o derivados lineales insolubles en agua que comprende estos compuestos.

Entre estos polímeros, pueden citarse más particularmente el polihidroxietilmetacrilato (p(HEMA)), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polihidroxipropilmetacrilato p(HPMA), los copolímeros de hidroxietilmetacrilato o de hidroxipropilmetacrilato y de acrilonitrilo (HEMA-AN o HPMA-AN), los copolímeros de hidroxietilmetacrilato o de hidroxipropilmetacrilato y de N-terc-butylacrilamida (HEMA-TBA o HPMA-TBA), los copolímeros de hidroxietilmetacrilato o de hidroxipropilmetacrilato y de acetoacetoxietilmetacrilato (HEMA-AAMA o HP-MA-AAMA), poli-(N-acriloil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) tal como el producto comercializado con la denominación comercial TRISACRIL[®] por la sociedad BIOSEPRÁ (Francia), poli-(n-2-hidroxipropil metacrilamida), y sus derivados.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, el o los polímeros lineales se seleccionan preferentemente entre los copolímeros de hidroxipropilmetacrilato y acrilonitrilo (HPMA-AN), copolímeros de hidroxipropil metacrilato y N-terc-butylacrilamida (HPMA-TBA) y los copolímeros de hidroxipropilmetacrilato y acetoacetoxietilmetacrilato (HPMA-AAMA).

El o los polímeros lineales representan preferiblemente del 3 al 25% (m/V), de la composición inyectable gelificante de acuerdo con la invención y aún más preferiblemente del 5 al 20% (m/V).

De acuerdo con la invención, el o los polímeros reticulados hidrófilos pueden seleccionarse particularmente entre los polímeros resultantes de la reticulación de polímeros lineales insolubles en agua tales como los descritos anteriormente.

Del mismo modo el o los polímeros reticulados hidrófilos pueden seleccionarse entre los polímeros resultantes de la reticulación de polímeros lineales solubles en agua tales como alginatos; derivados de almidón; éteres de celulosa; acetatos de celulosa con un grado de sustitución comprendido entre 0,6 y 0,8; sulfatos de celulosa; polisacáridos hidro-

ES 2 333 122 T3

solubles tales como dextranos; sales de quitosanos; polímeros acrílicos y metacrílicos, poli(acrilamidas y polimetacrilamidas sustituidas o no; derivados hidrolizados de poli(vinilacetatos) tales como los poli(vinilalcoholes); polímeros derivados del poli(oxietileno), de la poli(etilenimina); sales solubles de la poli(vinilpiridina); poli(vinilpirrolidona); poliuretanos; sus sales y sus copolímeros.

Entre los polímeros reticulados, pueden citarse muy particularmente los polímeros reticulados de HEMA, HPMA o de poli-(N-acriloil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), así como los copolímeros reticulados de HEMA y de poli-(N-acriloil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) o de HPMA y de poli-(N-acriloil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

La reticulación de los polímeros puede efectuarse de manera clásica de acuerdo con cualquier método conocido por el especialista en la técnica, usando un agente de reticulación, tal como por ejemplo metilen bis acrilamida.

El índice de reticulación del polímero reticulado está comprendido preferiblemente entre el 0,5 y 12% (m/V) y aún más preferiblemente entre el 1 y el 5% (m/V).

El o los polímeros reticulados representan preferiblemente del 1 al 30% (m/V), de la composición inyectable gelificante de acuerdo con la invención y aún más preferiblemente del 8 al 12% (m/V).

De acuerdo con la invención, el tamaño de las partículas de polímero reticulado puede variar entre 1 y 1000 μm , y preferiblemente entre 20 y 100 μm .

De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, la composición inyectable gelificante comprende un polímero lineal y un polímero reticulado de la misma naturaleza, en forma de partículas. Como ejemplo, la composición inyectable gelificante de acuerdo con la invención puede contener al menos un polímero lineal de HEMA o de HPMA o un copolímero lineal a base de HEMA o HPMA y partículas de polímeros reticulados de HEMA, de HPMA o de poli-(N-acriloil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), y/o de copolímeros reticulados de HEMA y de poli-(N-acriloil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) o de HPMA y de poli-(N-acriloil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

Una composición inyectable gelificante particularmente preferida de acuerdo con la invención comprende:

- al menos un copolímero lineal a base de HEMA o de HPMA, y
- al menos partículas de copolímeros reticulados de HEMA o de HPMA y de poli-(N-acriloil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

El o los disolventes biocompatibles miscibles en agua se seleccionan preferentemente entre los disolventes orgánicos débilmente viscosos para permitir su administración a través de agujas o catéteres de diámetro igual o inferior al milímetro.

De acuerdo con la invención, por biocompatibilidad se entiende cualquier disolvente farmacéuticamente compatible (Food and Drug Administration (FDA), Norma ISO 10993-13 (1998)) para inyectarse en humanos o animales.

Entre dichos disolventes, pueden citarse particularmente, N-metil-pirrolidona, dimetiletilamida, dimetileter de dietilenglicol (Diglyme[®]), etil-lactato, etanol, dimetoxietano, DMSO, glicofurol y sus mezclas; prefiriéndose particularmente el etanol y N-metil-pirrolidona.

De acuerdo con una forma particular de realización de la invención y cuando se utiliza DMSO como disolvente, éste prefiere utilizarse en cantidades mínimas o asociado minoritariamente a uno de los otros disolventes citados anteriormente.

Las composiciones inyectables gelificantes de acuerdo con la invención pueden prepararse disolviendo la cantidad deseada de polímero (o polímeros) lineal (o lineales) en el disolvente miscible en agua, al que a continuación se añade la cantidad deseada de polímero (o polímeros) reticulado (o reticulados), preferentemente ya preparado (o preparados) en forma de partículas (micropartículas). Las mezclas se realizan preferentemente con agitación magnética para facilitar particularmente la distribución homogénea del o de los polímeros reticulados en la solución de polímero (o polímeros) lineales.

Durante esta preparación, las soluciones intermedias a base de copolímero lineal que comprenden al menos un copolímero lineal de HPMA y de AN y/o al menos un copolímero de HPMA y de TBA y/o al menos un copolímero de HPMA y de AAMA y al menos un disolvente biocompatible miscible en agua como el descrito por ejemplo anteriormente son nuevos en sí y por este motivo constituyen otro objeto de la invención, entendiéndose que cuando dicha disolución intermedia contenga un copolímero lineal de hidroxipropilmetacrilato y de acrilonitrilo el disolvente o sea entonces DMSO ni dimetilformamida.

Las composiciones inyectables gelificantes de acuerdo con la invención pueden contener además uno o varios adyuvantes seleccionados entre los colorantes (para hacer visible la composición durante su inyección); marcadores

de imágenes tales como los agentes de contraste para las imágenes de rayos X como por ejemplo productos yodados y los polvos metálicos como tántalo y tungsteno o para imágenes de ultrasonidos o IRM, productos radiactivos con fines diagnósticos o terapéuticos; agentes anti-inflamatorios; agentes angiogénicos; agentes anti-mitóticos; inhibidores de la angiogénesis, factores del crecimiento, vitaminas, hormonas, proteínas, vacunas, péptidos, antisépticos, antimicrobianos tales como antibióticos y de manera general cualquier agente con fines terapéuticos, preventivos o para diagnósticos.

En función de su solubilidad con respecto al disolvente biocompatible utilizado, estos adyuvantes pueden incorporarse en la composición inyectable gelificante de acuerdo con la invención en forma de suspensión, solución o incluso incorporarse en el interior de las partículas de polímero reticulado o unirse a los polímeros (lineales y/o reticulados) por ejemplo mediante un enlace químico.

Por supuesto, el especialista en la técnica garantizará en este caso que el o los adyuvantes eventualmente utilizados sean compatibles con las propiedades intrínsecas vinculadas a la composición inyectable gelificante de acuerdo con la invención.

Del mismo modo la presente invención tiene por objeto el uso de al menos una composición inyectable gelificante como se ha descrito anteriormente para rellenar conductos y cavidades. En particular, la composición inyectable gelificante de acuerdo con la invención puede utilizarse particularmente para realizar oclusiones vasculares terapéuticas (embolizaciones), para la reconstrucción tisular, el tratamiento de reflujo gastro-esofágico o la incontinencia urinaria, la implantación percutánea o incluso para la reducción de arrugas.

Además de las disposiciones anteriores, la invención comprende también otras disposiciones que surgirán de la siguiente descripción, que se refiere a un ejemplo de preparación de composiciones inyectables gelificantes que contienen un polímero lineal de p(HEMA) y partículas de polímero reticulado con diferentes índices de reticulación, a un ejemplo que se refiere a un estudio comparativo de composiciones inyectables a base de polímero lineal que contiene o no partículas de polímero reticulado, a un ejemplo de realización de una embolización arterial en ovinos con una composición inyectable de acuerdo con la invención comparada con una composición que no forma parte de la invención, así como a la figura 1 adjunta que representa la viscosidad de las composiciones inyectables a base de HPMA-TBA o de HPMA-AAMA como polímero lineal en función de la concentración de partículas de polímero reticulado.

Debe entenderse sin embargo que estos ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar el objeto de la invención y de ninguna manera constituyen una limitación.

35 Ejemplo 1

Preparación de composiciones gelificantes inyectables que contienen un polímero p(HEMA) cargado con diferentes partículas de polímero reticulado

40 1) Preparación de una solución de p(HEMA) lineal

Se prepara una solución de p(HEMA) (comercializado con la referencia 18894-100 por la sociedad Polysciences Inc. USA) al 12% (m/V) en etanol al 96,2%.

45 2) Síntesis, preparación y estudio del hinchamiento en agua de partículas de copolímeros HEMA-Trisacryl®

Se preparan partículas compuestas de copolímeros acrílicos (HEMA y/o Trisacryl®) en diferentes proporciones y a diferentes índices de reticulación. Para hacer más clara la descripción, en este ejemplo sólo se presenta la síntesis de partículas compuestas por 50% de HEMA y 50% de Trisacryl. La síntesis de partículas que posean otros porcentajes en cada uno de estos monómeros se realiza de acuerdo con el mismo procedimiento variando simplemente las cantidades de los monómeros utilizados. Como ejemplo, para la síntesis de partículas compuestas al 100% de HEMA, basta utilizar una cantidad doble de HEMA sin utilizar Trisacryl® e inversamente para partículas compuestas al 100% de Trisacryl®.

55 *Síntesis y preparación de partículas*

• *Reactivos utilizados*

- 60 - HEMA: monómero de 2-hidroxietil metacrilato al 97% comercializado por la sociedad Aldrich, con la referencia 12.863-5; lote 05808 KI;
- Trisacryl®: monómero de Trisacryl® en polvo comercializado por la sociedad Biosepra, Francia, con la referencia 5014;
- 65 - MBA: metilen bis acrilamida (agente reticulante) comercializado por la sociedad Biosepra con la referencia 7857;

ES 2 333 122 T3

- Agente cebador: Amonio peroxodisulfato comercializado por la sociedad Prolabo con la referencia 21300-293;
- TMEDA: tetrametiletilendiamina comercializado por la sociedad Acros Organics.

• Síntesis

La síntesis se efectúa por polimerización radical en solución.

Para realizar las partículas compuestas al 50% de HEMA y 50% de Trisacryl[®], se vierten en un primer vaso de precipitado 33 ml de agua destilada, 5 g de monómero de Trisacryl[®], 5 ml de monómero HEMA y 100 mg de MBA (es decir 1% de agente reticulante m/m). La mezcla obtenida se calienta a una temperatura de aproximadamente 50°C y se agita para facilitar la disolución de los diferentes reactivos. La temperatura y la agitación se mantienen durante toda la síntesis.

Un borboteo de argón permite eliminar las moléculas de O₂ que podrían obstaculizar la reacción captando radicales libres.

En un segundo vaso de precipitado, se disuelven 250ml de agente cebador en 1ml de agua desionizada. La solución se agita magnéticamente y después se vierte en la mezcla contenida en el primer vaso. Si la reacción no comienza después de algunos minutos, se añaden alguna gotas de TMEDA que también favorece el cebado de la síntesis.

Después de algunos minutos, la solución toma cuerpo y entonces se detiene la agitación y el calentamiento. El polímero reticulado obtenido, constituido al 50% de HEMA y al 50% de Trisacryl[®], se corta en pequeños fragmentos y después se sumergen en un vaso grande con agua desionizada. De este modo se procede a realizar dos lavados sucesivos.

• Preparación de partículas

Después de lavar y eliminar el agua, el polímero se deposita en un cristizador y se pone a secar en una estufa y además en una estufa al vacío.

Después del secado, el polímero se reduce a polvo en un mortero automático durante varias horas. A continuación se tamiza en un tamiz de 40 μm. Las partículas de polímero reticulado se almacenan entonces en matraces de vidrio, dispuestos en un desecador que contiene un producto desecante.

• Estudio del hinchamiento de las partículas de polímeros reticulados en etanol

Para cada uno de los polímeros reticulados preparados, las medidas del hinchamiento de las partículas se realizaron en probetas graduadas utilizando 1 ml de partículas secas.

Después de suspender las partículas en 50 ml de etanol, las partículas se dejan sedimentar. Cuando la sedimentación es estable, se mide el volumen de las partículas. Entonces se sustituye el etanol por 50 ml de agua. La homogeneización se efectúa por medio de un Vortex[®] y mezclando usando una pipeta Pasteur. Estas operaciones se repiten varias veces (al menos tres veces) para eliminar todo el etanol. Cuando las partículas han sedimentado, el volumen de las partículas se mide de nuevo.

La variación del volumen total (τ) (en porcentaje) se define mediante la siguiente fórmula:

$$\tau = [(Volumen\ de\ partículas\ en\ agua(V_{agua}) - Volumen\ de\ partículas\ secas(V_{seco}))/V_{seco}] \times 100$$

La variación de volumen (en porcentaje) de las partículas secas en etanol ($\tau V1$) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\tau V1 = (V_{etanol} - V_{seco})/V_{seco} \times 100$$

La variación de volumen (en porcentaje) de las partículas durante el paso de etanol a agua ($\tau V2$) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\tau V2 = (V_{agua} - V_{etanol})/V_{etanol} \times 100$$

en la que V_{etanol} es el volumen de partículas en el etanol.

ES 2 333 122 T3

Las variaciones de volumen (en porcentaje) observadas para las diferentes partículas preparadas se indican en la siguiente Tabla I:

TABLA I

Composición de las partículas (%)			τ_{v1}	τ_{v2}	τ
HEMA	Trisacryl®	MBA			
100	0	10	190	-17	140
50	50	10	100	60	220
0	100	10	20	300	380
100	0	4	200	-20	140
50	50	4	130	91	340
0	100	4	30	330	460
50	50	2	100	110	320
100	0	1	240	9	210
50	50	1	130	126	420
0	100	1	20	550	680

El conjunto de estos resultados demuestra que las partículas de polímero reticulado obtenidas a partir de una solución que contiene 100% de HEMA y 1% de agente de reticulación se hinchan mucho (240%) en etanol. Las partículas de polímero reticulado obtenidas a partir de una solución que contiene 50% de HEMA y 50% de Trisacryl® así como las partículas constituidas por 100% de Trisacryl® y que presentan un índice de reticulación del 1% se hinchan mucho en agua (420 y 680% respectivamente).

3) *Preparación de composiciones inyectables a base de p(HEMA) y de partículas de polímero reticulado (Composiciones de acuerdo con la invención)*

a) *Estudio de la viscosidad de composiciones de p(HEMA) lineal en etanol cargadas en partículas de p(HEMA) reticulado y comparación con una solución que no contiene partículas*

Se preparan composiciones de p(HEMA) lineal al 12% (m/V) en etanol a 96,2° de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente en 1) conteniendo o no el 10% (m/V) de partículas constituidas únicamente de p(HEMA) reticulado al 1, 4 ó 10% (m/V) de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente en 2).

La viscosidad de las composiciones se midió usando un reómetro RhéoStress® RS 100, Hanke, de tensión controlada y comercializado por la sociedad RHEO, Champlan, Francia. Se usó una geometría plana/plana. El protocolo consistió en un aumento de tensión de cizallamiento de 0 a 500 Pa durante dos minutos a 20°C.

La viscosidad de estas composiciones se comparó con la de la solución preparada anteriormente en 1) de p(HEMA) de 12 (m/V) en etanol y que no contiene partículas de polímero reticulado.

ES 2 333 122 T3

Los resultados obtenidos se indican en la siguiente tabla II:

TABLA II

Composiciones inyectables	Viscosidad en centipoises (cP)
p(HEMA) (12%) *	100
p(HEMA) (12%) + 10 % de partículas p(HEMA) reticulado al 1 %	2500
p(HEMA) (12%) + 10 % de partículas p(HEMA) reticulado al 4 %	1000
p(HEMA) (12%) + 10 % de partículas p(HEMA) reticulado al 10 %	500
*: solución comparativa que no forma parte de la invención	

Estos resultados demuestran que la viscosidad de las composiciones inyectables de acuerdo con la invención es mucho más elevada que la de la solución que no contiene partículas y que la viscosidad de las composiciones de acuerdo con la invención es más elevada cuanto más débil es el índice de reticulación del polímero que forma las partículas.

b) *Inyección en agua de composiciones de p(HEMA) en etanol cargadas en partículas de Trisacryl reticulado o en partículas de p(HEMA) reticulado y comparación con una solución de p(HEMA) en etanol que no contiene partículas de polímero reticulado*

Se preparan diferentes composiciones de p(HEMA) lineal al 12% (m/V) en etanol a 96,2° de acuerdo con el protocolo descrito en 1) que contienen el 10% (m/V) de partículas constituidas únicamente por Trisacryl® reticulado al 10% (m/V) o el 10% (m/V) de partículas únicamente constituidas por p(HEMA) reticulado al 10% (m/V) de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente en 2).

Para hacer esto, las partículas de Trisacryl® se pesan directamente en un tubo de cristal donde se vierten usando un embudo. La adición de la solución de p(HEMA) lineal en etanol se realiza con una pipeta automática. Las partículas previamente se distribuyen en los lados de los tubos para facilitar la homogeneización de la suspensión en el Vortex®. Se introduce una barra magnética en la suspensión. Después se deja homogeneizar la composición mediante agitación magnética durante 12 horas.

A modo comparativo se estudia también el comportamiento durante la inyección en agua de la solución de p(HEMA) lineal al 12% (m/V) en el etanol tal como se ha preparado anteriormente en 1).

4) *Inyección en agua*

La inyección en agua se realiza en las siguientes condiciones: en un vaso de precipitado lleno de agua desionizada se inyecta 1 ml de cada una de las composiciones preparadas de esta manera usando una jeringuilla con una aguja de 0,6 mm de diámetro. Un movimiento rotacional de la jeringuilla en el vaso permite crear un ligero cizallamiento.

Se obtienen los siguientes resultados:

- Composición de p(HEMA) lineal al 12% (m/V) en etanol que contiene 10% (m/V) de partículas de p(HEMA) reticulado al 10% (m/V): las partículas y el polímero tienen afinidad entre sí, lo que produce un fuerte aumento de la viscosidad, pero la solidez del precipitado del polímero aún no es suficiente para formar una matriz de polímero que atrape las partículas de p(HEMA) de manera bastante sólida para atrapar las partículas de p(HEMA) y resistir a un cizallamiento considerable. Por tanto esta composición de acuerdo con la invención se destina más particularmente para usar en el relleno de conductos o cavidades que no están sometidos a un flujo demasiado considerable.

Como comparación:

- La inyección de la solución de p(HEMA) en etanol sin partículas de polímero reticulado conduce a la aparición de un precipitado floculante débilmente cohesivo. Este experimento demuestra que el p(HEMA) lineal no puede utilizarse solo en solución en un disolvente miscible en agua con el fin de formar un precipitado cohesivo.
- Composición de p(HEMA) lineal al 12% (m/V) en etanol que contiene 10% (m/V) de partículas de Trisacryl® reticulado al 10% (m/V): durante la inyección en agua, las partículas de p(HEMA) reticulado y del polímero p(HEMA) lineal se separan, formando el polímero lineal filamentos poco cohesivos. Como las partículas y el polímero no tienen ninguna afinidad entre sí no forman el gel cohesivo.

ES 2 333 122 T3

Ejemplo 2

Preparación de composiciones inyectables que contienen diferentes copolímeros a base de hidroxipropilmetacrilato (HPMA) y partículas de copolímeros de TRISACRYL[®]/m(HEMA) (50/50)

5

A) Preparación y estudio de soluciones comparativas que comprenden copolímeros a base de HPMA sin partículas de polímero reticulado (soluciones que no forman parte de la invención)

1) Preparación de soluciones a base de HPMA

10

a) Síntesis de copolímeros

• Reactivos utilizados

15

- HPMA: 2-hidroxipropil metacrilato comercializado por la sociedad Polysciences Inc. con la referencia 00730,

20

- AIBN: 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) al 98% comercializado por la sociedad Acros Organics con la referencia 201-132-3,

- AN: acrilonitrilo comercializado por la sociedad Aldrich con la referencia 11.021-3,

- TBA: N-terc-butilacrilamida al 97%, comercializado por la sociedad Aldrich, con la referencia 41.177-9,

25

- AAMA: acetoacetoxietilmetacrilato comercializado por la sociedad Acros Organics con la referencia 247950250,

- Etanol absoluto

30

- Etanol al 96,2%

• Síntesis

En la siguiente tabla III se indican los diferentes reactivos utilizados en la síntesis y sus proporciones.

35

TABLA III

40

Copolímero	Monómero (ml)	Co-Monómero (ml)	AIBN (mg)	Etanol (ml)
HPMA-AN	HPMA: 10	AN: 3	50	30
HPMA-TBA	HPMA: 10	TBA: 2	50	30
HPMA-AAMA	HPMA: 5	AAMA: 1,5	25	15

50

En un matraz de dos bocas de 1 litro, se vierten 10 ml de monómero 1 de HPMA. A continuación se añaden 50 mg de AIBN (agente cebador de la copolimerización) y 30 ml de etanol absoluto y eventualmente la cantidad indicada anteriormente de co-monómero 2 (AN, TBA o AAMA).

55

Se coloca una columna refrigerante sobre el matraz, un baño-María permite ajustar la temperatura de la mezcla de reacción. Un agitador ovoide permite homogeneizar la solución. Se efectúa un borboteo con argón durante 10 minutos para eliminar las moléculas de O que podrían capturar los radicales libres y obstaculizar la reacción de polimerización. Cuando el borboteo finaliza, el baño-María se lleva a una temperatura comprendida entre 60 y 70°C. Se mantiene la agitación durante 10 horas, y después se añaden a continuación 20 ml de etanol para disminuir la viscosidad de la mezcla. A continuación se realizan dos precipitaciones sucesivas.

60

Primera precipitación: en un vaso de precipitado de 5 litros, que contiene 4 litros de agua desionizada, se vierte la mezcla de reacción. Al contacto con el agua, la mezcla de reacción precipita y forma un velo de polímero. Este velo se enrolla alrededor de un agitador de vidrio en forma de ancla y se extrae del vaso. El polímero a continuación se redisuelve en 500 ml de etanol absoluto a una temperatura de 70°C para lavar las impurezas que podían quedar (monómeros, agente cebador). A continuación se enfría la solución de polímero.

65

ES 2 333 122 T3

Segunda precipitación: a continuación se precipita la solución una segunda vez como se ha descrito anteriormente.

El polímero precipitado recuperado se seca en una estufa a una temperatura de aproximadamente 50°C durante varias horas, después en una estufa al vacío durante aproximadamente 12 horas. Cuando el polímero está bien seco, se fragmenta manualmente en trozos pequeños y se envasan en frascos de plástico herméticos.

2) Medidas de la viscosidad de diferentes soluciones de polímeros

Las soluciones de polímero se preparan disolviendo cada uno de los polímeros preparados anteriormente (HPMA-AN, HPMA-TBA y HPMA-AAMA) en un disolvente proporcionado (etanol absoluto, N-metil-pirrolidona (NMP) o etil lactato). Las concentraciones se establecen como masa de polímero por volumen de disolvente (por ejemplo: 20% = 20 g de polímero para 100 ml de disolvente).

La viscosidad de las diferentes disoluciones de polímero a diferentes concentraciones en los tres disolventes se midió en un reómetro CSL²100 comercializado por la sociedad TA Instruments, USA, usando una geometría cónica/plana. Cada una de las soluciones ensayadas se sometió a un aumento de tensión escalonado de 0,5 a 5 Pa, seguido de una disminución de tensión de 5 a 0,5 Pa. Las medidas se realizaron a una temperatura de 20°C.

Las viscosidades obtenidas para cada una de las disoluciones de polímero ensayadas se indican a continuación en la siguiente Tabla IV:

TABLA IV

Disolvente	Concentración de polímero (%)	Viscosidades medidas (en cP)		
		HPMA-AN	HPMA-TBA	HPMA-AAMA
Etanol	5	5	8	8
Etanol	10	22	30	27
Etanol	15	72	75	84
Etanol	20	202	164	260
NMP	5	14	18	17
NMP	10	47	62	59
NMP	15	109	146	161
NMP	20	222	334	371
Etil-lactato	5	16	19	25
Etil-lactato	10	49	65	83
Etil-lactato	15	140	180	251
Etil-lactato	20	350	428	767

Estos resultados demuestran que en términos de viscosidad, el etanol absoluto es el peor disolvente para los tres polímeros estudiados ya que induce las viscosidades más débiles. Sin embargo, el etanol absoluto presenta, entre los tres disolventes utilizados en este ejemplo, la mayor difusividad en agua, ventaja decisiva para la separación de fases de una solución de embolización.

Los parámetros de solubilidad de los disolventes estudiados, tales como los proporcionados por ejemplo en el trabajo "Polymer Science Dictionary", Essex (Inglaterra), Elsevier Science Publishers, 1989 son de 26 (MPa)^{1/2} para el etanol, 20 (MPa)^{1/2} para el etil lactato y 23 (MPa)^{1/2} para el NMP. Como el agua tiene un parámetro de 47 (MPa)^{1/2}, el etanol es el que tiene mayor difusividad en agua.

3) *Inyección en agua*

La inyección en agua de las disoluciones de estos tres copolímeros lineales (HPMA-AN, HPMA-TBA y HPMA-AAMA) al 20% (m/V) en etanol conduce a precipitados más cohesivos que los de la solución de p(HEMA) que no contiene partículas de polímero reticulado preparado y ensayado anteriormente en el ejemplo 1, pero de menor volumen comparados con el volumen inyectado, debido a la retracción considerable de disolvente que se produce cuando se ponen en contacto con el agua.

Por consiguiente, estos resultados demuestran que estos tres copolímeros lineales no pueden utilizarse solos disueltos en un disolvente miscible en agua con el fin de formar un precipitado cohesivo.

B) Preparación y estudios de composiciones que comprenden copolímeros a base de HPMA y partículas de Trisacryl®-HEMA (composiciones inyectables de acuerdo con la invención)

1) *Preparación de composiciones inyectables*

Se preparan diferentes composiciones inyectables de acuerdo con la invención que contienen el 10% (m/V) de un copolímero de HPMA-TBA o de HPMA-AAMA, tal como se ha preparado anteriormente en A) 1) y que contienen:

- 0,1; 1 ó 2% (m/V), de partículas de copolímero estadístico al 50% Trisacryl®-50% HEMA, reticulados al 2% (m/V), tales como las preparadas anteriormente en el ejemplo 1, párrafo 2) para composiciones a base de copolímero HPMA-AAMA y
- 5, 10 o 15% de partículas de copolímero estadístico al 50% Trisacryl® - 50% HEMA, reticulados al 2% (m/V), tales como las preparadas anteriormente en el ejemplo 1, párrafo 2) para las composiciones a base de copolímero HPMA-TBA.

Se preparan también dos soluciones comparativas sin partículas de copolímero reticulado pero que contienen respectivamente el 10% (m/V) de un copolímero de HPMA-TBA o el 10% (m/V) de HPMA-AAMA.

La viscosidad de las composiciones y soluciones comparativas preparadas de esta manera se midió de acuerdo con el método descrito anteriormente en este ejemplo, párrafo 2), pero con un reómetro CSL 100 de geometría plana/plana comercializado por la sociedad TA Instruments, USA.

En la figura 1 adjunta se representan las viscosidades obtenidas en función de la cantidad de partículas contenidas en cada una de las composiciones en la que se expresa la viscosidad (en mPa.s) en función de la concentración de partículas (m/V), los cuadros negros representan la viscosidad de composiciones a base de copolímero HPMA-TBA y los rombos negros representan la viscosidad de las composiciones a base de copolímero HPMA-AAMA.

Estos resultados demuestran que la viscosidad de las composiciones a base de copolímero HPMA-AAMA aumenta mucho más rápido en función de la concentración de partículas que la de las composiciones a base de copolímero HPMA-TBA. Estos resultados indican por tanto que las interacciones entre el copolímero HPMA-AAMA y las partículas son más fuertes que las interacciones entre el copolímero HPMA-TBA y las partículas.

2) *Inyección en agua de composiciones y soluciones de copolímeros a base de HPMA y que contienen o no partículas de Trisacryl®-HEMA*

Se preparan composiciones inyectables que contienen o no (soluciones comparativas) partículas de copolímero estadístico al 50% Trisacryl®- 50% HEMA, reticulados al 2% (m/V) tales como las preparadas anteriormente en el ejemplo 1, párrafo 2). En la siguiente Tabla V se detalla la composición y la viscosidad de las diferentes composiciones y soluciones comparativas inyectables preparadas:

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 333 122 T3

TABLA V

Composiciones y soluciones inyectables	Naturaleza del copolímero	Cantidad de copolímero (% m/V)	Naturaleza del disolvente	Cantidad de partículas (% m/V)	Viscosidad (mPa.s)
1 *	HPMA-AN	20	Etanol	-	200
2 *	HPMA-AAMA	20	Etanol	-	Nd
3 *	HPMA-AAMA	20	Etanol	-	Nd
4 *	HPMA-AAMA	20	Etanol	-	Nd
5 *	HPMA-AAMA	20	Etanol	-	Nd
6	HPMA-AAMA	10	Etanol	2	700
7	HPMA-AAMA	10	Etanol	1	700
8	HPMA-AAMA	10	NMP	1	Nd
9	HPMA-AAMA	10	NMP	3	Nd
10 *	HPMA-TBA	20	Etanol	-	160
11	HPMA-TBA	20	Etanol	10	Nd

*: Soluciones comparativas que no forman parte de la invención

La inyección en agua de estas diferentes composiciones y soluciones comparativas se realizó en un banco dinámico para simular una embolización. El banco dinámico está formado por un tanque lleno de agua y situado en alto con respecto al lugar de flujo a presión constante de agua en una tubería de 2 mm de diámetro. La inyección de cada una de las composiciones o soluciones a ensayar 1 a 11 se realiza con una jeringuilla de 50 ml en la tubería a través de una aguja de 0,3 mm de diámetro interior y 4,1 mm de diámetro exterior que atraviesa la pared de la tubería y cuyo extremo se sitúa en el centro de la tubería. Las dimensiones del banco (longitud de la aguja, distancia entre el extremo de la aguja y la llegada del agua, etc...) se seleccionan para obtener un flujo laminar en la tubería. La velocidad media del agua en la tubería es de 60 ± 5 cm/segundo. Un vaso de precipitado y una balanza permiten medir el caudal en la tubería. El caudal se regula disminuyendo el orificio de entrada de agua en la tubería por encima de la aguja de inyección, usando una o dos pinzas de Mohr. Una cámara de vídeo conectada a un ordenador portátil permite filmar las inyecciones para comparar y evaluar los diferentes geles formados durante la inyección de las composiciones y soluciones en agua. Una escala graduada en centímetros, situada en frente de la tubería y donde el cero se alinea en el extremo de la aguja de la inyección situada en el centro de la tubería, permite medir la longitud del émbolo formado después de la inyección.

Los resultados obtenidos para cada una de las composiciones o soluciones comparativas inyectables 1 a 11 se formularon en forma de puntuación compuesta que permite caracterizar el poder de embolización de cada una de las composiciones y compararlas entre ellas. Esta puntuación se compone de tres elementos siguientes:

- la cohesión de la composición inyectada durante su solidificación al contacto con el agua: se aprecia o en función de la fragmentación o no de la composición inyectada, o por su capacidad de resistencia al flujo;
- el índice de oclusión con respecto al diámetro del tubo: corresponde al porcentaje del orificio del tubo que ocluye la composición o solución inyectada;
- la longitud del émbolo: cuantifica la rapidez de oclusión del orificio del banco, cuanto menor es la oclusión que permite el émbolo, más eficaz es la composición de embolización.

ES 2 333 122 T3

En lo que respecta al criterio de cohesión de la composición o solución inyectada, la puntuación se efectúa de la siguiente manera:

- 5 - el gel se fragmenta desde la salida de la aguja: +
- el gel se estira en el flujo, después se fragmenta: + +
- el gel se estira en el flujo sin fragmentarse: + + +
- 10 - el gel casi es inmóvil, avanza poco en el flujo: + + + +

En lo que respecta al índice de oclusión, la puntuación se efectúa de la siguiente manera:

- 15 - oclusión inferior al 33%: +
- oclusión comprendida entre el 33% y el 66%: + +
- 20 - oclusión comprendida entre el 66% y el 99%: + + +
- oclusión completa: + + + +
- oclusión completa con reflujo hacia la aguja: + + + + +

En lo que respecta a la longitud del émbolo, y en caso de oclusión, la puntuación se efectúa de la siguiente manera:

- 25 - longitud del émbolo superior a 3 cm: +
- 30 - longitud de émbolo comprendida entre 3 y 2 cm: + +
- longitud del émbolo inferior a 1 cm: + + +

35 La cantidad total de cruces obtenidas para cada uno de los criterios estudiado conduce a una nota global que es la puntuación del compuesto cuyo máximo posible es 12.

Los resultados obtenidos para cada una de las composiciones o soluciones comparativas inyectables 1 a 11 se indican a continuación en la siguiente tabla VI:

TABLA VI

Composiciones o Soluciones Inyectables	Cohesión	Índice de oclusión	Longitud del émbolo	Puntuación del compuesto
1*	+	+	No formado	2
2*	+ + + +	+ + + +	+	9
3*	+	+	No formado	2
4*	+ + + +	+ +	No formado	6
5*	+ +	+ +	No formado	4
6	+ +	+	No formado	3
7	+ +	+ +	No formado	4
8	+ +	+	No formado	3
9	+ +	+	No formado	3
10*	+ + + +	+ + + +	+	9
11	+ + + +	+ + + + +	+ +	11
*: Soluciones comparativas que no forman parte de la invención				

ES 2 333 122 T3

Estos resultados demuestran que la solución comparativa inyectable nº 10 a base de copolímero HPMA-TBA sin partículas de polímero reticulado conduce a mejores resultados en términos de embolización que las soluciones inyectables a base de copolímeros HPMA-AN o HPMA-AAMA.

5 Además, la adición de partículas de polímeros estadísticos 50% Trisacryl®-50% HEMA al 2% de reticulación (m/V) en esta solución a base de copolímero NPMA-TBA al 20% en etanol (composición nº 11) mejora el poder de embolización en la composición 10 que no contiene dichas partículas.

3) Estudio del hinchamiento en agua de una composición inyectable de acuerdo con la invención

10 En una jeringa de 1 ml se extrae una composición inyectable de HPMA-TBA al 10% (m/V) en etanol que contiene el 15% (m/V) de partículas de Trisacryl®/HEMA (50/50) reticulado al 2% (m/V).

15 Esta composición se inyecta en un vaso de precipitado lleno de agua con agitación magnética para formar un émbolo estable y suficientemente compacto para manipularse. Cuando el émbolo se forma, se deja reposar en el vaso de precipitado con agitación magnética débil. Después de quince horas, el aspecto blanco y consistente del émbolo hace suponer que los intercambios del disolvente en la muestra han concluido. Se extrae entonces el émbolo y se coloca en una probeta graduada que contiene un volumen determinado de agua. La diferencia del volumen observado después de introducir el émbolo en la probeta corresponde al volumen del émbolo.

20 En este ejemplo, el volumen del émbolo es de 1,6 ml.

25 Este resultado demuestra que después de la inyección en agua y la solidificación de la matriz de polímero lineal, las partículas se hinchan y producen un hinchamiento del gel superior al 60%.

Ejemplo 3

30 *Realización de embolizaciones arteriales en ovinos con una composición inyectable de acuerdo con la invención y comparación con una solución que no contiene partículas de polímero reticulado*

35 El objeto de este ejemplo es comparar los efectos obtenidos en términos de embolización arterial en ovinos con composiciones inyectables de acuerdo con la invención es decir que comprenden partículas de polímero reticulado y soluciones inyectables que no son de acuerdo con la invención, es decir que no comprenden partículas de polímero reticulado.

40 Para realizar esto se utilizó la solución inyectable nº 10 y la composición inyectable nº 11 como se han descrito anteriormente en el tabla V del ejemplo 2.

45 Antes de utilizarlas, la solución y la composición se esterilizaron a una temperatura de 70°C.

50 A continuación cada una de ellas se volvió radio opaca añadiendo y mezclando un polvo micronizado de tántalo a una dosis de 0,5 g por ml de composición.

55 La inyección de estas preparaciones se realizó en ovinos, con anestesia general: detrás de la entrada femoral con un introductor 5F, varias arterias intercostales se cateterizaron de manera selectiva. Dentro de cada una de ellas, se efectuó una inyección de 0,5 ml de composición gelificante con fluoroscopia. La distribución del gel continuó con fluoroscopia durante varios minutos, después se controló a intervalos regulares durante una hora.

60 La solución no de acuerdo con la invención, es decir que no contiene partículas de polímero reticulado, avanza varios centímetros dentro del árbol vascular, impulsada por el flujo arterial, durante los primeros minutos después de la inyección. La oclusión final obtenida es incompleta, distal e inestable.

65 Al contrario, la composición de acuerdo con la invención, es decir que contiene partículas de polímero reticulado en suspensión, avanza poco bajo el flujo y permanece localizada en forma de gel en el extremo del catéter. La oclusión obtenida es completa, proximal y estable. El control radiográfico efectuado una hora después de la inyección demuestra que la solución que no contiene las partículas de polímero reticulado conduce a la formación de fragmentos de gel sobre todo el recorrido de la arteria mientras que la inyección de la composición de acuerdo con la invención conduce a la formación de un émbolo proximal que permanece estable y posicionado.

REIVINDICACIONES

1. Composición inyectable gelificante a base de polímeros para la implantación intra-tisular y/o intra-vascular, **caracterizada** por que comprende:

- al menos un polímero lineal insoluble en agua y soluble en al menos un disolvente miscible en agua,
- al menos un polímero reticulado hidrófilo e insoluble en agua,
- al menos un disolvente biocompatible miscible en agua; y por que se presenta en forma de una suspensión de partículas de dicho polímero reticulado hidrófilo en una solución de dicho polímero lineal.

2. Composición inyectable gelificante de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por que el o los polímeros lineales se seleccionan entre los poli(acrilatos de alquilo), poli(metacrilatos de alquilo), poli(cianoacrilatos de alquilo), poli(acetato de vinilo), poli(butirato de vinilo), poli(vinil formal), poli(vinil acetal), poli(vinil butiral), poli(oxipropileno), poli(oxitetrametileno), ésteres de celulosa insolubles en agua, ésteres de quitosán u otros polisacáridos insolubles en agua, poliláctidos, poliglicólidos, policaprolactona, ésteres de poli(ácido málico), ésteres de poli(ácido maleico), ésteres de poli(ácido fumárico), y copolímeros o derivados lineales insolubles en agua que contienen estos compuestos.

3. Composición inyectable gelificante de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada** por que el o los polímeros lineales se seleccionan entre el polihidroxietilmetacrilato, poli(metacrilato de metilo), polihidroxipropilmetacrilato, copolímeros de hidroxietilmetacrilato o de hidroxipropilmetacrilato y de acrilonitrilo, copolímeros de hidroxietilmetacrilato o de hidroxipropilmetacrilato y de N-terc-butilacrilamida, copolímeros de hidroxietilmetacrilato o de hidroxipropilmetacrilato y de acetoacetoxietilmetacrilato, poli-(N-acriloil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), poli-(n-2-hidroxipropil metacrilamida), y sus derivados.

4. Composición inyectable gelificante de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada** por que el o los polímeros lineales se seleccionan entre los copolímeros de hidroxipropilmetacrilato y acrilonitrilo, copolímeros de hidroxipropilmetacrilato y N-terc-butilacrilamida y los copolímeros de hidroxipropilmetacrilato y acetoacetoxietilmetacrilato.

5. Composición inyectable gelificante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por que el o los polímeros lineales representan del 3 al 25% (m/V).

6. Composición inyectable gelificante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por que el o los polímeros reticulados hidrófilos se seleccionan entre los polímeros obtenidos por reticulación de polímeros lineales insolubles en agua como se definen en la reivindicación 2.

7. Composición inyectable gelificante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** por que el o los polímeros reticulados hidrófilos se seleccionan entre los polímeros obtenidos por reticulación de polímeros lineales solubles en agua.

8. Composición inyectable gelificante de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada** por que los polímeros lineales solubles en agua se seleccionan entre los alginatos; derivados de almidón; éteres de celulosa; acetatos de celulosa con un grado de sustitución comprendido entre 0,6 y 0,8; sulfatos de celulosa, polisacáridos hidrosolubles; sales de quitosanos; polímeros acrílicos y metacrílicos; poliacrilamidas y polimetacrilamidas sustituidas o no; derivados hidrolizados de poli(vinilacetatos); polímeros derivados de poli(oxietileno), poli(etilenimina); sales solubles de poli(vinilpiridina), poli(vinilpirrolidona); poliuretanos; sus sales y sus copolímeros.

9. Composición inyectable gelificante de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** por que el o los polímeros reticulados se seleccionan entre los polímeros reticulados de hidroxietilmetacrilato, hidroxipropilmetacrilato o poli-(N-acriloil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) así como entre los copolímeros reticulados de hidroxietilmetacrilato y poli-(N-acriloil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) o hidroxipropilmetacrilato y poli-(N-acriloil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

10. Composición inyectable gelificante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por que el índice de reticulación del polímero reticulado está comprendido entre 0,5 y el 12% (m/V).

11. Composición inyectable gelificante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por que el o los polímeros reticulados representan del 1 al 30% (m/V).

12. Composición inyectable gelificante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por que el tamaño de las partículas de polímero (o polímeros) reticulado (o reticulados) está comprendido entre 1 y 1000 μm .

ES 2 333 122 T3

13. Composición inyectable gelificante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por que comprende al menos un polímero lineal de hidroxietilmetacrilato o hidroxipropilmetacrilato o un copolímero lineal a base de hidroxietilmetacrilato o hidroxipropilmetacrilato y partículas de polímero reticulados de hidroxietilmetacrilato, hidroxipropilmetacrilato o poli-(N-acrilóil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), y/o copolímeros reticulados de hidroxietilmetacrilato y poli-(N-acrilóil-2-amino-2 hidroximetil-1,3-propanodiol) o hidroxipropilmetacrilato y poli-(N-acrilóil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

14. Composición inyectable gelificante de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada** por que comprende:

- al menos un copolímero lineal a base de hidroximetilmetacrilato o hidroxipropilmetacrilato, y
- al menos partículas de copolímeros reticulados de hidroxietilmetacrilato o hidroxipropilmetacrilato y poli-(N-acrilóil-2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

15. Composición inyectable gelificante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por que el o los disolventes biocompatibles miscibles en agua se seleccionan entre la N-metil-pirrolidona, dimetiletilamida, dimetiléter de dietilenglicol, etil-lactato, etanol, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, glicofurol y sus mezclas.

16. Composición inyectable gelificante de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizada** por que dichos disolventes se seleccionan entre etanol y N-metil-pirrolidona.

17. Composición inyectable gelificante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por que incluye además uno o varios adyuvantes seleccionados entre colorantes, marcadores de imágenes, agentes anti-inflamatorios, agentes angiogénicos, agentes anti-mitóticos, inhibidores de la angiogénesis, factores del crecimiento, vitaminas, hormonas, proteínas, vacunas, péptidos, antisépticos y antimicrobianos.

18. Composición inyectable gelificante como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para usar en el relleno de conductos y cavidades.

19. Composición inyectable gelificante como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para usar en la realización de oclusiones vasculares terapéuticas, en la reconstrucción tisular, en el tratamiento del reflujo gastroesofágico o de la incontinencia urinaria, en la implantación percutánea o en la reducción de arrugas.

20. Solución intermedia a base de copolímero lineal **caracterizada** por que comprende:

- al menos un copolímero lineal de hidroxipropilmetacrilato y acrilonitrilo, y/o al menos un copolímero de hidroxipropilmetacrilato y N-terc-butilacrilamida y/o al menos un copolímero de hidroxipropilmetacrilato y acetoacetoxietilmetacrilato, y
- al menos un disolvente biocompatible miscible en agua; entendiéndose que cuando dicha solución intermedia contiene un copolímero lineal de hidroxipropilmetacrilato y acrilonitrilo el disolvente no es dimetilsulfóxido ni dimetilformamida.

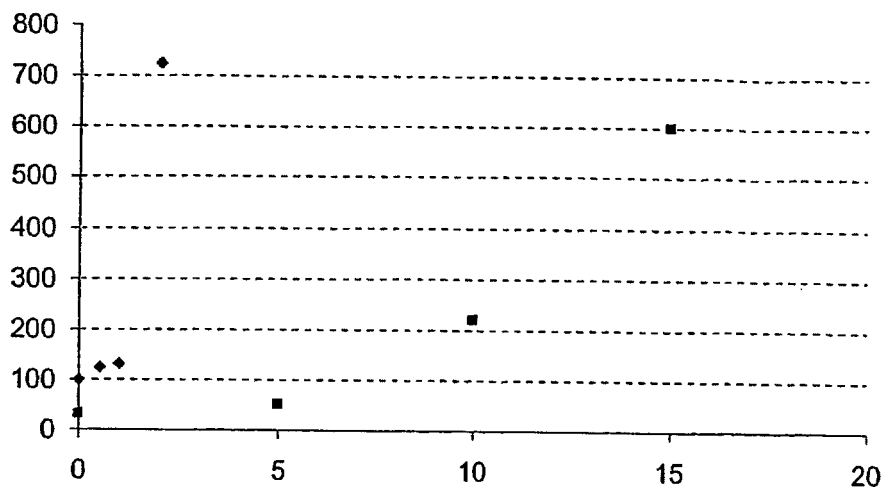


FIGURA 1