

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 851**

51 Int. Cl.:

A61K 8/72	(2006.01)
A61L 27/26	(2006.01)
A61L 27/46	(2006.01)
A61L 27/58	(2006.01)
A61L 24/00	(2006.01)
A61L 24/04	(2006.01)
C09D 153/00	(2006.01)
C09J 153/00	(2006.01)
C08L 53/00	(2006.01)
C08L 71/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2007 PCT/US2007/012122**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2007 WO07139760**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2007 E 07795146 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 2026756**

54 Título: **Composiciones poliméricas reabsorbibles para su uso en medicina, odontología y cirugía**

30 Prioridad:

22.05.2006 US 802115 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2021

73 Titular/es:

**SYNCERA, INC. (100.0%)
3643 Lenawee Avenue
Los Angeles CA 90016, US**

72 Inventor/es:

**FISHER, TIMOTHY, C.;
ARMSTRONG, JONATHON, K.;
CAMBRIDGE, JOHN y
WELLISZ, TADEUSZ**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 813 851 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 poliméricas reabsorbibles para su uso en medicina, odontología y cirugía

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso en medicina, odontología y cirugía de materiales de poli(alquileno) modificados que son reabsorbibles después de la implantación en el cuerpo y a composiciones formuladas con tales materiales de poli(alquileno) modificados.

10

Antecedentes de la invención

Los materiales reabsorbibles, no tóxicos y biocompatibles que son fluidos o maleables y tienen propiedades similares a la grasa o similares a la cera son altamente deseables en una amplia gama de aplicaciones médicas y quirúrgicas. Tales aplicaciones incluyen el uso como lubricante para facilitar la inserción o posición de dispositivos, tales como catéteres u otros dispositivos implantables, el uso como masilla adhesiva para mantener los dispositivos y materiales en posición durante un procedimiento, el uso como una barrera para evitar el movimiento de fluidos al exterior o al interior de los tejidos o para evitar que las superficies de los tejidos adyacentes se peguen entre sí y el uso como vehículo o matriz adhesiva y cohesiva para partículas bioactivas o inertes y fármacos que se pueden aplicar directamente al hueso u otros tejidos durante la cirugía para promover la curación.

15

20

Los materiales reabsorbibles usados en medicina, odontología y cirugía a menudo se basan en hidrogeles, que consisten en una red de polímeros hidrófilos en un medio acuoso. Los hidrogeles son, generalmente, adecuados para su uso en contacto con tejidos corporales, ya que tienen buena biocompatibilidad, baja toxicidad y solubilidad o reabsorbibilidad, pero las propiedades físicas y mecánicas de los hidrogeles son diferentes a aquellas de los materiales basados en hidrocarburos y, generalmente, no son ideales en las aplicaciones que requieren cualquier manipulación durante su uso. Los hidrogeles reticulados químicamente pueden ser algo elásticos, pero no son maleables ni fluidos porque su estructura de gel no se puede volver a modelar. Una vez que se rompe la estructura de gel, no se pueden restaurar los enlaces químicos que unen las moléculas poliméricas en una red y, por tanto, la exposición a una fuerza más allá del límite elástico da como resultado una fractura, en lugar de una deformación plástica. Una vez que están completamente curados, tales hidrogeles no se pueden moldear ni manipular y pueden ser difíciles de mantener en su lugar.

25

30

En algunos tipos diferentes de hidrogel, las moléculas poliméricas no se juntan mediante enlaces covalentes, sino mediante interacciones hidrófobas o electrostáticas, que se pueden dispersar mediante un cambio en cuanto a la temperatura, el pH o las concentraciones de iones o mediante manipulación física. Dado que el enlace es reversible, tales geles pueden presentar verdaderas propiedades maleables o fluidas, pero, debido a que las fuerzas de enlace son relativamente débiles, los materiales de este tipo normalmente son geles muy blandos con un módulo elástico bajo y una resiliencia mínima.

35

40

El alto contenido de agua de los hidrogeles no siempre resulta deseable. Los hidrogeles que no están completamente saturados con agua antes de su uso o que se vuelven más osmóticamente activos durante el proceso de reabsorción absorberán agua adicional y, en consecuencia, aumentarán en cuanto al volumen después de su implantación. Si el hinchamiento del material implantado se produce en un espacio cerrado dentro del cuerpo, puede haber un aumento significativo de la presión con el daño a los tejidos resultante. Asimismo, si estos compuestos están destinados a servir como vehículo de partículas, fármacos u otros materiales para potenciar la curación local, resulta probable que el hinchamiento provoque el desplazamiento de las partículas al exterior del sitio previsto. Una desventaja adicional de tales materiales es que muchos fármacos y la mayoría de los compuestos bioactivos tienen una estabilidad reducida en presencia de agua, por tanto, un vehículo basado en hidrogel de tales agentes necesitaría administrarse en forma seca y no como material listo para su uso.

45

50

Los aceites y las ceras del petróleo, o de origen vegetal o animal, a menudo tienen propiedades mecánicas y físicas ideales para su uso como adhesivos de tipo masilla, matrices cohesivas, lubricantes de todos los pesos y barreras. Los ejemplos incluyen hidrocarburos minerales, tales como gelatina de petróleo y cera de parafina, ceras duras naturales, tales como cera de abejas y cera de carnaúba, que son ésteres de alcanos de cadena larga, y muchos tipos de ceras sintéticas o modificadas. Dependiendo del peso molecular promedio, la extensión de ramificación y el grado de insaturación de los componentes de hidrocarburo de estos materiales, sus propiedades físicas pueden variar desde líquido, pasando por gel fluido blando, goma, cera blanda maleable, cera dura quebradiza, hasta plásticos blandos (por ejemplo, polietileno). Desafortunadamente, estas sustancias son medios acuosos hidrófobos, insolubles en agua o de otro tipo y químicamente inertes. En consecuencia, estas no se pueden disolver, reabsorber, metabolizar o retirar de otro modo en el cuerpo y, una vez introducidas en los tejidos, permanecerán en el sitio de aplicación indefinidamente. Con el paso del tiempo, la cera o la grasa provocarán inflamación e interferirán con la curación.

55

60

Aunque se conoce la incapacidad del cuerpo para reabsorber tales materiales, no obstante, sigue siendo una práctica quirúrgica habitual el uso de una formulación de cera de abejas para detener la hemorragia de la superficie del hueso cortado. El hueso es una estructura con un rico aporte de sangre que circula a través de un sistema de canales dentro

65

de la matriz mineralizada dura y una extensa red de vasos dentro de la médula ósea. La hemorragia del hueso cortado o dañado no se puede detener mediante las mismas técnicas que se usan para los tejidos blandos, tales como mediante la aplicación de pinzas hemostáticas o electrocauterización. Una formulación de cera de abejas aplicada a la superficie de corte detiene la hemorragia de manera muy eficaz mediante su adherencia al hueso y la oclusión física de los vasos sanguíneos abiertos. La desventaja de la cera de abejas es que esta no se reabsorbe y permanece en el sitio de aplicación mucho después de la cirugía, donde provoca inflamación y, a veces, formación de granuloma e interfiere con la curación ósea. Como cuerpo extraño, la cera residual también se puede convertir en un foco de infección bacteriana persistente. Se han desarrollado varias formulaciones reabsorbibles como alternativas a la cera ósea basada en cera de abejas y para muchas otras aplicaciones quirúrgicas, incluyendo lubricantes, barreras y matrices, pero la totalidad de tales materiales en la técnica anterior ha demostrado ser subóptima en términos de biocompatibilidad, propiedades físicas y características de manipulación, aspecto, ya que tiene ingredientes de origen biológico, complejidad de formulación, facilidad de fabricación y/o estabilidad.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una alternativa a los materiales basados en cera y grasa para su uso en aplicaciones médicas, dentales y quirúrgicas que supere las deficiencias conocidas de los materiales existentes.

Los materiales de implantes porosos son útiles para la corrección o reconstrucción del esqueleto óseo. Los implantes se pueden usar para llenar defectos óseos o estos pueden ser para aumentar o reemplazar huesos o cartílagos en seres humanos o animales. Tales implantes se pueden preparar mediante la sinterización de pequeñas partículas o perlas de un material fusible, tal como polietileno o metal. Una manera alternativa de preparar un material poroso es combinar burbujas de aire o partículas lixiviables en un sustrato fundido, tal como titanio, que, a continuación, se enfría. Las partículas se retiran mediante medios químicos después de que el sustrato se haya enfriado, dejando una estructura "negativa", en donde el metal llena los espacios que existían entre las partículas. Típicamente, el objetivo es un material altamente poroso en el que los poros forman una red de interconexión. El crecimiento infiltrante de tejido se produce en implantes con poros de interconexión de 60 micrómetros o más de diámetro promedio. El colágeno se deposita dentro de los poros para formar un complejo resistente a infecciones altamente estable que no se comporta como cuerpo extraño y se integra de manera eficaz con los tejidos en los que este se colocó. Para que un compuesto poroso sea eficaz como material de implante, este debe ser biocompatible, mecánicamente estable y tener poros de interconexión estables que sean lo suficientemente grandes como para permitir el crecimiento infiltrante de tejido. El material debe ser no tóxico y no inmunógeno, tener una vida útil estable y, lo que es más importante, este debe tener buenas características de manipulación y ser lo suficientemente fácil de usar en un entorno clínico. Los materiales de implantes porosos actuales tienen dos desventajas significativas; debido a su estructura altamente porosa: la superficie de tales materiales es rugosa y abrasiva y tiene un alto coeficiente de fricción cuando entra en contacto con los tejidos. Esto es especialmente cierto en los implantes de metales porosos con una estructura negativa o similar a la espuma que puede ser extremadamente abrasiva, especialmente si estos tienen poros grandes. Por lo tanto, puede resultar difícil mover los implantes porosos en su posición durante la cirugía y la superficie de implante tiende a acumular restos, tales como grasa y material celular, que más tarde pueden volverse necróticos y albergar infecciones. Existe la necesidad de reducir la rugosidad de superficie sin influir en la porosidad del material y evitar la acumulación de restos. Esto se puede lograr mediante el llenado o la cobertura de los poros con una sustancia reabsorbible o soluble.

Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es proporcionar un implante poroso en el que los poros se llenen o cubran con una sustancia reabsorbible que sea soluble en agua y se vuelva lúbrica cuando se humedezca, dando como resultado un implante con una superficie lisa, sin cavidades en las que los restos puedan quedar atrapados y con una capa lubricante que ayude al cirujano a deslizar el implante a través de los planos de tejido durante la colocación.

En los campos de la medicina, cirugía y odontología, existe la necesidad de un material implantable que contenga un componente de material en forma de partículas que sirva como estructura para el crecimiento infiltrante de tejido. El componente de material en forma de partículas se puede seleccionar de una amplia gama de sustancias implantables naturales y sintéticas, incluyendo, pero sin limitación, hueso o cartílago autógeno nativo, hueso o cartílago de otras fuentes que se injerta directamente o después del procesamiento, colágeno, hidroxiapatita, polimetilmetacrilato (PMMA), politetrafluoroetileno (PTFE), polietileno y dimetilpolisiloxano. El rendimiento de los implantes de materiales en forma de partículas se mejora notablemente mediante la adición de una matriz para adherir temporalmente las partículas entre sí y para formar una masilla que sirve para mejorar las características de manipulación y para actuar como sistema de administración. La mayoría de las matrices desveladas en la técnica anterior son hidrogeles y estas incluyen colágeno, glicerol, polisacáridos, mucopolisacáridos, ácido hialurónico y plasonas (por ejemplo, polivinilpirrolidona, PVP). Estas no son esenciales para la presente invención.

El colágeno, en forma de gelatina, se ha usado en ARTEPLAST®, a través de Rofil Medical International. Este es un material inyectable compuesto de microesferas de poli-metilmetacrilato (PMMA) suspendidas en una solución de gelatina. Después de la implantación, la gelatina se reabsorbe y reemplaza mediante colágeno nativo. Otra formulación, ARTE-COLL®, es un producto actualmente disponible en Europa y Canadá. Esta se compone de esferas lisas de PMMA, suspendidas en colágeno bovino de un rebaño farmacéutico cerrado, a una concentración del 25 % de PMMA/75 % de colágeno, en peso, con el 0,3 % de lidocaina. Debido a que ARTECOLL® contiene colágeno bovino, se recomienda el ensayo cutáneo para determinar la alergia al colágeno bovino. El colágeno bovino conlleva

el riesgo de una reacción inmunógena por parte del paciente receptor. Recientemente, se ha hallado que una enfermedad del ganado, la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), se transmite del tejido bovino a los seres humanos. Por tanto, el colágeno bovino conlleva un riesgo de transmisión de enfermedades y no es una matriz deseable para el aloinjerto óseo. El colágeno humano está libre de estas enfermedades de origen animal. No obstante, el colágeno se absorbe lentamente en el cuerpo humano, particularmente en un sitio óseo con un bajo grado de vascularización.

El glicerol se usa como matriz para el aloinjerto óseo desmineralizado en forma de un gel. Por ejemplo, GRAFTON®, a través de Osteotech, es una mezcla sencilla de glicerol y polvo óseo desmineralizado liofilizado (patente estadounidense 5.073.373). GRAFTON® funciona bien para permitir que el cirujano coloque el aloinjerto óseo en el sitio. No obstante, el glicerol tiene un peso molecular muy bajo (92 daltons) y es muy soluble en agua, el componente primario de la sangre que fluye en el sitio quirúrgico. El glicerol también experimenta una marcada reducción en cuanto a la viscosidad cuando su temperatura aumenta de la temperatura ambiente (típicamente 22 °C en un quirófano) a la temperatura corporal del paciente (típicamente 37 °C). Esta combinación de alta solubilidad en agua y viscosidad reducida hace que el aloinjerto óseo con una matriz de glicerol se escurra y fluya al exterior del sitio casi inmediatamente después de la colocación. Esto evita la retención adecuada del aloinjerto óseo dentro del sitio, tal como lo coloca cuidadosamente el cirujano. El uso del vehículo de glicerol de bajo peso molecular también requiere que se use una alta concentración de glicerol para lograr la viscosidad aparente. El glicerol y otros disolventes orgánicos de bajo peso molecular también son tóxicos e irritantes para los tejidos circundantes.

La patente estadounidense 4.191.747 desvela un tratamiento de defectos óseos con limadura de hueso desnaturalizada liberada de grasa y triturada en polvo. La limadura de hueso se mezcla con un polisacárido en una solución salina y se aplica al sitio del defecto óseo. La patente estadounidense 5.290.558 desvela una composición de polvo óseo desmineralizado fluido que usa un polvo óseo osteogénico mezclado con un compuesto de polihidroxi de bajo peso molecular de 2 carbonos a aproximadamente 18 carbonos de longitud de cadena que incluye varias clases de azúcares diferentes, tales como monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos dispersables en agua y polisacáridos. La patente estadounidense 5.356.629 desvela la preparación de un gel rígido en forma de un cemento óseo para llenar defectos en huesos mediante el mezclado de partículas biocompatibles, preferentemente de PMMA, recubiertas con polihidroxietilmetacrilato en una matriz (por ejemplo, ácido hialurónico) para obtener una masa semisólida moldeada que se puede trabajar adecuadamente para su implantación en huesos. El ácido hialurónico también se puede utilizar en forma monomérica o en forma polimérica, teniendo preferentemente un peso molecular no mayor de aproximadamente un millón de daltons. Se observa que las partículas no bioabsorbibles, pero biocompatibles, se pueden derivar de xenoinjerto óseo, hueso homólogo, hueso autógeno, así como otras sustancias. La sustancia bioactiva también puede ser un agente osteogénico, tal como polvo de hueso desmineralizado, además de hueso esponjoso morselizado, médula ósea aspirada y otras fuentes óseas autógenas. Este es un cemento usado para la implantación de prótesis de cadera.

La patente estadounidense 6.281.195 desvela una matriz de hidrogel de poloxámero para la administración de proteínas osteogénicas. En particular, el poloxámero 407 (PLURONIC™ F127) se usa en forma de un hidrogel. La solicitud de patente internacional PCT/US2004/004174 enseña el uso de aleaciones de copolímeros de bloques de óxido de alquileno y copolímeros de óxido de alquileno aleatorios para aplicaciones médicas y estas formulaciones tampoco dependen del agua para su utilidad. No obstante, las aleaciones de los copolímeros de óxido de alquileno y los copolímeros de óxido de alquileno aleatorios tienen propiedades hidrófilas globales y, por tanto, pueden compartir algunas de las limitaciones de los hidrogeles con respecto a su tendencia al hinchamiento después de la implantación.

Por lo tanto, otro objeto más de la presente invención es proporcionar una matriz de polímero no de hidrogel para determinados materiales en forma de partículas usados en medicina, odontología y cirugía que proporcione una combinación superior de propiedades adhesivas y cohesivas, facilidad de manipulación, tiempo de retención óptimo en el sitio de aplicación, hinchamiento mínimo y que se prepare a partir de compuestos no biológicos y se fabrique y use en un estado esencialmente anhidro.

La presente invención enseña que las moléculas de poli(alquileno) de cadena larga modificadas adecuadamente con poli(etilen glicol) (PEG) tienen las propiedades de las grasas o ceras, pero son solubles o dispersables en agua; una combinación de propiedades que hace que sean idealmente adecuadas para numerosos usos médicos, dentales y quirúrgicos. El uso de estos compuestos y formulaciones novedosas de estos compuestos con otros materiales desvelados en el presente documento para tales aplicaciones no se ha desvelado previamente.

El documento US2003187120 describe recubrimientos y películas derivados de materiales nanocompuestos de arcilla/cera.

El documento US2003095945 describe un método para el control de la hemorragia de huesos que comprende el uso de copolímeros de oxietileno y oxipropileno.

El documento WO2004071451 describe usos médicos y quirúrgicos de copolímeros aleatorios de óxido de alquileno.

El documento EP1127581 describe una pasta maleable para el llenado de defectos óseos.

Liao y col., (Polymer (2001), vol. 42, n.º 25, páginas 10007 - 10011) describen un estudio de materiales nanocompuestos de poli(óxido de etileno)/Na⁺- montmorillonita como polielectrolitos y materiales nanocompuestos de copolímero de polietileno-bloque-poli(etilen glicol)/Na⁺- montmorillonita como cargas para el refuerzo de polietileno.

5 El documento US4013622 describe un método de reducción de la descomposición en películas de polietileno.

El documento US6770688 describe una composición de tinta basada en agua para bolígrafos.

10 El documento JPH07179804 describe una composición de tinta basada en agua para bolígrafos.

El documento FR2859988 describe dispersiones de nanotubos de carbono en disolventes orgánicos para su uso en la producción de materiales compuestos.

15 Sumario de la invención

Se describe una composición biocompatible, generalmente no metabolizable, soluble o dispersable en agua basada en copolímeros de bloques de poli(alquilen)-poli(etilen glicol), con al menos 40 átomos de carbono en el bloque de poli(alquilen), para su uso en aplicaciones parenterales y tópicas en medicina, odontología y cirugía.

20 Estos copolímeros de bloques de poli(alquilen)-poli(etilen glicol), adicionalmente, se agrupan, mezclan o combinan ventajosamente con uno o más polímeros de otro tipo, opcionalmente con cargas inertes, compuestos bioactivos o partículas.

25 Los copolímeros de bloques de poli(alquilen)-poli(etilen glicol) (denominados PA-PEG en el presente documento) y las formulaciones de los mismos tienen propiedades ideales para su uso como adhesivo quirúrgico, agente hemostático, lubricante quirúrgico, excipiente para implantación o como matriz cohesiva para mantener pequeños objetos en su lugar en un sitio de cirugía, tales como fragmentos óseos o materiales en forma de partículas. Para tales aplicaciones, el material de PA-PEG supera ventajosamente la falta de reabsorbibilidad que hasta ahora ha sido una barrera para el uso de polialquilenos similares a la grasa o similares a la cera en la medicina, odontología y cirugía. Por ejemplo, el material de PA-PEG puede lograr los efectos hemostáticos de las combinaciones de cera de abejas, pero se eliminará del sitio de aplicación en días o semanas y, por lo tanto, no influirá en la cicatrización de heridas ni persistirá como cuerpo extraño. La naturaleza del material de PA-PEG es tal que resulta probable que se elimine casi por completo mediante excreción y resulta improbable que se metabolice sustancialmente en el cuerpo.

35 La velocidad de reabsorción se puede controlar mediante la variación de la relación molar de los componentes de poli(alquilen) y poli(etilen glicol), lo que permite el diseño del material de PA-PEG que permanece en el sitio de implantación durante un período prolongado, pero finalmente se reabsorberá cuando ya no sea necesario. El material de PA-PEG con una alta relación de poli(alquilen) respecto a poli(etilen glicol) es hidrófobo en equilibrio y, por tanto, se disolverá lentamente en un entorno acuoso y se puede usar ventajosamente para retener sustancias o partículas inertes o bioactivas en el sitio de aplicación durante un período prolongado de tiempo.

45 Además, el componente de poli(alquilen) del material de PA-PEG tiene poca tendencia a absorber agua. Por tanto, en contraste con muchos otros materiales reabsorbibles usados en medicina, odontología y cirugía, se minimiza el riesgo de lesiones, tales como daño a los nervios u oclusión de los vasos sanguíneos, debido a la presión del hinchamiento del material implantado. La falta de hinchamiento también resulta particularmente deseable cuando el material se usa como matriz para posicionar y retener partículas en el sitio de tratamiento, debido a que cualquier expansión posoperatoria de la matriz puede dar como resultado el desplazamiento de las partículas de su posición prevista.

50 Además, las propiedades del material se pueden variar fácilmente mediante la combinación de dos o más tipos diferentes de material de PA-PEG entre sí o mediante la combinación de un PA-PEG con un polímero compatible o miscible (por ejemplo, un PEG de bajo peso molecular o un copolímero de polietilen glicol-polipropilen glicol, tal como un poloxámero), sin la necesidad de incluir ningún agua en la formulación.

55 La invención proporciona una composición polimérica fluida o maleable en forma esencialmente seca, que comprende:

- (a) un copolímero de bloques de poli(alquilen)-poli(etilen glicol); y
- (b) un polímero o copolímero de poli(alquilen glicol),

60 caracterizada por que dicha composición se prepara mediante la combinación de los componentes (a) y (b) en conjunto sin la adición de agua u otro líquido.

También se proporciona una composición para su uso en medicina, odontología o cirugía, que comprende:

65 (a) una composición de copolímero fluida o maleable, que está compuesta de (i) un copolímero de poli(alquilen)-

poli(etilen glicol) y (ii) un copolímero de bloques de poli(propilen glicol)-poli(etilen glicol); y
(b) partículas biocompatibles e inertes, en donde dichas partículas se enlazan entre sí mediante dicha composición polimérica;

5 caracterizada por que dichas partículas se retienen en una localización deseada dentro del cuerpo (i) durante el transcurso de un procedimiento médico, dental o quirúrgico; o (ii) después de completar un procedimiento médico, dental o quirúrgico durante un período de tiempo en el intervalo de 2 días a 180 días.

También se proporciona una composición para su uso en medicina, odontología o cirugía, compuesta de:

10

(a) al menos un agente bioactivo, un dispositivo médico/quirúrgico u otro producto terapéutico; y
(b) una composición de copolímero fluida o maleable;

15

caracterizada por que dicha composición de copolímero está compuesta de (i) un copolímero de poli(alquilen)-poli(etilen glicol) y (ii) un polímero o copolímero de poli(alquilen glicol).

Breve descripción de los dibujos

20

La Figura 1 muestra imágenes microscópicas de combinaciones de PE C50-PEG 16 con poloxámero 124. No se observó ninguna evidencia de fases separadas en las proporciones de combinación de 9:1 a 1:9.

La Figura 2 muestra los efectos hemolíticos del material de PE-PEG y otros compuestos de referencia en los glóbulos rojos (RBC en inglés) humanos. En todos los tubos, los RBC intactos se han retirado mediante centrifugación. Los tubos con una solución coloreada contienen hemoglobina liberada de los RBC, lo que indica la hemólisis.

25

Descripción de realizaciones específicas de la invención

30

La invención se refiere a las aplicaciones médicas, dentales y quirúrgicas de moléculas de poli(alquilen) modificadas mediante la adición de una o más cadenas de poli(etilen glicol) (PEG) para formar copolímeros de bloques de la Fórmula general:



35

donde n representa el número promedio de átomos de carbono en la cadena de poli(alquilen), x representa el número promedio de unidades de repetición de monómero de óxido de etileno que comprenden cada cadena de poli(etilen glicol) e y representa el número de cadenas de poli(etilen glicol) acopladas a cada molécula de poli(alquilen). En el caso más sencillo, donde cada molécula de poli(alquilen) lleva una cadena individual de PEG, y=1 y, por lo tanto, la Fórmula se reduce a:

40



45

En el uso habitual, los alcanos y sus derivados de alcohol o ácido a menudo se denominan mediante un "valor de C" que indica el número de átomos de carbono que se producen a lo largo de la cadena de alcanos (por ejemplo, C16 en el caso del ácido palmítico o C18 en el caso del ácido esteárico). Por tanto, en la notación actual, n y Cn son equivalentes.

50

Todas las moléculas de PA-PEG en las que el componente de PA es una molécula de alcano lineal individual de Fórmula $CH_3-(CH_2)_n-L$, donde L indica la unión a la cadena de PEG, se denominarán poli(etileno)-PEG o PE-PEG para los fines de la presente solicitud. Esta terminología se adopta por sencillez, pero no pretende excluir las moléculas en las que n es un número impar, ni las moléculas que se nombran usando el nombre común del alcohol o ácido graso de cadena larga equivalente, tales como tricentanol-PEG (es decir, $CH_3-(CH_2)_{29}-O-PEG$) o éster de PEG de ácido palmítico (es decir, $CH_3-(CH_2)_{14}-CO-O-PEG$). Esta tampoco excluye la posibilidad de enlaces de carbono-carbono insaturados en el poli(alquilen), el alcohol de cadena larga o el componente de ácido graso. Las moléculas de PE-PEG con ramificación en el componente de PE tampoco se excluyen necesariamente y se denominan PE ramificado-PEG. Las moléculas de PA-PEG adicionalmente se pueden especificar convenientemente mediante el número promedio de átomos de carbono en el componente de PA y el grado promedio de polimerización del componente de PEG: es decir, el número de moles de residuos de óxido de etileno por mol de PA. Por tanto, un PE-PEG con n=50 (es decir, 50 átomos de carbono en la cadena de PE) y un componente de PEG polimerizado a partir de un promedio de ocho moléculas de EO se denomina PE C50-PEG8.

60

65

El componente de poli(alquilen) del PA-PEG puede ser un poli(etileno) o alcano lineal o ramificado o un polímero de propileno, trimetileno, butileno, isobutileno u otro monómero de alquilen de bajo peso molecular o copolímeros de los mismos. Si se forman grupos laterales o ramificaciones a lo largo de la longitud de la cadena principal de polímero de PA, entonces el PA-PEG será típicamente más blando y menos cristalino que un poli(etileno)-PEG debido a las diferencias en las interacciones entre las moléculas de poli(alquilen) adyacentes y las diferencias resultantes en el empaquetamiento y la estructura cristalina del material en forma sólida. Un ejemplo específico de un polímero de

alcano ramificado adecuado para su uso es un alcohol Guerbet, que tiene una ramificación en la posición 2 del alcano, tal como octadecanol de 2-hexadecilo, un alcohol C34. Los alcoholes Guerbet tienen bajos puntos de fundición por su peso molecular, lo que los convierte en buenos lubricantes con un potencial de irritación y toxicidad mucho más bajo que un alcohol alifático lineal saturado con un punto de fundición similar y una resistencia superior a la oxidación, en comparación con los aceites insaturados.

Las propiedades fisicoquímicas deseadas de un PE-PEG se pueden seleccionar mediante la elección de los valores adecuados de n, x e y. A temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura corporal (por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a 37 °C), las moléculas de PE-PEG con valores más altos de n son típicamente sólidos cerosos, mientras que aquellas con n más bajo se asemejan a las grasas o ceras blandas. La dureza y cristalinidad de los PE-PEG también aumenta con la longitud de la cadena de PEG (x) y el número de cadenas de PEG presentes (y). Con cadenas de PEG cortas (es decir, x baja), las propiedades mecánicas del PE-PEG son similares a aquellas de un poli(etileno) no modificado de n equivalente. Con cadenas de PEG grandes (x alta), especialmente si se acoplan varias cadenas a la misma molécula, los PE-PEG se vuelven más duros y más quebradizos. Dado que el componente de PE es fuertemente hidrófobo, pero el componente de PEG es hidrófilo, el ajuste de la relación entre n y (x veces y) varía la hidrofobicidad global de la molécula de PE-PEG. Resultará evidente para una persona con conocimiento de tales polímeros que, a medida que x o (x veces y) en las moléculas con múltiples cadenas de PEG se vuelve mucho más grande que n, las propiedades de los PA-PEG se asemejarán a aquellas de una molécula de PEG no modificada. Por tanto, existe un límite superior en la relación de x respecto a n, o de (x veces y) respecto a n, por encima del que una molécula de PE-PEG no presentaría las propiedades grasas o cerosas deseadas.

Se sabe que las moléculas que tienen cadenas de alcanos lineales con valores n de 20 o más bajos (por ejemplo, los éteres de PEG de alcohol C12-C20, disponibles en el mercado como tensioactivos "Brij") tienen fuertes propiedades detergentes y pueden alterar la membrana de las células biológicas, lo que conduce a la hemólisis de los glóbulos rojos y la citotoxicidad *in vitro* de otros tipos de células. Se cree que la hemólisis y la toxicidad se producen porque las cadenas de alcanos con n <=20 tienen una longitud similar a las colas de lípidos de las moléculas de fosfolípidos que constituyen las membranas celulares y, por tanto, se pueden insertar en la membrana, provocando la alteración y, posiblemente, la emulsificación debido a sus fuertes propiedades tensioactivas. Las moléculas similares con cadenas de alcanos más largas (por ejemplo, mayores de 40 átomos de carbono) no parecen provocar la hemólisis y se espera que tengan una citotoxicidad reducida o insignificante. Por tanto, se espera que los PA-PEG con n > 40 sean de mayor valor en la mayoría de las aplicaciones médicas, dentales y quirúrgicas desveladas en la presente solicitud.

Algunos compuestos de PE C33 y C50-PEG están disponibles en el mercado. Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) suministra cinco poli(etileno)-PEG (PE-PEG) diferentes, cada uno con una cadena de PEG individual, tal como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1.

N.º de catálogo	Mn	% en peso de PEG	n	x	y	Nombre
459003	~575	20	33	2,5	1	PE C33-PEG2
458988	~920	50	33	10	1	PE C33-PEG 10
525901	~2.250	80	33	41	1	PE C33-PEG40
458996	~875	20	50	4	1	PE C50-PEG4
458961	~1.400	50	50	16	1	PE C50-PEG 16

Los PA-PEG que tienen las combinaciones deseadas de n, x e y se pueden sintetizar mediante técnicas de química de polímeros conocidas.

Un método general para producir un PE-PEG se describe a continuación:

1) una cadena de polietileno (PE) terminada en borano se prepara, en primer lugar, mediante la polimerización de olefina mediada por metaloceno de eteno (etileno) en presencia de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) como agente de transferencia de cadena. Esto tiene el beneficio de garantizar que la cadena de PE crezca hasta el tamaño correcto y deje un grupo de extremo de fácil activación disponible para una reacción adicional.

2) El grupo borano terminal se oxida, a continuación, con hidróxido de sodio y peróxido de hidrógeno para producir una cadena de PE terminada en hidroxilo (PE-*t*-OH).

3) El PE-*t*-OH se convierte en el derivado metalado (PE-*t*-OK) con naptaluro de potasio.

4) Se añade una cadena de poli(etileno glicol) mediante la polimerización por apertura de anillo aniónico de óxido de etileno.

Con esta técnica, el grado de polimerización de la cadena de PE (y, por tanto, la masa molecular y el valor n de cada cadena) se puede controlar mediante la variación de la proporción de 9-BBN con respecto al iniciador de metaloceno. En las cadenas de PEG, el grado de polimerización del PEG (es decir, x) se controla mediante el ajuste de la proporción de óxido de etileno (EO) añadida a la reacción con respecto a la cantidad del PE-*t*-OK. La polimerización de EO comienza esencialmente al mismo tiempo en cada molécula de PE-OK y se propaga a la misma velocidad en cada una de las mismas hasta que todos los monómeros de EO hayan reaccionado. Por tanto, se añade una cantidad

aproximadamente igual de EO a cada cadena de PE.

Un método alternativo para preparar el mismo tipo de PE-PEG es obtener un alcohol primario de cadena larga disponible en el mercado como material de partida. Tales alcoholes están disponibles en el intervalo de hasta C60, por ejemplo, los alcoholes UNILIN a través de Baker Petrolite con longitudes de cadena promedias de C24 a C50. El alcohol de cadena larga se puede modificar, a continuación, tal como se describe en las etapas 3 y 4, eliminando las etapas 1 y 2.

También se puede usar ventajosamente un ácido carboxílico de cadena larga como material de partida en los PE-PEG. Por ejemplo, las moléculas de PE-PEG se pueden modificar mediante el injerto de una molécula de PEG en cada molécula de ácido carboxílico, evitando así la necesidad de usar gas de óxido de etileno altamente tóxico durante la síntesis. Las técnicas de injerto típicas crean un enlace de éster entre el grupo ácido carboxílico y un grupo hidroxilo terminal en la molécula de PEG. Una posibilidad adicional es crear un enlace de amida usando un derivado de PEG con un grupo amino terminal. También resultan posibles otros tipos de enlaces entre el poli(alquileno) y los componentes de PEG. Sin embargo, las propiedades físicas de las moléculas de PA-PEG de cadena larga dependerán, predominantemente, de las masas moleculares absolutas y relativas de los componentes de PA y PEG, independientemente del tipo específico de enlace químico que une los componentes entre sí.

Se considera probable que cada una de las aplicaciones médicas, dentales y quirúrgicas presentadas en el presente documento se puedan satisfacer usando un compuesto de PA-PEG personalizado individual sin ninguna necesidad de combinar el PA-PEG con otro producto químico o polímero. Las propiedades del PA-PEG se diseñarían específicamente para la aplicación mediante la elección de un peso molecular y un grado de ramificación adecuados para el bloque de PA la adición de uno o múltiples bloques de PEG, cada uno con un número adecuado de unidades de EO.

Aunque tal uso de un PA-PEG puro solo tiene ventajas, resulta probable que la síntesis a pequeña escala de tales compuestos sea relativamente costosa. Una alternativa eficaz práctica y rentable es tomar un compuesto de PA-PEG existente que se produzca en cantidad, idealmente un compuesto disponible en el mercado, y ajustar sus propiedades para cumplir los requisitos de la aplicación prevista mediante su combinación con otro material adecuado.

Las ceras óseas hemostáticas tradicionales se formulan con cera de abejas, una cera relativamente dura compuesta principalmente de los ésteres alifáticos de cadena larga tricon-tanilpalmitato (C46) y melisilpalmitato (C48). A fin de crear una formulación cerosa moldeable a mano con las propiedades de manipulación deseadas para su uso como agente hemostático, la cera de abejas se combina con una cantidad adecuada (por ejemplo, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 30 %) de un alcano o un éster de alcano de peso molecular más bajo, tal como aceite de almendras, petrolato, palmitato de etilo o palmitato de isopropilo, que sirve para reblandecer la combinación.

El mismo principio se puede aplicar a los compuestos de PA-PEG. Se espera que los PA-PEG de pesos moleculares más altos sean más biocompatibles y tengan una toxicidad más baja, pero también tiendan a ser más duros y a tener puntos de fundición más altos. Por tanto, en general, pero no necesariamente en todos los casos, un objetivo principal de la combinación del PA-PEG con un segundo material será producir una combinación que sea más blanda, más maleable y, posiblemente, más adhesiva y cohesiva entre 20 °C y 37 °C que el compuesto de PA-PEG sin combinar, conservando al mismo tiempo las ventajas de una toxicidad más baja asociadas al peso molecular más alto. Se esperaría que el material adecuado para la combinación fuera una pasta blanda o un líquido entre 20 °C y 37 °C.

En las aplicaciones previstas en el presente documento, el material a combinar con el PA-PEG también debe ser químicamente estable, no volátil, no tóxico, biocompatible y reabsorbible y, preferentemente, también soluble o dispersable en agua después de la implantación en el cuerpo. Por lo tanto, se realizó una investigación en busca de polímeros biocompatibles que se pudieran combinar con éxito con los compuestos de PE-PEG disponibles en el mercado. Aquellos polímeros que mostraron compatibilidad en evaluaciones preliminares se evaluaron con más detalle para establecer el intervalo de proporciones del PE-PEG respecto al polímero que producía una combinación estable y para establecer el grado de compatibilidad de los dos materiales basándose en su aspecto macroscópico y las características físicas de la combinación cuando se funden y cuando son sólidos.

En la técnica, se sabe que los polímeros de diferentes tipos son normalmente incompatibles y, si se mezclan entre sí, normalmente se separarán espontáneamente en fases individuales. La compatibilidad de una masa fundida de dos polímeros es inusual y, aunque no se observe una gran separación en reposo o con el enfriamiento, la presencia de fases individuales a menudo se puede observar claramente en el microscopio. Por tanto, un resultado inesperado de estos estudios fue que se identificaron varios polímeros que parecían formar combinaciones miscibles con PE-PEG. A fin de evaluar adicionalmente estos polímeros, las combinaciones se examinaron mediante microscopía de luz polarizada en busca de evidencias de la separación de fases a escala microscópica. Un resumen de estos experimentos se presenta en los Ejemplos 1 y 2.

Cabe destacar que dos poloxámeros, P124 y P235, formaron combinaciones estables y aparentemente miscibles con el PE C50-PEG 16, sin ninguna evidencia de separación de fases ni en estado fundido ni sólido en un amplio intervalo de proporciones, incluso en el microscopio. Por tanto, se puede decir que estos compuestos son miscibles, al menos

hasta la escala micrométrica o submicrométrica. La miscibilidad de los polímeros hace que la combinación se comporte como una verdadera aleación con propiedades físicas que reflejan las proporciones relativas de los polímeros de dos componentes y presente propiedades ventajosas que no se presentan en ninguno de los polímeros de componentes por sí solos.

5 El descubrimiento de las combinaciones novedosas, aparentemente miscibles, de PE-PEG con poloxámeros, una clase de polímeros solubles en agua y generalmente no tóxicos, es un hallazgo inesperado y muy deseable. La capacidad de combinar PE-PEG con otro polímero soluble en agua permite que las propiedades de manipulación de la formulación se ajusten de una pasta cerosa blanda a un sólido medio duro, que se parezca a la cera de las velas, mediante la variación de las proporciones relativas de PE-PEG y el segundo polímero. De esta manera, se pueden preparar formulaciones reabsorbibles adecuadas para una amplia gama de aplicaciones que: i) no sean geles o hidrogeles, ii) no contengan una cantidad significativa de agua y iii) se usen sin la adición de agua u otros medios acuosos.

15 En una realización preferida, un poli(etileno)-bloque-poli(etilen glicol) sólido que tiene aproximadamente 50 átomos de carbono de alcano, similar al componente principal de la cera de abejas (por ejemplo, PE C50-PEG16), se combina con un segundo polímero compatible o miscible, tal como poloxámero 124, poloxámero 234 o poloxámero 235 (PLURONIC™ L44, P84 y P85, BASF). La combinación produce un material similar a la cera maleable, moldeable a mano, adhesivo y cohesivo que se asemeja mucho a la cera ósea hemostática basada en cera de abejas en forma, tacto y función y resulta eficaz para la hemostasia ósea durante los procedimientos médicos, dentales o quirúrgicos. Una ventaja importante de esta formulación de PE-PEG es que esta está completamente compuesta de polímeros solubles en agua o dispersables en agua y se retirará por lavado lentamente del sitio de aplicación, en contraste con los materiales hidrófobos e insolubles contenidos en la cera ósea basada en cera de abejas.

25 Una combinación de dos o más PA-PEG diferentes, tal como una combinación que contiene un PE-PEG lineal y un PE-PEG ramificado, especialmente un PE-PEG tipo Guerbet, se considera que resulta particularmente ventajosa, debido a que la naturaleza del material combinado en estado sólido se puede variar en un amplio intervalo, de líquido oleoso a sólido ceroso duro, mediante la variación de las proporciones relativas de los componentes. Tales combinaciones de PA-PEG también tienen la ventaja adicional de que todos los componentes son químicamente casi idénticos, con solo pequeñas diferencias en el peso molecular o la ramificación de los bloques de PA o PE. En una realización preferida, un PE-PEG que es un sólido de por debajo de 37 °C, tal como PE C50-PEG 16, se combina con PE-PEG o PA-PEG, que es una pasta blanda o un líquido a aproximadamente 37 °C o por debajo, tal como un PE C40 a C60 ramificado-PEG16, preparado a partir de un ácido o alcohol de alquilo de 2 ramificaciones de tipo Guerbet, en proporciones adecuadas para producir un material semisólido a sólido con la blandura y maleabilidad deseadas.

35 En otra realización preferida, una combinación de PA-PEG blanda y maleable, o un PA-PEG combinado con otro polímero soluble en agua o dispersable en agua (combinación de PA-PEG/polímero), se combina con hasta el 65 % en volumen de partículas sólidas inertes, tales como partículas de hidroxiapatita o polietileno, para proporcionar un material de carga similar a la masilla implantable para soportar el crecimiento de tejido o hueso en un defecto óseo. El tamaño de partícula óptimo (es decir, la dimensión más grande) está en el intervalo de aproximadamente 35 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros (preferentemente de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros); por debajo de 35 micrómetros, las partículas son susceptibles a la retirada o migración mediante fagocitosis, mientras que las partículas mayores de 500 micrómetros de diámetro no forman un material con una consistencia similar a la masilla o pasta. La combinación de PA-PEG o la combinación de PA-PEG/polímero sirve como matriz cohesiva y adhesiva que permite que las partículas se posicionen en un defecto en el hueso u otro tejido duro durante un procedimiento quirúrgico. Después de la cirugía, la matriz se dispersa lentamente a una velocidad controlada y predecible con una reacción adversa mínima por parte del tejido, dejando una estructura de partículas sólidas intercaladas con los poros en la que puede crecer tejido o hueso conectivo.

50 Como ejemplo, las partículas de polietileno que varían en cuanto al tamaño de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros se combinan en una matriz que consiste en PE C50-PEG16 (65 % en p/p) en combinación con poloxámero 124 (35 % en p/p) sin agua añadida. La masilla maleable resultante se puede usar para llenar defectos en el hueso, tales como defectos craneales. La matriz realiza dos tareas importantes: esta proporciona la cohesión necesaria para mantener las partículas en conjunto y sirve para adherirse a los tejidos durante la aplicación. El hinchamiento mínimo y la velocidad de disolución relativamente lenta de la combinación de PE-PEG sirve para retener las partículas en el sitio, lo que da tiempo para el crecimiento infiltrante de tejido en los espacios entre partículas. En este sentido, la matriz basada en PA-PEG es superior a la técnica anterior.

60 Además de las partículas inertes, se puede usar un PA-PEG, una combinación de PA-PEG o una combinación de PA-PEG/polímero maleable como matriz cohesiva para pedazos o partículas de hueso, ya sea como sustrato adhesivo para ayudar a la posición de múltiples fragmentos óseos o como matriz cohesiva para partículas trituradas de hueso autólogo o alogénico (aloinjerto). El aloinjerto óseo también se puede desmineralizar para dejar la estructura de colágeno subyacente que contiene proteínas morfogénicas óseas activas, conocida como matriz ósea desmineralizada (DBM en inglés). La DBM es naturalmente osteoinductora y osteoconductor y se usa en cirugía ósea para llenar defectos óseos; quedando completamente incorporada en el tejido del paciente, la DBM está disponible liofilizada para proporcionar una vida útil prolongada, pero, en esta forma, normalmente es gruesa, seca y difícil de

manipular por parte del cirujano. La propia sangre del paciente se puede usar como vehículo en el que se mezcla la DBM seca para formar una pasta de llenado de defectos. Como alternativa más conveniente, la DBM se suministra como pasta o masilla mezclada con una diversidad de diferentes materiales líquidos, incluyendo glicerol, ácido hialurónico, gelatina y poloxámero 407. El glicerol es un líquido de bajo peso molecular que se retira por flujo rápidamente de la DBM, es poco cohesivo y no promueve la adhesión al sitio de aplicación. A alta concentración, el glicerol también es hipertónico y potencialmente citotóxico cuando se aplica a los tejidos, pero tiene la ventaja de que la DBM no se expone al agua como parte de la formulación, lo que puede proteger la actividad de la DBM durante el almacenamiento. Las matrices basadas en ácido hialurónico, glicerina y poloxámero son soluciones acuosas de polímeros hidrófilos (es decir, hidrogeles) que tienden a hincharse y dispersarse rápidamente después de la implantación y que necesariamente exponen la DBM al agua, lo que puede influir en la actividad de las sustancias osteogénicas que contiene.

Por tanto, en una realización preferida, una combinación de PA-PEG o una combinación de PA-PEG/polímero adecuadamente blanda y maleable y esencialmente anhidra se combina con la DBM liofilizada mediante el mezclado en un entorno frío y seco en proporciones adecuadas para producir una pasta o masilla con propiedades para su uso como material implantable de llenado de defectos osteoinductor/osteoconductor. La matriz de combinación de PA-PEG o combinación de PA-PEG/polímero tiene propiedades cohesivas y adhesivas superiores a las de los vehículos existentes de DBM y no expone la DBM al agua en ningún momento durante la fabricación o el almacenamiento, y tiene una tendencia al hinchamiento más baja y se dispersa más lentamente, que los polímeros más hidrófilos, tales como el ácido hialurónico y el poloxámero 407.

La colocación de implantes porosos preparados a partir de polietileno, hidroxiapatita, titanio y otros polímeros y metales en los defectos óseos es un procedimiento quirúrgico habitual. Los materiales de implantes que permiten que el hueso crezca en los poros se consideran osteoconductores. Los implantes que tienen un componente bioactivo que induce la formación de hueso, tales como los implantes preparados a partir de un hueso retirado de una localización diferente, se consideran osteoinductores. En el caso de que resulte deseable que el hueso nativo reemplace finalmente al implante, puede resultar preferible un material que se pueda remodelar en el cuerpo. En determinadas situaciones clínicas diferentes, tales como un defecto en el cráneo humano adulto, no se espera que el hueso crezca y se prefiere un material de implante poroso no reabsorbible, tal como el polietileno sinterizado. La mayoría de los implantes porosos que permiten el crecimiento infiltrante de tejido son estructuras muy sólidas con una estructura microporosa. A fin de que sean clínicamente útiles, estos a menudo necesitan ser esculpidos por parte del cirujano hasta dar su forma deseada. La estructura microporosa se expone en la superficie del implante, haciendo que la superficie sea rugosa y abrasiva, lo que puede hacer que el implante se adhiera a o raspe contra el tejido durante los intentos de insertarlo en la posición deseada, de manera muy parecida a un pedazo de tejido VELCRO®. La deposición de restos celulares y de otro tipo y bacterias infecciosas en los poros abiertos es otro inconveniente no deseable para el uso de implantes porosos. A fin de disminuir el riesgo de infección bacteriana, el implante se puede sumergir en una solución antibiótica antes de su uso.

En otra realización preferida, se aplica una combinación de PA-PEG o una combinación de PA-PEG/polímero adecuada a un material de implante poroso, ya sea como recubrimiento de superficie o como matriz de llenado de espacio, para proporcionar al implante poros que se llenan temporalmente de un material sólido, pero soluble en agua y altamente lúbrico. El recubrimiento o la matriz hace que la superficie de implante sea más lisa y menos abrasiva, lo que reduce la fricción entre el implante y los tejidos durante la inserción y evita la acumulación de restos y bacterias en los poros. Además, la combinación de PA-PEG o la combinación de PA-PEG/polímero soluble en agua es muy resbaladiza cuando se humedece y proporciona una capa lubricante que se reemplaza continuamente a medida que el implante se mueve a lo largo de los planos de tejido. Después de la implantación, la matriz de llenado de poros se disuelve y se difunde, dejando una estructura porosa abierta para el crecimiento infiltrante de tejido. De manera ideal, las propiedades del material de matriz de PA-PEG/polímero cambiarán de lúbricas a adhesivas a medida que se adsorba fluido adicional, disminuyendo la aparición de malas posiciones después de la colocación inicial del implante. La matriz de PA-PEG/polímero usada para llenar los poros se puede formular, adicionalmente, para contener materiales farmacéuticos o fármacos que se liberan lentamente en la región local alrededor del implante a medida que el material se disuelve o dispersa. Si se prepara en una formulación anhidra, la matriz permite una estabilidad a largo plazo de algunas composiciones farmacéuticas sensibles al agua.

En una primera realización preferida, una combinación de PA-PEG o una combinación de PA-PEG/polímero, tal como una combinación de PE C50-PEG 16 y poloxámero 124, se aplica a la superficie de un implante poroso, por ejemplo, un implante de hidroxiapatita porosa y coralina, ya sea en el momento de la fabricación del implante o inmediatamente antes de la implantación. El material sólido de PA-PEG llena temporalmente los espacios en la superficie del implante, haciéndolo liso y resbaladizo cuando entra en contacto con fluidos de tejidos y más fácil de deslizarlo en su posición durante la cirugía, pero desaparece de los poros después de la cirugía, permitiendo el crecimiento infiltrante de tejido en la estructura abierta del implante.

En una segunda realización preferida, se fabrica un implante poroso de tal manera que sus poros se llenan en gran parte o completamente de un polímero reabsorbible. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante la colocación de un implante poroso en una combinación de PA-PEG o combinación de PA-PEG/polímero en estado fundido al vacío y dejándolo enfriar.

El implante resultante se puede cortar o mecanizar para conformarlo, según sea necesario, pero conserva una superficie autolubrificante lisa que le permite deslizarse a lo largo de los planos de tejido y previene la acumulación de restos dentro de los poros. Los implantes de polietileno porosos producidos de esta manera permanecen flexibles por que la combinación de PA-PEG o combinación de PA-PEG/polímero es relativamente blanda y maleable.

Una vez implantado, se producirá un crecimiento infiltrante vascular y de tejidos blandos en los poros del implante a medida que se reabsorba la combinación de PA-PEG.

En una tercera realización preferida, se usa una combinación de PA-PEG adecuada o una combinación de un PA-PEG con otro polímero soluble en agua o dispersable en agua para la fabricación de un implante poroso. La combinación de PA-PEG o combinación de PA-PEG/polímero se combina con partículas fusibles o enlazables, tales como partículas de polietileno, en el intervalo de tamaño mayor de aproximadamente 35 micrómetros a aproximadamente 1,0 mm de diámetro, en una proporción adecuada para permitir que la mayoría de las partículas entren en contacto entre sí. La combinación se coloca en un molde adecuado y se aplica a la combinación un proceso que hace que las partículas se fusionen entre sí. Tales procesos incluyen un breve período de calentamiento por encima del punto de fundición de las partículas de polietileno o el inicio de una reacción química para crear enlaces químicos entre las superficies anexas de las partículas adyacentes. La combinación de PA-PEG se puede retirar por lavado, a continuación, del implante poroso usando un disolvente adecuado, tal como la acetona, o se puede dejar actuar como lubricante para facilitar la inserción del implante durante la cirugía.

Otra realización preferida es una matriz adhesiva para implantación formulada con una combinación de PA-PEG o una combinación de PA-PEG/polímero anhidra y que contiene, además, uno o más compuestos bioactivos. Muchos compuestos bioactivos son inestables y pierden su actividad biológica en presencia de agua. Por lo tanto, una cuestión principal es formular una matriz adecuada que no contenga agua, pero que también sea no tóxica, biocompatible, se excrete fácilmente, sea fácil de usar y sencilla de fabricar. Estas ventajas, sus características de manipulación y las propiedades cohesivas y adhesivas, hacen que esta matriz sea particularmente adecuada como excipiente y sistema de administración de sustancias bioactivas. La formulación anhidra tiene el beneficio de proteger la actividad de los compuestos que tienen una estabilidad limitada en un entorno acuoso, no solo durante la fabricación y el almacenamiento, sino también después de que el material se implante en el cuerpo. Si está presente una traza de agua, la matriz puede servir para enlazar el agua para hacer que no esté disponible para interactuar con el fármaco. Además, existe el beneficio de poder incorporar materiales tanto hidrófilos como hidrófobos, que se retengan dentro de la masa del material de excipiente y solo se liberen al entorno circundante a medida que se disuelva la combinación de PA-PEG o PA-PEG/polímero. Una ventaja adicional es que, cuando se incorporan a la combinación de PA-PEG o la combinación de PA-PEG/polímero, determinadas moléculas, fármacos o compuestos en gran medida hidrófobos y poco solubles se dispersan fácilmente en los fluidos corporales mediante el PA-PEG a medida que se disuelve. No se conoce ningún material de la técnica anterior que tenga esta combinación de atributos.

Un ejemplo específico de esta realización preferida es una pasta osteogénica que comprende una combinación de PA-PEG o combinación de PA-PEG/polímero combinada con uno o más compuestos osteogénicos bioactivos, tales como la proteína morfogénica ósea (BMP en inglés), el TGF-beta u otro agente que estimula el crecimiento óseo y, opcionalmente, partículas inertes, tales como la hidroxiapatita, o partículas bioactivas, tales como los gránulos óseos o la DBM.

45 Ejemplos

Ejemplo 1: caracterización macroscópica de combinaciones de PE-PEG

Dos PE-PEG diferentes, PE C50-PEG 16 y PE C33-PEG 2,6, se obtuvieron a través de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Estos se combinaron con varios polímeros y copolímeros de polialquilen glicol diferentes y se evaluaron de la siguiente manera.

Método 1:

Las cantidades adecuadas de PE-PEG y el segundo polímero se colocaron en un recipiente de vidrio de borosilicato sellado y se incubaron en un horno de laboratorio a 125 °C durante 24 horas. A continuación, las muestras se mezclaron completamente mientras estaban calientes, se vertieron en moldes de metal antiadherentes precalentados y se enfriaron rápidamente mediante la colocación del molde en una placa fría mantenida a menos 10 °C. Cuando se retiró del molde, la combinación de PE-PEG/polímero estaba en forma de barras sólidas de dimensiones aproximadas de 5,08 cm (2 pulgadas) por 1,52 cm (0,6 pulgadas) por 0,318 cm (0,125 pulgadas).

Método 2:

Los recipientes de vidrio de borosilicato que contenían 10 g de PE-PEG y el segundo polímero en proporciones adecuadas se calentaron en un horno de microondas de laboratorio hasta que se observó que ambos componentes estaban completamente fundidos (de 1 min a 2 min). La masa fundida de polímero líquido se mezcló mediante la

agitación de los recipientes calientes, se vertió en jeringas de polipropileno de 10 ml abiertas y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se cortó a través el cilindro de jeringa usando una cuchilla afilada y la combinación de polímero sólido se expulsó en forma de varilla usando el émbolo de jeringa. A continuación, el material se cortó en discos de 1,9 cm (0,75 pulgadas) de diámetro x 0,318 cm (0,125 pulgadas) antes de la evaluación.

Evaluación de combinaciones de PE-PEG:

Después del mezclado inicial de las combinaciones de PE-PEG a 125 °C, la miscibilidad se determinó en estado fundido mediante la inversión rápida de los recipientes de vidrio de borosilicato sellados y el examen visual a 125 °C. Una fase individual transparente mostró compatibilidad o verdadera miscibilidad. La turbidez ligera mostró una compatibilidad parcial. La formación de gotitas (parecidas a las gotitas de aceite en agua), la turbidez significativa o dos fases distintas mostraron inmiscibilidad.

Tal como se suministran, ambos PE-PEG eran ceras duras y algo quebradizas que no podían deformarse a mano en estado sólido. Los polímeros combinados con los PE-PEG eran líquidos o pastas blandas a 25 °C, con las excepciones de PEG 900, que era un sólido blando, y PEG 1450, que era sólido. La diferencia en la dureza de los dos componentes en la fase sólida permitió que la compatibilidad del PE-PEG y el segundo polímero se explorara rápidamente mediante el trabajo de un pedazo de cada barra entre dedos enguantados. Una textura granular y la falta de cohesión después del trabajo indicaron que se había producido una separación de fases antes o durante el proceso de enfriamiento. Una consistencia similar a la cera, lisa y homogénea que mantenía la cohesión cuando se amasaba sugirió una buena compatibilidad. Las combinaciones más homogéneas, PE C50-PEG 16 con poloxámero 124 o poloxámero 235 (PLURONIC™ L44 o P85, respectivamente), se estudiaron con mayor detalle en un intervalo del 10 % al 90 % en p/p de PE-PEG preparado usando el Método 2.

Resultados mostrados en la Tabla 2

Estado fundido: los PE-PEG formaron mezclas homogéneas con todos menos uno de los poloxámeros. Estos incluyeron poloxámeros con un contenido de PEG de más del 10 % en p/p y una compatibilidad parcial con homopolímeros de PEG de baja masa molecular y un poloxámero que contenía el 10 % de PEG (PLURONIC™ L61). Las combinaciones de PE-PEG con poli(propileno glicol) y con un copolímero hidrófobo aleatorio de EO/PO (EP530) formaron un líquido turbio que se separó en dos fases distintas al reposar. Los PE-PEG formaron materiales similares al gel muy espesos en estado fundido con los PEG y la viscosidad aumentó con el aumento de la masa molecular de PEG.

Sólido: la evaluación de las barras sólidas confirmó las observaciones de miscibilidad en estado fundido. Las combinaciones miscibles formaron ceras que variaban de duras y quebradizas a blandas y similares a la grasa con una textura uniforme y sin granularidad. Las combinaciones que contenían del 70 % al 90 % eran generalmente sólidos cerosos blandos; aquellas con un contenido de PE-PEG (en p/p) del 70 % o menos eran sustancias adherentes o resbaladizas similares a la grasa. Las combinaciones inmiscibles mostraron una granularidad característica con partículas duras de PE-PEG dispersas en la matriz más blanda del segundo polímero. En aquellas combinaciones en las que el polímero inmisible era un líquido, el polímero líquido se expresó a partir del material a medida que se aplicaba presión.

Resultados mostrados en la Tabla 3

Las combinaciones en estado fundido de PE C50-PEG 16 con poloxámero 124 o poloxámero 235 fueron líquidos transparentes homogéneos en todo el intervalo de combinaciones de proporciones de combinación. Después del enfriamiento, las combinaciones que contenían del 10 % al 20 % de poloxámero 124 o del 20 % al 40 % de poloxámero 235 (en p/p) formaron ceras blandas que eran fáciles de trabajar entre los dedos, pero cohesivas y adhesivas a sustratos duros. Las propiedades de estas combinaciones parecían ser particularmente buenas para la hemostasia ósea o una matriz adhesiva blanda para partículas implantadas. Las combinaciones que contenían una proporción más alta de poloxámero respecto a PE-PEG homogéneo variaban de ceras adherentes a materiales similares a la gelatina o grasa blanda; se considera que estos materiales tienen una utilidad particular como lubricantes solubles o dispersables, materiales de matriz, excipientes y similares, para su uso en medicina, odontología y cirugía.

TABLA 2:

Tipo de PE-PEG	Mezclado con	Fundición en caliente	Separación de fases	Evaluación	Impresión
PE C33-PEG2,6	PPG, PM de 2.000, 10 %, 20 %, 30 %	Se pudo mezclar, líquido	Sí	Quebradizo, desmoronable, no cohesivo, más blando con más PPG	Cohesión insuficiente, inmisible/incompatible, no útil como cera
PE C50-PEG16		Más difícil de mezclar, líquido ligerament e turbio	Sí	Quebradizo, desmoronable, no cohesivo, más blando y resbaladizo con más PPG	Cohesión insuficiente, inmisible/incompatible, no útil como cera
PE C33-PEG2,6	PPG, PM de 4.000, 10 %, 20 %, 30 %	Se pudo mezclar, líquido	Sí	Quebradizo, desmoronable, no muy cohesivo, más blando y polvoriento con más PPG	Cohesión insuficiente, inmisible/incompatible, no útil como cera
PE C50-PEG16		Más difícil de mezclar, líquido ligerament e turbio	Sí	Quebradizo, desmoronable, resbaladizo, no cohesivo, con tacto granular, más blando con más PPG	Cohesión insuficiente, inmisible/incompatible, no útil como cera
PE C33-PEG2,6	PT 7200, 10 %, 20 %, 30 %	Se pudo mezclar, líquido	Sí	Difícil de trabajar inicialmente, algo parecido a la cera, pero no homogéneo: granos finos suspendidos en un aceite	Inmisible/incompatible
PE C50-PEG16		Más difícil de mezclar, líquido ligerament e turbio	Sí	Quebradizo, resbaladizo, no homogéneo, pastoso/adherente al 30 %	Inmisible/incompatible
PE C33-PEG2,6	EP530, 10 %, 20 %, 30 %	Se pudo mezclar, líquido	Sí	Quebradizo, más blando, pero desmoronable con más polímero añadido	Inmisible/incompatible
PE C50-PEG16		Más difícil de mezclar, líquido ligerament e turbio	Sí	Difícil de trabajar inicialmente, blando y adherente al 30 %	¿Parcialmente compatible?
PE C33-PEG2,6	PEG 900, 10 %, 20 %, 30 %	Turbio después del mezclado, líquido	Sí	Difícil de trabajar inicialmente, más blando, con tacto polvoriento y pérdida de cohesión con más PEG	Inmisible/incompatible
PE C50-PEG16		Gel espeso después del mezclado	No	Blando, similar a la cera, adherente al 20 %, muy adherente y el líquido se extrae por presión al 30 %	¿Parcialmente compatible? Puede ser una combinación útil con < el 20 % de PEG

(continuación)

Tipo de PE-PEG	Mezclado con	Fundición en caliente	Separación de fases	Evaluación	Impresión
PE C33-PEG2,6	PLURONIC L61 (poloxámero 181), 10 %, 20 %, 30 %	Se pudo mezclar, líquido		Difícil de trabajar inicialmente, más blando, con tacto polvoriento y pérdida de cohesión al 20 %, 30 %	Inmiscible/incompatible
PE C50-PEG16		Se pudo mezclar, líquido		Similar a la cera, difícil de comenzar, más blando, pero adherente al 20 %, muy adherente y desmoronable al 30 %	¿Parcialmente compatible? Puede ser una combinación útil al < 20 % de L61
PE C33-PEG2,6	PLURONIC P123 (poloxámero 403), 10 %, 20 %, 30 %	Se pudo mezclar, líquido		Difícil de trabajar inicialmente, más blando, con tacto polvoriento y pérdida de cohesión con el 30 % de P123	Inmiscible/incompatible
PE C50-PEG16		Se pudo mezclar, líquido		Similar a la cera, difícil de comenzar, más blando, pero adherente al 20 %, muy adherente y el líquido se extrae por presión al 30 %	¿Parcialmente compatible? Puede ser una combinación útil al < 20 % de P123
PE C50-PEG16	PEG 400, 10 %, 20 %, 30 %	Viscoso, similar al gel, ligerament e turbio	No	10 %, difícil de comenzar, 20 % blando, 30 % muy blando, la totalidad permanece en forma de ceras blandas cohesivas con el trabajo.	Todos son ceras buenas, de blandas (10 %) a muy blandas (30 %): ligeramente oleosas, parecen ser compatibles, pero no completamente miscibles
PE C50-PEG16	PEG 600, 10 %, 20 %, 30 %	Muy viscoso, similar al gel	¿Ligera?	Difícil de comenzar, se reblandece rápidamente al 20 %, el 30 % muy blando/adherente, grumos.	Las ceras están bien, se reblandecen con el trabajo, pero se vuelven adherentes: no completamente miscibles
PE C50-PEG16	PEG 1450, 10 %, 20 %, 30 %	Viscoso, similar al gel	Sí	Muy difícil de comenzar, el 10 % quebradizo, el 30 % se convierte en cera oleosa con el trabajo, pero puede que no sea completamente cohesivo	Ceras más duras que se vuelven oleosas con el trabajo: miscibles incompletamente
PE C50-PEG16	PLURONIC L44 (poloxámero 124), 10 %, 20 %, 30 %	Líquido transparente de flujo libre	No	10 %, difícil de comenzar, 20 % blando, 30 % muy blando, la totalidad permanece en forma de ceras blandas cohesivas con el trabajo	Todos son ceras buenas, de duras (10 %) a muy blandas (30 %): parece una combinación completamente miscible
PE C50-PEG16	PLURONIC P85 (poloxámero 235), 10 %, 20 %, 30 %, 40 %	Líquido transparente de flujo libre	No	La totalidad es difícil de trabajar inicialmente, se necesita un esfuerzo significativo. El 20 %, 30 % de las combinaciones son buenas ceras, el 40 % es más blando y resbaladizo	Combinación miscible, prepara buenas ceras, blandura controlada mediante la proporción de P85

TABLA 3:

PE C50-PEG 16 (%)	Poloxámero 124 (%)	Aspecto (sólido)	Propiedades
10	90	Barra de color blanco	Grasa
20	80	Barra brillante de color blanco	Crema/grasa oleosa
30	70	Barra de color blanco	Crema oleosa y adherente, adhesión > cohesión (no se puede mantener en una bola)
40	60	Barra de color blanco	Cohesión adherente y oleosa, adecuada solamente para mantener el conjunto
50	50	Barra de color blanco	Adherente, oleoso, adhesivo, cohesivo
60	40	Barra de color blanquecino	Muy blando, oleoso, muy adherente después del trabajo, cohesión > adhesión
70	30	Barra de crema	Muy blando, oleoso, se vuelve adherente con el trabajo
80	20	Barra de crema	Más blando que 90/10: se corta como la mantequilla, fácil de trabajar, adherente con el trabajo
90	10	Barra de crema	Blando, fácil de trabajar.
PE C50-PEG 16 (%)	Poloxámero 235 (%)	Aspecto (sólido)	Propiedades
10	90	Barra de color blanquecino	Grasa oleosa
20	80	Barra de color blanquecino	Crema/grasa oleosa
30	70	Barra de color blanquecino	Pasta muy adherente: no se puede mantener la muestra en una bola
40	60	Barra de color blanquecino	Pasta adherente: se puede mantener en una bola (solamente)
50	50	Barra de color blanquecino	Muy blando, tacto oleoso: se vuelve adherente con un poco de trabajo
60	40	Barra de color blanquecino	Blando, fácil de trabajar, adherente después de un poco de trabajo
70	30	Barra de crema	Blando, fácil de trabajar, un poco adherente con mucho trabajo
80	20	Barra de crema	Más blando que 90/10: se agrieta cuando se dobla, cera blanda con el trabajo
90	10	Barra de crema	Duro, se rompe cuando se dobla, después del trabajo no se mantiene en conjunto

Ejemplo 2: evaluación microscópica de combinaciones binarias de PE-PEG/poloxámero

- 5 Se examinó una combinación de poloxámero-PE-PEG que se combinó bien y formó una fase individual homogénea lisa tanto en estado fundido como sólido en busca de evidencias de cualquier separación de fases a escala microscópica.

10 Método: el PE C50-PEG16 (Sigma-Aldrich) se combinó con el poloxámero 124 (P124), tal como se describe en el Ejemplo 1, en proporciones que variaban del 10 % de P124 al 90 % de P124. Mientras estaba en estado fundido, se colocaron aproximadamente 20 microlitros de cada combinación en un portaobjetos de microscopio de vidrio calentado previamente hasta aproximadamente 150 °C y se cubrió con un portaobjetos de cubierta de vidrio. El portaobjetos se colocó, a continuación, en un microscopio equipado con óptica de contraste de interferencia diferencial Nomarski y se observó con un aumento de 400x a medida que la combinación de polímeros se enfriaba hasta temperatura ambiente.

15 Resultados: mientras estaban líquidas, las combinaciones de los dos polímeros eran macroscópicamente transparentes al agua sin ninguna turbidez, efecto Schlieren u otra evidencia de separación de fases. Microscópicamente, resultaba evidente que la combinación líquida era de una fase individual, con la excepción de unas pocas burbujas esféricas pequeñas de un componente líquido inmiscible presente en mucho menos del 0,1 %.

No hubo ninguna evidencia de separación de fases cuando la mezcla líquida se enfrió y solidificó. El componente de PE-PEG cristalizó a partir de una gran cantidad de focos independientes en cada campo óptico, extendiéndose los frentes principales de la cristalización por todo el líquido hasta encontrarse entre sí, dejando dominios de cristal claramente definidos. Tal como se muestra en la Figura 1, en todas las combinaciones de todas las proporciones del 10 % de P124 al 90 % de P124, la estructura de cristal de PE-PEG llenó todo el campo, sin huecos ni espacios ni ninguna otra evidencia de que la distribución de P124 se distribuyera de manera no homogénea a través de la combinación sólida. Visualmente, el aspecto de todas las combinaciones del 10 % de P124 (90 % de PE-PEG) al 70 % de P124 (30 % de PE-PEG) fue esencialmente similar; en la combinación del 90 % de P124 (10 % de PE-PEG), la estructura de cristal era más abierta, con cristales individuales más largos. Estos resultados fueron consistentes con las propiedades en masa de las combinaciones, que eran sólidos cerosos a temperatura ambiente en el intervalo del 10 % de P124 al 50 % de P124, que se volvían cada vez más blandos con un aumento del contenido de P124. Las combinaciones con el 70 % y el 90 % de P124 eran una cera blanda y una cera/grasa muy blanda, respectivamente.

Conclusión: el sistema binario de poloxámero 124 y PE C50-PEG16 formó combinaciones estables sin evidencia de separación de fases en estado fundido o sólido en un amplio intervalo de proporciones. La miscibilidad de los polímeros hace que la combinación se comporte como una aleación con propiedades físicas que dependen de las proporciones relativas de los polímeros de dos componentes y presente propiedades ventajosas que no se presentan en ninguno de los polímeros de componentes por sí solos. El descubrimiento de combinaciones novedosas de PE-PEG con otros polímeros biocompatibles y solubles en agua es un resultado inesperado, debido a que la mayoría de las combinaciones binarias de diferentes polímeros, incluso los polímeros que están químicamente relacionados, son normalmente incompatibles e inmiscibles y se separan espontáneamente en fases individuales.

Tal como se muestra en las Tablas 2 y 3, las combinaciones de poloxámero 235 (PLURONIC™ P85, BASF) con PE C50-PEG16 también formaron sólidos homogéneos y estables en un intervalo de concentraciones, lo que indica que esta combinación también forma una combinación miscible. Determinados poloxámeros de otro tipo y copolímeros de bloques relacionados de otro tipo también pueden ser compatibles con los PE-PEG y los PA-PEG de otros tipos. En particular, se pueden preparar composiciones ventajosas mediante la combinación de PA-PEG con otros poloxámeros, tales como L186 y P303 (también conocidos como PLURONIC™ L64 y P103, BASF), que son líquidos o pastas en el intervalo de temperatura de 4 °C a 40 °C.

Ejemplo 3: composición cerosa de PE-PEG para hemostasia ósea

Se puede producir un material ceroso preferido con utilidad como agente de hemostasia ósea de la siguiente manera. Aproximadamente 900 g de PE C50-PEG 16 y 100 g de poloxámero P124, preferentemente PLURONIC™ L44NF (BASF), se colocan en un recipiente de vidrio sellado PYREX® y se calientan hasta una temperatura de 110 °C en un horno. El matraz se coloca en un mezclador de rodillos hasta que el contenido se combine completamente entre sí para formar un líquido de color amarillo claro de baja viscosidad y, a continuación, se deja reposar a 110 °C hasta que todas las burbujas de aire hayan escapado del líquido. El líquido se dispensa, a continuación, directamente en moldes de metal recubiertos con TEFLON® mantenidos a una temperatura de 110 °C. Los moldes se cubren y se dejan enfriar hasta temperatura ambiente durante hasta 24 horas. La combinación sólida de PE-PEG/polímero se retira y se coloca en paquetes de papel de aluminio individuales revestidos con un recubrimiento de polietileno. A continuación, estos paquetes se colocan en bolsas adecuadas para dispositivos implantables estériles y el material hemostático se esteriliza usando un haz de electrones o irradiación gamma.

Ejemplo 4: composición de carga ósea

Una composición similar a la masilla preferida con utilidad como carga ósea se puede producir de la siguiente manera: una relación de tres partes en peso de PE C50-PEG 16 y una parte en peso de 100 g de poloxámero P124, preferentemente PLURONIC™ L44NF (BASF), se colocan en un recipiente de vidrio sellado PYREX® y se calientan hasta una temperatura de 110 °C en un horno. El matraz se coloca en un mezclador de rodillos hasta que el contenido se combine completamente entre sí para formar un líquido de color amarillo claro de baja viscosidad y, a continuación, se deja reposar a 110 °C hasta que todas las burbujas de aire hayan escapado del líquido. A continuación, el líquido se vierte en un recipiente de cuello ancho adecuado y se deja enfriar hasta temperatura ambiente, formando un sólido ceroso blando.

Dos partes en volumen de la combinación de PE-PEG/polímero blanda y tres partes en volumen de partículas de polietileno que varían en tamaño de 50 micrómetros a 300 micrómetros se amasan mecánicamente en conjunto a temperatura ambiente o por debajo hasta que las partículas se incorporen total y homogéneamente en la combinación de PE-PEG/polímero. Si se desea, la mezcla se puede mantener, a continuación, al vacío durante 24 horas para permitir que las burbujas de aire escapen del interior de la formulación. La formulación se dispensa, a continuación, directamente en jeringas de plástico de volúmenes de 1 a 5 cm³, que se han modificado para eliminar la punta Luer habitual y, en su lugar, tienen una abertura más amplia de al menos 3-4 mm de diámetro frente al émbolo. A continuación, los extremos abiertos de las jeringas llenas se tapan y las jeringas se colocan en paquetes de papel de aluminio individuales revestidos con un recubrimiento de polietileno. El producto se esteriliza usando la dosis adecuada de radiación plasmática. Se pueden producir otras composiciones preferidas de una manera muy similar usando otras

partículas, tales como gránulos de hidroxilapatita, esquiras óseas o DBM. La consistencia de cualquiera de estas composiciones puede variar de una pasta blanda a una masilla dura de al menos cuatro maneras: mediante la combinación del PE-PEG y el polímero en diferentes proporciones; mediante la selección de un PE-PEG o polímero diferente; mediante la incorporación de una fracción de partículas de mayor o menor volumen en la formulación o mediante la selección de partículas de diferente tamaño y forma.

Ejemplo 5: hemólisis y citotoxicidad

Los materiales a usar en la implantación en el cuerpo deben ser biocompatibles y no tóxicos para las células, especialmente las células del tejido en contacto inmediato con el implante. Se realizan dos ensayos convencionales para evaluar la toxicidad celular y la biocompatibilidad. El ensayo de hemólisis detecta si la membrana de glóbulos rojos está dañada por la exposición a la sustancia. El ensayo de citotoxicidad examina la biocompatibilidad a largo plazo con células vivas en cultivo.

Hemólisis: se llenaron tubos de ensayo de polipropileno de 15 ml hasta la marca de 10 ml con soluciones isotónicas tamponadas de PE-PEG y otros compuestos de referencia como controles positivos y negativos, de la siguiente manera (de derecha a izquierda en la Figura 2):

- 1) PBS solo, el control negativo
- 2) PEG 600
- 3) Diestearato de PEG 400, una molécula lineal de PEG conjugada con dos cadenas de alcano C18, una en cada extremo del PEG
- 4) Pe C33-PEG 2,6, un PE-PEG con segmentos cortos de PEG
- 5) PE C50-PEG 16
- 6) PE C50-PEG 4, un PE-PEG de peso molecular más alto con una relación de PE respecto a PEG similar al n.º 4
- 7) PE C33-PEG 10,5, similar al n.º 4, pero con segmentos de PEG más largos
- 8) Brij 700, un éter graso tensioactivo no iónico producido a partir de alcohol estearílico y óxido de etileno, equivalente a PE C18-PEG 100
- 9) Dodecil sulfato de sodio, un detergente iónico de alcano sulfatado
- 10) Agua destilada que causa la lisis osmótica de los RBC (es decir, el control positivo)

Se añadieron dos mililitros de una suspensión al 40 % en v/v de glóbulos rojos (RBC) lavados a cada tubo y se incubaron con la solución de ensayo a 37 °C durante dos horas. Los tubos se centrifugaron, a continuación, a 1.750 g durante 10 minutos para sedimentar los RBC intactos. La hemoglobina en el sobrenadante por encima de los RBC empaquetados indica la hemólisis.

Resultados: la presencia de ausencia de hemólisis significativa resulta claramente visible en los tubos 7 a 10 en la Figura 2. Los tubos 8 y 9 contenían tensioactivos fuertes que se sabe que alteran la bicapa lipídica de la membrana de RBC. El PE C33-PEG 10,5 (tubo 7) también causó una hemólisis significativa, pero no se observó ninguna evidencia de hemólisis con los otros PE-PEG, incluyendo el diestearato de PEG o el PEG solo.

Conclusión: los PE-PEG de peso molecular más alto, tales como los compuestos C50, no causan hemólisis. Algunos PE-PEG con cadenas de alcanos más cortas (por ejemplo, PE C33-PEG 10,5 y Brij 700) causaron hemólisis, pero otros no. Resulta probable que el potencial hemolítico dependa tanto del peso molecular absoluto de los bloques de PE y PEG como también del equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) relativo de la molécula, de tal manera que los compuestos con un componente de PEG muy pequeño sean tensioactivos muy débiles y no puedan alterar la integridad de los lípidos de la membrana de RBC.

Citotoxicidad: se evaluó la citotoxicidad de PE C50-PEG 16 mediante un ensayo de difusión en agar, tal como se define en la ISO 10993-5 (1999). Se moldearon muestras del PE-PEG en discos delgados y se colocaron sobre un cultivo celular de fibroblastos de ratón (células L929) en agar blando; se usó un pedazo equivalente de caucho natural como control positivo. La reacción de las células respecto a la muestra para ensayo se evaluó en el microscopio después de 24 horas y 48 horas de cultivo a 37 °C y se calificó en una escala de 0 a 5, que corresponde de un efecto no detectable (grado 0) a un efecto grave que se extiende a una zona 1 cm más allá del área expuesta a la muestra para ensayo (grado 4).

Resultados: el PE C50-PEG 16 mostró una reacción de grado 1 a las 24 horas y de grado 2 a las 48 horas, que corresponde a un efecto leve en las células directamente debajo de la muestra para ensayo. El control positivo mostró una respuesta de grado 3 con una zona de influencia que se extendía 7 mm más allá del área o la exposición.

Conclusión: la actividad biológica leve de grado 2 se considera que es un resultado negativo, lo que indica que el PE C50-PEG 16 no es citotóxico.

Ejemplo 6: cálculo del potencial de hinchamiento máximo

Los polímeros hidrófilos sólidos mostrarán un aumento inicial en el volumen global después de la exposición al agua,

- lo que dependerá de las velocidades relativas a las que el agua se absorbe en la masa del material y la velocidad a la que el material se disuelve completamente y migra al exterior de la superficie. Un material deseado para la implantación no se hincha significativamente después de la exposición a fluidos corporales, no se disuelve de inmediato y permanecerá en el sitio durante unas pocas horas o varios días. Resulta difícil modelar el potencial de hinchamiento de un polímero sólido *in vitro*, dado que se deben hacer muchas suposiciones acerca de la velocidad de movimiento del material disuelto que se aleja de la fase en masa, que depende no solo de la rapidez con la que el material se puede disolver, sino también de la viscosidad de la solución y la restricción al flujo que presentan los tejidos circundantes.
- 5 Sin embargo, resulta posible calcular un límite superior teórico de hinchamiento de un polímero hidrófilo si se conoce la viscosidad intrínseca del polímero. La viscosidad intrínseca es una medida del volumen ocupado por el polímero completamente hidratado a dilución infinita, punto en el que cada molécula de polímero se separa de cualquier otra. Dado que el componente de PE de la molécula de PE-PEG se puede considerar que es completamente hidrófobo, entonces el volumen máximo de la molécula de PE-PEG hidratado será igual a o menor que el de una molécula de PEG del mismo peso molecular y el volumen total ocupado por el PE-PEG cuando está completamente disuelto viene dado por el volumen de cada bloque de PEG hidratado multiplicado por el número de bloques de PEG presentes. La Tabla 4 muestra los resultados de tales cálculos de los PE-PEG, en comparación con otros polímeros hidrófilos.

Tabla 4:

	C50 / E16	C50 / E4	C33 / E10,5	C33 / E2,6	Poloxámero 188	PEG 6000
Moles de EO por bloque de PEG	16	4	10,5	2,6	150	136
Viscosidad intrínseca de bloque de PEG (η) en ml/g	3,93	1,56	2,99	1,17	18,2	17,2
Proporción de PEG en la molécula (p/p)	0,5	0,2	0,5	0,2	0,8	1,0
Volumen hinchado máximo (Vs) por g	2,52	1,19	2,05	1,11	13,4	15,6
Vs cuando el 10 % del material está hidratado	1,15	1,02	1,10	1,01	2,24	2,46
Con respecto a PEG 6000 (%)	10,4 %	1,3 %	7,2 %	0,8 %	84,9 %	100 %

- 20 La viscosidad intrínseca de una molécula de PEG equivalente al bloque de PEG se calcula a partir del peso molecular de PEG usando la ecuación de Mark-Houwink. El hinchamiento máximo por gramo de material se calcula como el volumen ocupado por una molécula de PEG equivalente multiplicado por la fracción de masa de PEG en la molécula. Se puede observar que el volumen hidratado (Vs) ocupado por el poloxámero 188, que contiene aproximadamente el 80 % de PEG en masa, y el PEG 6000 puro sería 13-15 veces más alto que el volumen del material sólido. Por el contrario, el aumento máximo en el volumen previsto en los PE-PEG es de aproximadamente el 150 % (2,52 por g de PE C50-PEG16) y menor. Siendo todo lo demás igual, se predeciría que el hinchamiento máximo del PE C50-PEG16 es de aproximadamente el 10 % del de PEG 6000.

- 30 En la práctica, solo una pequeña proporción del polímero se hidrataría en cualquier momento, antes de disolverse completamente y difundirse al exterior del sitio. Suponiendo una hidratación promedia del 10 % en cualquier momento (es decir, el 10 % del polímero está completamente hidratado o todo el polímero está hidratado al 10 % o en algún punto intermedio), el hinchamiento máximo posible del PE C50-PEG16 sería del 15 %, en comparación con aproximadamente el 150 % del PEG 6000.

- 35 Se puede observar que los PE-PEG tienen un potencial de hinchamiento máximo considerablemente más bajo que otros tipos de polímeros biocompatibles que se usan comúnmente en formulaciones de hidrogel. Este límite teórico nunca se abordaría en la práctica y muchos otros factores podrían modificar el hinchamiento real, tal como se ha analizado anteriormente, pero es útil como medio para comparar el comportamiento de hinchamiento subyacente de diferentes polímeros.

Ejemplo 7: incorporación de colorantes hidrófobos e hidrófilos en una matriz de combinación de PE-PEG/polímero

- 45 El objetivo de estos estudios fue determinar si los compuestos fuertemente hidrófobos e hidrófilos se pueden incorporar fácilmente en una combinación anhidra de PE-PEG o PE-PEG/polímero y modelar su retención y liberación de tales compuestos del material de PE-PEG cuando se coloca en un entorno acuoso.

- 50 El disolvente rojo 24 (SR24, CI 26105, también conocido como Sudán IV) se eligió como sustancia de ensayo hidrófoba. El SR24 es un colorante rojo muy hidrófobo y lipófilo usado para etiquetar combustibles de hidrocarburos, tales como el queroseno, para colorear ceras y como tinción histológica selectiva de grasas y aceites. El SR24 es muy soluble en disolventes de hidrocarburos, pero tiene una solubilidad insignificante en agua.

El rosa de Bengala (CI 45440, rojo ácido 94), un colorante rosa rosado con una alta solubilidad en agua (36 % en p/p), se seleccionó como agente hidrófilo de modelo. El rosa de Bengala se usa comúnmente en medicina como colorante marcador, tal como para visualizar el daño a la conjuntiva del ojo.

Método: el PE C50-PEG16 se combinó con PLURONIC™ L44 en una relación de 7:3 en p/p, tal como se describe en el Ejemplo 3. El rosa de Bengala (100 mg) y el SR24 (100 mg) se mezclaron con alícuotas de 5 g de PE-PEG en estado fundido y una combinación de PE-PEG/poloxámero y se mantuvieron a 110 °C con mezclado hasta que el colorante se disolvió por completo.

Se prepararon diez tubos de ensayo de vidrio pequeños (6 ml), tal como se muestra en las Tablas 5-6. Los tubos 4-7 contenían 0,5 g de las muestras de PE-PEG y PE-PEG/polímero que se mezclaron con colorante, los tubos 2, 3, 8 y 9 contenían 0,5 g de las muestras de PE-PEG y PE-PEG/polímero (sin colorante) y 10 mg de colorante añadidos por separado (después de que el PE-PEG o la combinación se hubiera solidificado) y los tubos 1 y 10 contenían solo el colorante, como controles.

Tabla 5. Colorante hidrófilo (rosa de Bengala)

Tubo	Contenido	Conc. máx. (mg/ml)	Tiempo hasta la conc. máx.
1	Solo colorante	210	Inmediato
2	PE-PEG, colorante, sin mezclar	211	Inmediato
3	Combinación de PE-PEG/polímero, colorante, sin mezclar	213	Inmediato
4	Colorante disperso en PE-PEG	5	> 6 días
5	Colorante disperso en combinación de PE-PEG/polímero	47	≈ 6 días

Tabla 6. Colorante hidrófobo (SR24, disolvente rojo 24)

Tubo	Contenido	Conc. máx. (mg/ml)	Tiempo hasta la conc. máx.
6	Colorante disperso en combinación de PE-PEG/polímero	4,6	> 6 días
7	Colorante disperso en PE-PEG	12,3	≈ 3 días
8	Combinación de PE-PEG/polímero, colorante, sin mezclar	0,7	-
9	PE-PEG, colorante, sin mezclar	6,8	> 6 días
10	Solo colorante	0,0	-

Cada tubo de ensayo de vidrio se fijó al interior de un tubo de centrifuga de polipropileno de 50 ml con un adhesivo de silicona. Se añadieron cincuenta ml de solución salina tamponada con fosfato a cada uno de los tubos y se oscilaron suavemente durante seis días. En los puntos temporales adecuados, la concentración de colorante en el tampón se midió usando un espectrofotómetro. El colorante SR24 se midió a 516 nm, la concentración de rosa de Bengala se estimó a partir de la absorción máxima $\lambda_{\text{máx}}$ de 540 nm a 560 nm.

Resultados: ambos colorantes se fundieron y/o disolvieron fácilmente en la combinación de PE-PEG y PE-PEG/poloxámero a 110 °C, formando una solución de color roja o rosa ópticamente transparente, sin traza de colorante no disuelto. Cuando se enfriaron, las ceras sólidas eran uniformemente de color rojo oscuro y rosa oscuro, sin evidencia de falta de homogeneidad en la distribución de cualquiera de los colorantes.

El colorante de rosa de Bengala se disolvió inmediatamente al entrar en contacto con el agua (tubos 1 a 3), pero el colorante contenido en el PE-PEG o la combinación de PE-PEG (tubos 4 y 5) se disolvió más lentamente, especialmente en el PE-PEG solo (tubo 5), lo que indica que el colorante está protegido del contacto con el agua. El componente PLURONIC™ L44 más hidrófilo en el tubo 4 aparentemente aumentó la velocidad de hidratación, en comparación con el tubo 5, y aceleró la liberación de colorante.

El colorante hidrófobo SR24 mostró cero solubilidad en agua (tubo 10) y la presencia de la combinación de PE-PEG/PLURONIC™ L44 (tubo 8) no dio como resultado una solubilización significativa del colorante. La solubilidad acuosa de SR24 aparentemente se potenció en gran medida después de la incorporación al PE-PEG (tubo 7) y el colorante rojo se dispersó o disolvió uniformemente en todo el tampón, alcanzando una concentración de equilibrio después de tres días. La presencia de PLURONIC™ L44 en la combinación (tubo 6) redujo o ralentizó la transferencia de SR24 a la fase acuosa, lo contrario del efecto observado con el rosa de Bengala. Una observación inesperada fue que el PE-PEG sin PLURONIC™ L44 (tubo 9) también facilitó la transferencia de SR24 a la fase acuosa. Los poloxámeros y los PE-PEG tienen propiedades tensioactivas, por lo que se previó que, en estos estudios, se podría

observar cierto grado de solubilidad potenciada del colorante hidrófobo, pero el hallazgo de que el PE-PEG era considerablemente más eficaz que los poloxámeros fue inesperado.

5 En conclusión, el PE-PEG, ya sea por sí solo o combinado con otro componente, tiene la capacidad de disolver moléculas tanto hidrófobas como hidrófilas en ausencia de agua y, sorprendentemente, tanto facilitar la liberación de un compuesto de modelo muy hidrófobo en un medio acuoso en el que normalmente es insoluble como controlar la velocidad de liberación de un compuesto muy hidrófilo que de otro modo se disolvería casi de inmediato. En la solubilización de un compuesto hidrófobo, el PE-PEG fue superior a un tensioactivo de poloxámero. Esta combinación de propiedades, junto con las características deseables de manipulación del material (es decir, maleable, flexible, 10 adhesivo y cohesivo), es inesperada y previamente desconocida en una clase individual de material biocompatible y claramente ventajosa en muchos usos médicos, dentales y quirúrgicos diversos.

Todas las modificaciones y sustituciones que entren dentro del significado de las reivindicaciones y el intervalo de sus equivalentes legales se han de incluir dentro de su alcance. Una reivindicación que use la expresión de transición "que 15 comprende" permite la inclusión de otros elementos dentro del alcance de la reivindicación; la invención también se reivindica mediante el uso de la expresión de transición "que consiste esencialmente en" (es decir, que permite la inclusión de otros elementos dentro del alcance de la reivindicación si estos no afectan materialmente al funcionamiento de la invención) o la expresión de transición "que consiste" (es decir, que permite solo los elementos enumerados en la reivindicación distintos de las impurezas o actividades intrascendentes que normalmente se asocian a la invención), en lugar de la expresión "que comprende". Cualquiera de las tres transiciones se puede usar para 20 reivindicar la invención.

Se debe entender que un elemento descrito en la presente memoria descriptiva no se debe interpretar como limitación de la invención reivindicada, a menos que se mencione explícitamente en las reivindicaciones. Por tanto, las 25 reivindicaciones son la base para la determinación del alcance de la protección legal otorgada, en lugar de una limitación de la memoria descriptiva que se lee en las reivindicaciones.

Además, no se pretende establecer una relación particular entre las limitaciones de una reivindicación, a menos que tal relación se mencione explícitamente en la reivindicación (por ejemplo, la disposición de los componentes en una 30 reivindicación de producto o el orden de las etapas en una reivindicación de método no es una limitación de la reivindicación, a menos que se indique explícitamente que lo es).

Las realizaciones descritas se deben considerar únicamente como ilustrativas, no restrictivas, debido a que el alcance de la protección legal provista para la invención se indicará en las reivindicaciones adjuntas, en lugar de en la presente 35 memoria descriptiva.

REIVINDICACIONES

1. Una composición polimérica fluida o maleable en forma esencialmente seca, que comprende:
 - 5 (a) un copolímero de bloques de poli(alquileno)-poli(etilen glicol) y
(b) un polímero o copolímero de poli(alquilen glicol),
caracterizada por que dicha composición se prepara mediante la combinación de los componentes (a) y (b) en conjunto sin la adición de agua u otro líquido.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en donde el polímero o copolímero de poli(alquilen glicol) es un copolímero de poli(propilen glicol)-poli(etilen glicol).
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición se puede adherir a un hueso, a un diente, a la piel, a las membranas de la mucosa o a otros tejidos corporales.
- 15 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la composición es biocompatible y reabsorbible.
- 20 5. Una composición para su uso en medicina, odontología o cirugía, que comprende:
 - (a) una composición de copolímero fluida o maleable, que está compuesta de (i) un copolímero de poli(alquileno)-poli(etilen glicol) y (ii) un copolímero de poli(propilen glicol)-poli(etilen glicol); y
 - (b) partículas biocompatibles e inertes, en donde dichas partículas se enlazan entre sí mediante dicha composición polimérica;
 - 25 **caracterizada por que** dichas partículas se retienen en una localización deseada dentro del cuerpo (i) durante el transcurso de un procedimiento médico, dental o quirúrgico; o (ii) después de completar un procedimiento médico, dental o quirúrgico durante un período de tiempo en el intervalo de 2 días a 180 días.
- 30 6. La composición de la reivindicación 5, en donde dichas partículas se seleccionan del grupo que consiste en esquirlas o polvo de hueso, hueso desmineralizado, hidroxiapatita, polietileno y cualquier combinación de los mismos, opcionalmente, en donde dichas partículas ocupan del 10 % en volumen al 64 % en volumen de dicha composición, opcionalmente, en donde dichas partículas tienen un tamaño de 35 micrómetros a 500 micrómetros.
- 35 7. La composición de la reivindicación 5, en donde las partículas son fragmentos derivados de hueso autólogo o alogénico.
8. La composición de la reivindicación 3 para su uso en un método para lograr la hemostasia mediante la aplicación dicha composición a hueso cortado o dañado.
- 40 9. La composición de la reivindicación 1, que se prepara mediante la combinación en conjunto de los copolímeros en una forma esencialmente seca sin la adición de agua u otro líquido y que es adecuada para su uso previsto sin la adición de ningún agua u otro líquido.
- 45 10. La composición de la reivindicación 1, en donde los copolímeros son biocompatibles y sustancialmente no tóxicos.
- 50 11. Una composición para su uso en medicina, odontología o cirugía, compuesta de:
 - (a) al menos un agente bioactivo, un dispositivo médico/quirúrgico u otro producto terapéutico y
 - (b) una composición de copolímero fluida o maleable;
 - caracterizada por que** dicha composición de copolímero está compuesta de (i) un copolímero de poli(alquileno)-poli(etilen glicol) y (ii) un polímero o copolímero de poli(alquilen glicol).
12. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 3 para su uso como adhesivo, cohesivo, carga, lubricante o cualquier combinación de los mismos.

100 % de PE-PEG

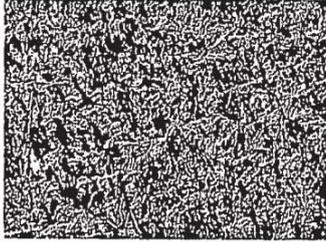


Figura 1A

30 % de PE-PEG/70 % de poloxámero 124

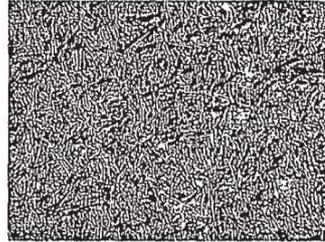


Figura 1E

90 % de PE-PEG/10 % de poloxámero 124

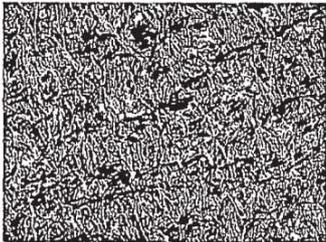


Figura 1B

10 % de PE-PEG/90 % de poloxámero 124

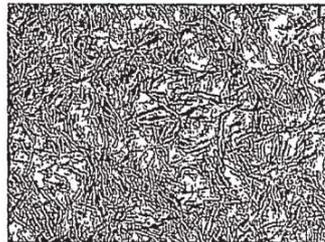


Figura 1F

80 % de PE-PEG/20 % de poloxámero 124

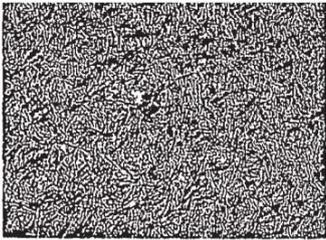


Figura 1C

100 % de poloxámero 124
La línea curvada es parte de una burbuja de aire pequeña en el polímero líquido

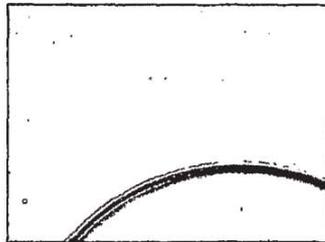


Figura 1G

50 % de PE-PEG/50 % de poloxámero 124

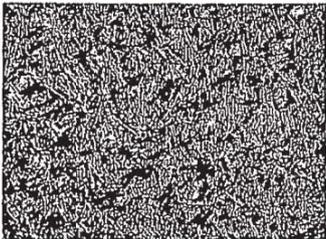


Figura 1D

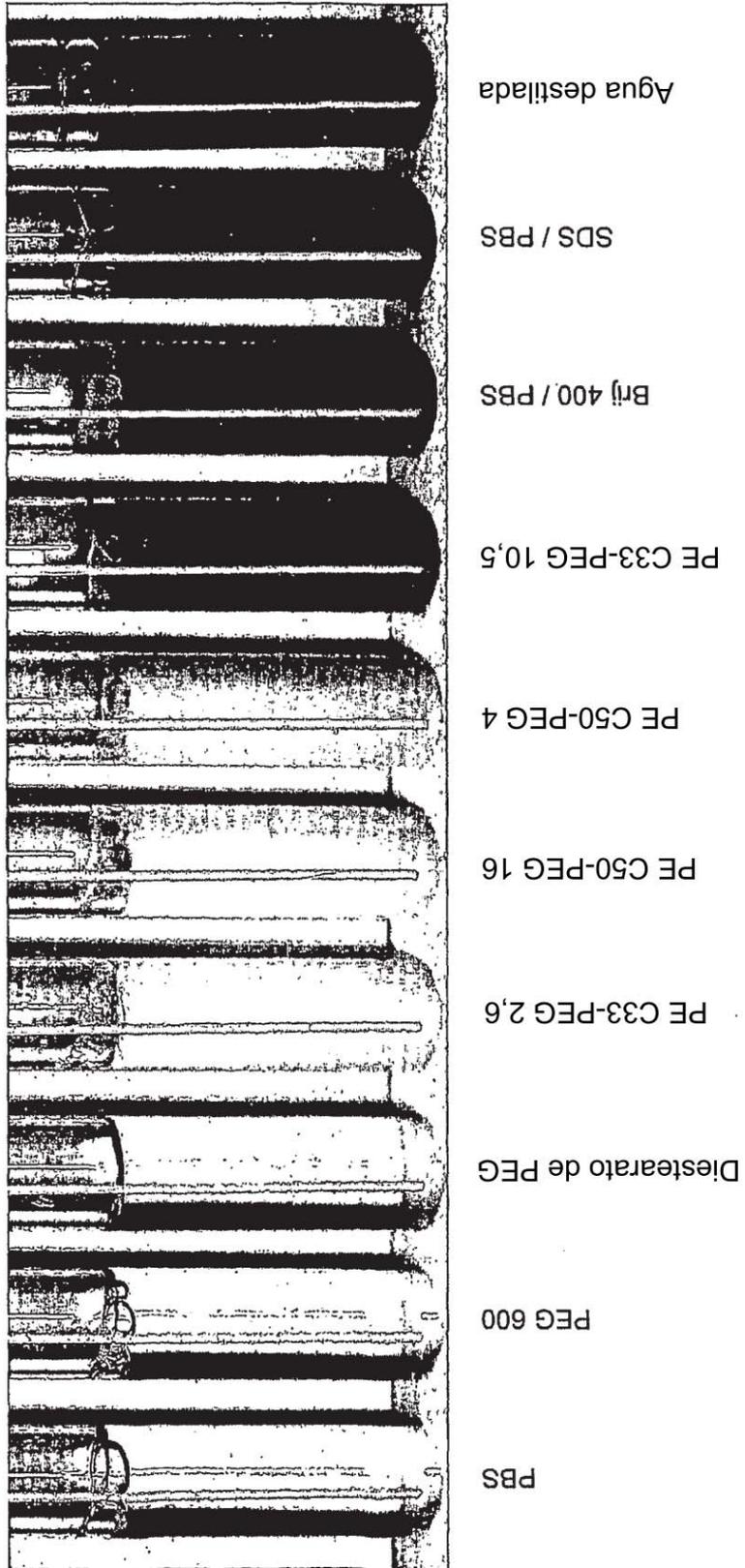


Figura 2