



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PC T
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-118379

54. TÍTULO Mezclas de Polimeros Termocicloscantes para aplicaciones de Biomaterial

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL B01F

71. SOLICITANTE Drexel University - Gelifex, Inc.

DOMICILIO Estados Unidos

74. APODERADO Lilia Rodriguez D'Almeida

22. BOGOTÁ, D. C., Noviembre 22/2005

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2) LICITANTE
(71)

Nombre: 1. DREXEL UNIVERSITY,
2. GELIFEX, INC.

Dirección: 1. Research and
Development 3201, Arch Street,
Suite 100. Philadelphia, PA 19104
2. Research and Development 3700
Market Street, Suite
102, Philadelphia, PA 19104.

Nacionalidad o domicilio: 1. Estados
Unidos. 2. Estados Unidos
Lugar de constitución: 1. Estados
Unidos. 2. Estados Unidos

Teléfono: Fax:
E. Mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO Cual _____

3) REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6
Bogotá D.C.

Teléfono: 6181088 Fax: 6350824
E. Mail: info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. LOWMAN, Anthony, M. 2. MARCOLONG,
Michele, S. 3. CLEWOW, Alastair, J., T.

Dirección: 1. 12 Waterford Way, Wallingford, PA 19086. 2. 451
Sean Lane, Aston, PA 19014. 3. 695 Lawrenceville Road,
Princeton NJ 08540.

Nacionalidad o Domicilio: 1. ESTADOS UNIDOS. 2. ESTADOS
UNIDOS. 3. GRAN BRETAÑA.

5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US 2004/013343 Fecha: Abril 30 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/098756 Fecha: Noviembre 18, 2004

6) Título (54) MEZCLAS DE POLIMERO TERMOGELIFICANTE PARA APLICACIONES
DE BIOMATERIAL

7) Clasificación Internacional: B01F, A61K31/00; A61M36/14

8) PRIORIDAD

33) País de origen

(32) Fecha

(31) Número de
Solicitud

SI ☒ NO ☐

Estados Unidos

Abril 30 de 2003

60/466.819

9) Comprobante de pago N°. 05-84.653 Fecha: Noviembre 4, 2005

P702
N

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05110379 00000000 Folios: 93
Fecha (GMD): 2005-11-22 16:33:21
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 04,653
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40241675	04/11/2005	5,849,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

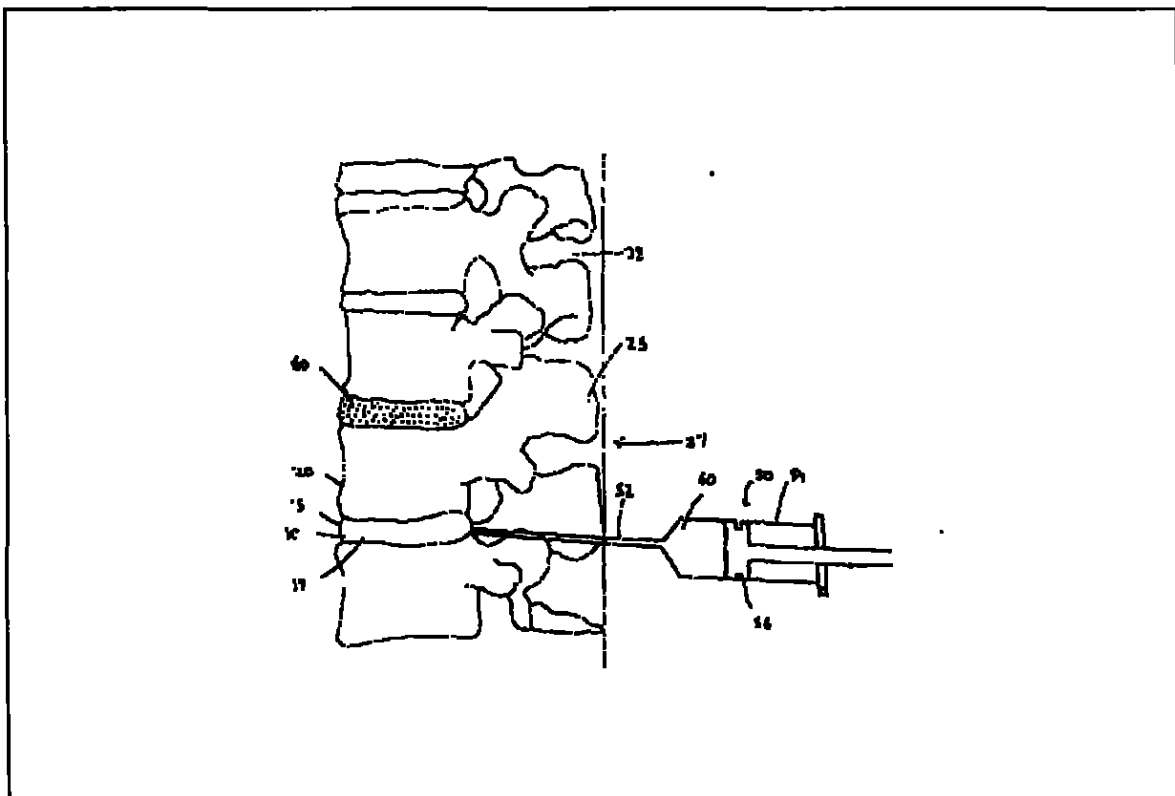
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☐ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros:

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 November 2004 (18.11.2004)

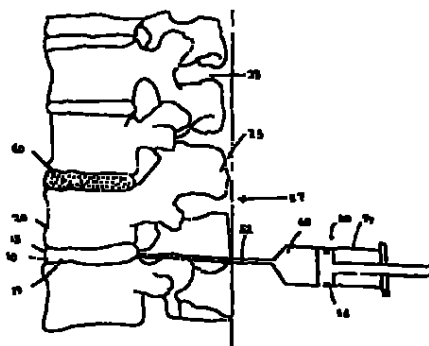
PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/098756 A2

- (51) International Patent Classification: B01F (74) Agents: POISSANT, Brian, M. et al.; Jones Day, 222 East 41st Street, New York, NY 10017-6702 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2004/013343 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HN, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 30 April 2004 (30.04.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/466,819 30 April 2003 (30.04.2003) US
- (71) Applicants (for all designated States except US): DREXEL UNIVERSITY [US/US]; Suite 100, 3201 Arch Street, Philadelphia, PA 19104 (US). GELIFEX, INC. [US/US]; Suite 102, 3700 Market Street, Philadelphia, PA 19104 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): LOWMAN, Anthony, M. [US/US]; 12 Waterford Way, Wallingford, PA 19086 (US). MARCOLONGO, Michele, S. [US/US]; 451 Sean Lane, Aston, PA 19014 (US). CLEMON, Alastair, J., T. [GB/US]; 695 Lawrenceville Road, Princeton, NJ 08540 (US).
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TO).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: THERMOGELLING POLYMER BLINDS FOR BIOMATERIAL APPLICATIONS

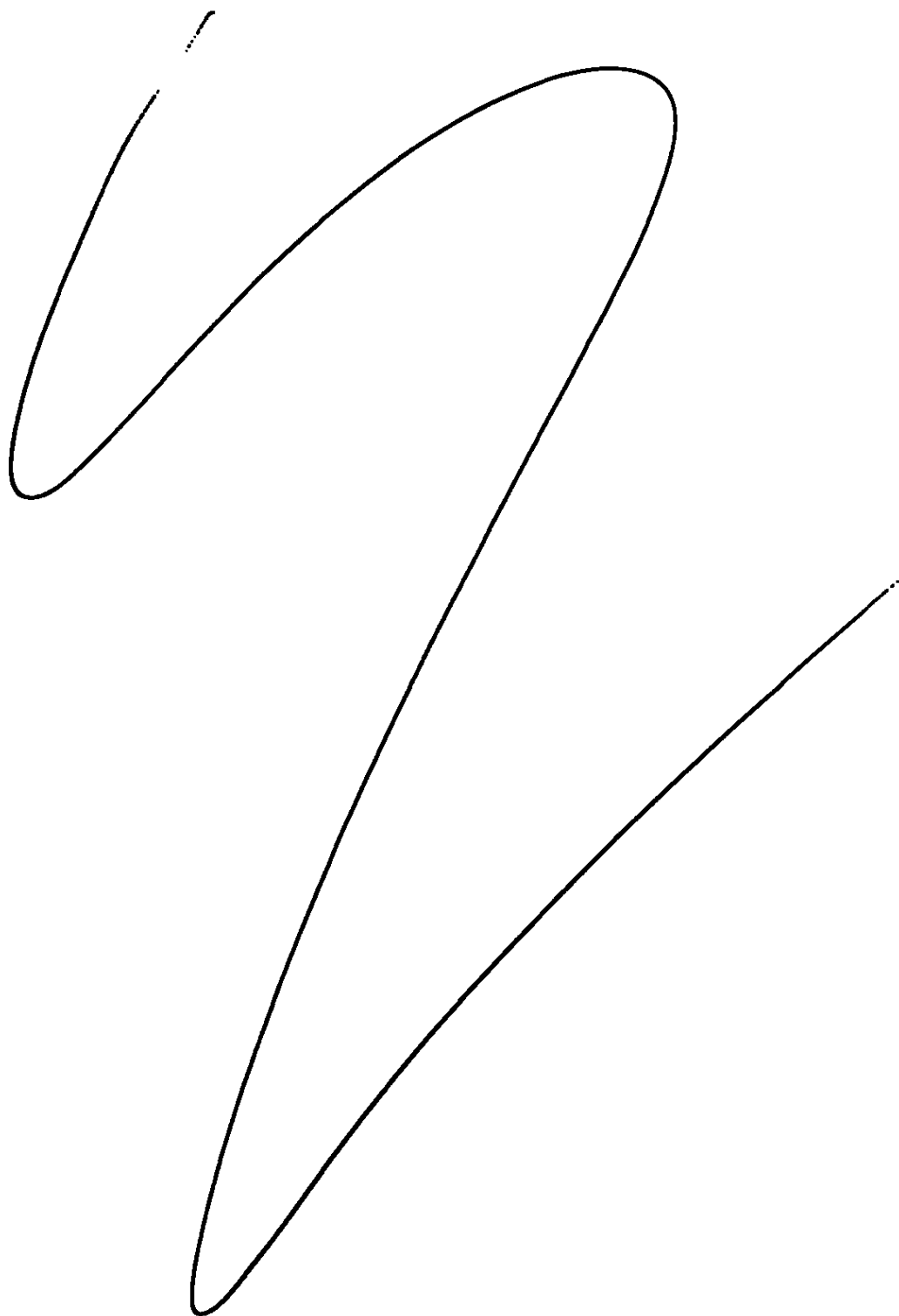


(57) Abstract: Thermogelling polymers are described containing poly (n-isopropyl acrylamide). Solutions of this polymer, copolymers or mixtures of the polymer with a second polymer such as poly(ethylene glycol), poly(vinyl pyrrolidone) or poly(vinyl alcohol) are liquids at room temperature and solids at body temperature. Thus, also provided are methods of implanting a hydrogel into a mammal by injecting the solution as a liquid at a temperature below body temperature into a selected site in the mammal at a temperature below body temperature, which then undergoes thermal phase transition to form a solid hydrogel *in situ* in the body as the implant warms to body temperature. Methods for using these thermal gelling materials in various applications including nucleus pulposus replacement/augmentation, wound care, disk replacement, cartilage replacement, joint replacement, surgical barriers, gastrointestinal devices, cosmetic and reconstructive surgery, and breast enlargement are also provided.

WO 2004/098756 A2



For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



THERMOGELLING POLYMER BLENDS FOR BIOMATERIAL APPLICATIONS

Cross-Reference to Related Applications

- 5 This patent application claims the benefit of provisional patent application U.S. Serial No. 60/466,819 filed April 30, 2003, which is herein incorporated by reference in its entirety.

Field of the Invention

- 10 The present invention relates to thermogelling hydrogels which preferably are liquids at room temperature and solid, hydrogels at normal mammalian physiological body temperature. Preferred hydrogels include polymer blends or copolymers of poly(N-isopropyl acrylamide) ("PNIAAm") and a second polymer, preferably hydrophilic, such as for example poly(vinyl alcohol) or polyethylene glycol. The hydrogels have a variety
- 15 of applications including, but not limited to, intervertebral disc replacement or disc augmentation, wound care, cartilage replacement, joint replacement, surgical barriers, gastrointestinal devices, drug delivery, cosmetic and reconstructive surgery, and breast enlargement.

Background of the Invention

- 20 Hydrogels are three-dimensional, water-swollen structures composed of mainly hydrophilic homopolymers or copolymers. *See, e.g., Lowman, A.M. and Peppas, N.A., Hydrogels, in Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, E. Mathiowitz, Ed., John Wiley and Sons, 1999. pp. 397-418.* These materials are for the most part insoluble due to the presence of chemical or physical crosslinks. The physical crosslinks can be
- 25 entanglements, crystallites, or weak associations such as van der Waals forces and hydrogen bonds. The crosslinks provide the network structure and physical integrity. Hydrogels have been disclosed for use in a variety of biomedical applications.

- Hydrogels have been used to form articles such as optical lenses. U.S. Patent 4,954,587 discloses copolymers comprising a polymerization product of N,N-
- 30 dimethylacrylamide, a vinyl monomer, and a cross linking agent which is machinable in a dry state and forms clear hydrogels containing 25 to 75 wt.% water. U.S. Patent 5,292,415 discloses a mammalian body implant, particularly for use as a corneal prosthesis, comprising a hydrogel having azlactone-reactive nucleophilic surfaces, a multifunctional azlactone composition covalently coupled to the nucleophilic surfaces,
- 35 and a biologically active material coupled to the azlactone group.

In addition to optical uses, published U.S. Patent Application 2002/0006521 discloses use of hydrogels in medical devices such as catheters and artificial kidneys and PCT Application WO 2001/05578 discloses use of hydrogels in thin film wound dressings, subcutaneous drug delivery devices and coatings for catheters. Similarly, published U.S. Patent Application 2001/0027299 discloses medical devices including dilation balloons and guide wires, catheters, stents, stent grafts, grafts, vena cava filters and inflation lumens comprising a hydrogel. Hydrophilic hydrogels have also been proposed for incorporation into flexible dermal patches for treatment of human/animal traumatic burns or skin blisters. See e.g., U.S. Patent 6,348,213. Hydrogel dermal patches have also been proposed for treatment of acne and pimples. See e.g. U.S. Patent 6,455,065.

Hydrogels have also been disclosed as useful materials for nucleus replacement in humans as they can be prepared with mechanical and physiological properties similar to the nucleus itself. U.S. Patent 5,047,055 and U.S. Patent 5,192,326 describe a hydrogel for use in nucleus pulposus replacement that is comprised of 100% semi-crystalline polyvinyl alcohol (PVA). U.S. Patent 5,976,186 discloses a prosthetic nucleus prepared from hydrogels of lightly crosslinked biocompatible homopolymers and copolymers of hydrophilic monomers, HYPANTTM or highly hydrolyzed crystalline PVA, which exhibit an equilibrium, water content (EWC) of from about 30 to about 90%. WO 01/32100 discloses a modified PVA hydrogel for use in intervertebral disc replacement, and more specifically replacement of the nucleus pulposus, which has been stabilized by addition of a second polymer, preferably polyvinyl pyrrolidone (PVP) or copolymers of PVP and poly(methyl methacrylate), poly(acrylamide), poly(acrylic acid), poly(acrylonitrile) or poly(ethylene glycol).

Interpenetrating polymeric network hydrogels comprising temperature-sensitive poly(N-isopropyl acrylamide (PNIPAAm) have been described for use as colorimetric reagents (published U.S. Patent Application 2002/0031841) and in decontaminating, heat reversible polymer particles (U.S. Patent 6,180,326). Increases in temperature have been reported to cause significant pore size decreases in interpenetrating polymeric networks composed of PNIPAAm. See Zhang et al. Journal of biomaterials science 2002 13(5):511-25.

Summary of the Invention

Currently, few minimally invasive techniques exist for implantation of hydrogels into a selected site of a mammal. Typically, a surgically invasive procedure is required for insertion or implantation of a hydrogel at a selected site in a mammal. In one embodiment of the present invention, however, compositions and methods are

provided which permit insertion of a hydrogel at a selected site in a mammal via percutaneous injection through a needle, insertion or injection through a cannula, or alternatively insertion or injection in a minimally-invasive surgical procedure. More particularly, in one embodiment of the invention, solutions comprising temperature-sensitive blends or copolymers of poly(N-isopropyl acrylamide) ("PNIPAAm") and a second polymer, such as for example poly(vinyl alcohol) (PVA) or polyethylene glycol (PEG), are useful in production of an *in situ* gelling hydrogel that is a viscous liquid at room temperature (about 22°C to about 27°C) or lower and undergoes thermal transition just below body temperature (generally, from about 29°C to about 37°C) to form a solid hydrogel. In one embodiment such materials may be injected as liquids into a selected site in a mammal and then undergo thermal phase transition to a solid *in situ* in the body as the material warms to body temperature to form biomedical implants useful in a variety of applications.

In another embodiment, the present invention is directed towards a thermogelling hydrogel, the thermogelling hydrogel being a liquid during injection, preferable at or below room temperature, and a solid at physiological body temperature. In another embodiment, the present invention is directed towards an injectable hydrogel capable of being injected as a liquid at room temperature or below, and solidifying to form a solid implant upon warming to physiological body temperature. The injectable hydrogel preferably is capable of being injected preferably at or below room temperature in a selected site in a mammal through an about 6 gauge to about 28 gauge needle, more preferably through an about 14 gauge to about 22 gauge needle. In still a further embodiment, it is preferred that the hydrogel solution has a viscosity at temperatures ranging from about 10°C to about 27°C that could range from about 1 cP to about 25,000 cP. In one aspect the invention comprises a first polymer that is hydrophilic at about or below room temperature and hydrophobic at about 27°C and higher, and a hydrophilic second polymer. In another embodiment, the thermogelling hydrogel comprises poly(N-isopropyl acrylamide) (PNIPAAm) copolymerized and/or blended with a second polymer. In a preferred embodiment, the second polymer is hydrophilic. In yet another embodiment, the hydrogel comprises poly(N-isopropyl acrylamide) (PNIPAAm) copolymerized and/or blended with a second polymer, such as, for example, poly(ethylene glycol) (PEG), poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) or poly(vinyl alcohol) (PVA).

In yet another embodiment, the present invention is directed towards a method of implanting a hydrogel into a selected site of a mammal which comprises injecting into a selected site in a mammal a thermogelling hydrogel wherein the thermogelling

hydrogel is injected as a liquid at room temperature and solidifies to form a solid implant as the implant material warms to physiological body temperature at the selected site in the mammal. In a particular embodiment, the thermogelling hydrogel can be injected into a disc in the spinal column as a liquid to form a solid implant that replaces or
5 augments the nucleus pulposus and is retained by the annulus of the disc. The hydrogel may be injected percutaneously through the skin of a patient directly into the disc cavity. Preferably, the hydrogel may be delivered by a syringe containing the hydrogel solution that has a needle that is inserted posteriorly into the spinal region of a patient and through the annulus of the disc. Preferably the hydrogel solution may flow through an about 6
10 gauge to an about 28 gauge needle more preferably an about 14 gauge to an about 22 gauge needle. In one embodiment the liquid hydrogel solution preferably has a viscosity of about 1 cP to about 25,000 cP at room temperature (about 22°C to about 27°C) or lower temperatures. Alternatively the hydrogel may be injected by a device containing a needle such as for example a syringe, at least a portion of the needle being inserted down a cannula, or alternatively the hydrogel implant can be solidified and inserted down a
15 cannula into the disc space. Preferably, the cannula is inserted posteriorly and provides a passageway from the external posterior side of the spine to the disc annulus. The needle may pierce the disc annulus or an incision may be made in the annulus to insert the nucleus replacement implant. Alternatively the hydrogel implant may be injected or
20 inserted by a minimally-invasive surgical procedure. The above methods may be implemented to implant in a mammal at a selected site a thermogelling hydrogel preferably comprising poly (N-isopropyl acrylamide) (PNIPAAm) copolymerized and/or blended with a second polymer. Other hydrogels described herein may be implemented by the methods described above and elsewhere in this specification.

25 **Brief Description of the Drawings**

The foregoing and other objects, advantages and features of the invention, and the manner in which the same are accomplished, will become more readily apparent upon consideration of the following detailed description of the invention taken in conjunction with the accompanying Figure, which illustrates a preferred and exemplary embodiment,
30 wherein:

FIG. 1 illustrates the injection of the hydrogel posteriorly into the spinal region of a patient and through the annulus of the disc using a syringe that contains the hydrogel solution and that has a needle.

Detailed Description of the Invention

35 While the present invention will be described by reference to preferred embodiments, characteristics, properties and examples, it should be realized that the

present invention is not limited to such specific embodiments, characteristics, properties or examples but will be defined by the claims. The present invention in one embodiment relates to novel compositions and methods that permit the insertion of a hydrogel at a selected site in a mammal via injection through the dermis by needle, by minimally-invasive procedure or by a surgical procedure. More particularly, it has now been found that polymer blends or copolymers of poly(N-isopropyl acrylamide) (PNIPAAm) and a second polymer are useful in production of an *in situ* gelling hydrogel that is a viscous liquid at room temperature (about 20°C to about 27°C) or lower, and undergoes thermal transition at a temperature lower than physiological body temperature (about 36°C to about 38°C) to form a solid hydrogel.

Without being bound by a particular theory, it is believed that the PNIPAAm of the blend undergoes a thermal transition between about 27°C and about 37°C and forms a hydrogel due to the insoluble nature of the PNIPAAm, which becomes entangled at the higher temperature to form physical crosslinks. It is believed that the interaction between the hydroxyl groups on the second polymer and the acrylamide groups on the PNIPAAm produce interchain hydrogen bonding, which adds mechanical structure and additional stability to the material. Further stabilization of the hydrogels can be achieved by introduction of additional physical crosslinks such as poly(vinyl alcohol) crystallites.

At about room temperature or lower, the polymer blends or copolymers are hydrophilic and solubilizes in water. When the temperature is increased above approximately 27°C, however, the PNIPAAm chains become hydrophobic and collapse into a gel. The chains of the second polymer preferably remain hydrophilic, allowing the blend to absorb large amounts of water. Thus, the combination of the hydrophilic second polymer and hydrophobic PNIPAAm results in elastic hydrogels with high water content.

No cross-linking agents are required for gelation in certain embodiments of the present invention. Thus, unlike most proposed *in situ* gelling materials, the hydrogels of certain preferred embodiments of the present invention can be prepared by a "clean" preparation technique wherein the hydrogel is formed without concerns of leaching of unreacted, toxic monomers or cross-linking agents. Preferably, the polymers of the present invention can be injected as a viscous liquid at room temperature, such for example at about 20°C to about 27°C, or at lower temperatures, into a selected site of a

mammal. The polymer blend or copolymer solidifies to form a hydrogel implant *in situ* at the selected site in the mammal as the implant warms to normal mammalian physiological body temperature, such as, for example, about 36°C to about 38°C. The polymer blend or copolymer transitions from a liquid or shurrable solution to a solid preferably at some temperature close to but below normal mammalian physiological body temperature. The transition temperature preferably is about 27°C to about 37°C. Cross-linking agents or other agents may be desirable and added to the solutions in some embodiments to tailor the temperature at which the hydrogel transitions from liquid to solid.

10 In a preferred embodiment, the thermogelling systems comprise a polymer blend or copolymers made from the combination of monomers of poly(N-isopropyl acrylamide)(PNIPAAm) and a second polymer in aqueous solutions. Such thermogelling systems may optionally include an imaging agent. In a preferred embodiment, the thermogelling system of the present invention comprises from about 4% to about 70% by weight of polymers in solution, more preferably from about 4% to about 62% by weight; most preferably from about 25% to about 50% by weight. In a preferred thermogelling system, the polymer blend comprises PNIPAAm and a hydrophilic polymer. More preferably, the polymer blend comprises from about 25% to about 35% of PNIPAAm and from about 5% to about 15% of a hydrophilic polymer. Most preferably, the polymer blend comprises from about 22% to about 31% PNIPAAm and from about 4% to about 13% of a second hydrophilic polymer. Examples of hydrophilic polymers suitable for use in the present invention include, but are not limited to, biocompatible polymers, such as, for example, poly(ethylene glycol) (PEG), poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) or poly(vinyl alcohol) (PVA).

25 The polymer blends or copolymers exist in an aqueous solution within the thermogelling systems of the present invention. In a preferred embodiment, the thermogelling system comprises from about 30 weight % to about 96 weight % of an aqueous solution; more preferably from about 30 weight % to about 70 weight %; and most preferably from about 40 weight % to about 60 weight %. The water content of PVA/PNIPAAm blends preferably ranges from approximately 62% to approximately 93% by weight, approximately 38% to approximately 45% by weight for PEG

MW:4600/PNIPAAm blends and approximately 55% to about 82% for PEG MW:8000/PNIPAAm blends. Typical examples of aqueous solutions suitable for use in the thermogelling systems of the present invention include water, saline solution, and buffered phosphate solutions.

5 In a first exemplary embodiment of the present invention, the thermogelling system comprises a solution of linear homopolymers of PNIPAAm and a second hydrophilic polymer that form a gel consisting of a blend of the two. In a second exemplary embodiment of the present invention, the thermogelling system comprises PNIPAAm grafted to a second polymer comprising a hydrophilic chain. In a third
10 exemplary embodiment of the present invention, the thermogelling system comprises a second polymer comprising hydrophilic side chains grafted or co-polymerized to a PNIPAAm backbone to form a branched or grafted structure. In a fourth exemplary embodiment, the thermogelling system of the present invention comprises diblock polymers of PNIPAAm and a second polymer comprising a hydrophilic component. In
15 yet a fifth exemplary embodiment, the thermogelling system comprises A-B-A triblock copolymers where PNIPAAm is the center B block and the second polymer comprising a hydrophilic polymer is the outer A block. Furthermore, any of the above exemplary embodiments of homopolymers or copolymers may be blended with any of the other homopolymers or copolymers.

20 The mass ratio of the polymer blends or copolymers in the thermogels of the present invention preferably ranges from about 500:1 (wt:wt) PNIPAAm:second polymer to 1:500 PNIPAAm:second polymer with a preferred range of 20:1 (wt:wt) to 1:20 (wt:wt). Increasing the amounts of PNIPAAm generally increases the ability of the solution to gel and solidify at elevated temperatures. Preferred ratios of PNIPAAm:
25 second polymer are 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, and 1:3 for a second polymer solution such as PVA or PEG of 5 to 10%, and a PNIPAAm solution of 25 to 35%. More preferred ratios of PNIPAAm:second polymer ratios include ratios of about 1:1 to about 3:1 (wt:wt). The weight average molecular weight of the polymer chains or blocks is expected to range from about 1000 Da to about 10,000,000 Da, preferably from about 1000 Da to about
30 100,000 Da.

In an alternative embodiment, the polymers that comprise the thermogelling hydrogel of the present invention can be injected into a selected site of a mammal in a dry or dehydrated state, rather than in the form of a solution as described above. In one embodiment, the dry solid polymers that comprise the hydrogel can be injected directly
5 into a selected site of a mammal, such as, for example, the disc cavity. Alternatively, the dry hydrogel materials can be inserted inside the disc cavity by means other than injection. Alternatively, or in addition to, the dry hydrogel materials may be introduced into a containment device. The containment device, and the dry hydrogel materials contained therein, can then be implanted into a selected site of mammal. The
10 containment device is preferably semi-permeable and retains the hydrogel material and allows for passage of water into and out of the hydrogel material. In either embodiment, the dry hydrogel materials preferably become physically entangled *in vivo* upon injection into the body and preferably swell or inflate by absorption of water from the surrounding body fluids. The dry hydrogel, with or without the containment device, may be
15 transported by a holding device such as a spatula, forceps or other device. In either situation, an incision may be required in the annulus of the disc in order to implant the dry hydrogel. After insertion, the incision may need to be sutured or otherwise closed to retain the implant. It is contemplated that the implant upon insertion may swell so that suturing or closing of the incision may be unnecessary.

20 The dry hydrogel material preferably comprises PNIPAAm and a second hydrophilic polymer. Preferably, the second hydrophilic polymer comprises PEG, PVP or PVA. The dry or dehydrated hydrogel materials can take the form of, for example, powders, particulates, beads, granules, bulk materials, etc. In a preferred embodiment, the containment device with the hydrogel material contained therein can be folded and
25 implanted in the nucleus through a very small window on the annulus either in open surgery or minimally invasive after the degenerated nucleus has been removed. The dry hydrogel, with or without the containment device, may be transported to the disc space through a cannula or other opening that provides access and a passageway to the disc. The tip of the cannula may contact the portions of the outer surface of the disc annulus or
30 the tip of the cannula may be inserted into the incision in the disc annulus.

Suitable materials for use as the containment device in the context of the present invention are preferably conformable and aptly resistant to tearing or rupture when in use. The containment device is preferably formed of a material that does not substantially bond to the dry hydrogel materials such that the dry hydrogel materials are free to move or flow at least to a limited extent within the device. The containment device may be in the form of, for example, a membrane, a flexible cover, an envelope, a sac, or a bag, and preferably, is permeable to water and bodily fluids. The degree of permeability may be chosen by one of ordinary skill in the art so as to control the role of diffusion of water or other body fluids, and thus, the rate of absorption by the hydrogel polymer materials and inflation of the hydrogel. Suitable materials for forming the containment device include, but are not limited to, woven, braided and non-woven materials, which may be fibrous or non-fibrous, such as, for example, plastic films. The containment device may consist of a single layer or it may be multi-layered. Further, it may be strengthened with reinforcement means, such as an additional layer of a resilient material or a reinforced fiber composite structure.

Exemplary materials suitable for forming the containment device include, but are not limited to, polyethylenes (which may be ultra high molecular weight polyethylenes), polyester, polyurethane, polyesterurethane, polyester/polyol block copolymer, polyethylene terephthalate, polytetrafluoro-ethylene polyester, nylons, polysulphanes, cellulose materials, and combinations thereof. In a preferred embodiment, the containment device comprises a water permeable or semi-permeable membrane. Water permeable membrane materials said to be suitable for use in disc nucleus prostheses are disclosed in U.S. Pat. No. 5,192,326, which is hereby incorporated by reference. The thermogelling hydrogel of the present invention, when in its dehydrated or dry form, can be introduced into a selected site of a mammal by any appropriate technique. Preferably, the technique is minimally-invasive. In one embodiment, the containment device with the dry polymer hydrogel materials present therein is introduced into a disc nucleus space in the form of a flexible membrane or cover (such as, for example, a sac or bag), which may be folded, rolled up, or otherwise stowed in its unexpanded or partially expanded state, by means of an aperture or incision in the annulus fibrosis (which may be

51

made by a surgeon or which may have already occurred to a damage or aging of the fibrosus).

The containment device is desirably configured so as to adopt a shape generally conforming to that of the natural disc nucleus pulposus when expanded to a certain degree. In one embodiment, the dry hydrogel polymer materials can be introduced into the containment device via injection through a valve. This can be done using a hypodermic syringe. Alternately, the dry hydrogel polymer materials are simply placed inside the containment device when said containment device takes the form of, for example, an envelope, bag or sac.

In addition, the thermogelling systems of the present invention may optionally include an imaging agent. The inclusion of an imaging agent allows the user to image the sample as it is injected into the body, thereby assisting in the proper placement of the implanted hydrogel because the implanted material can be visualized under X-rays. Imaging agents preferably may be included in the thermogelling systems of the present invention in amounts up to about 25% by weight. In a preferred embodiment, the thermogelling system comprises from about 2 weight % to about 25 weight % of an imaging agent; more preferably from about 7 weight % to about 15 weight %. In a particularly preferred embodiment, the thermogelling system comprises about 11 weight % of an imaging agent. Typical imaging agents suitable for use in the present invention include barium sulfate, iodine, or any heavy metal powder that provides the necessary radio-opacity under external imaging. The imaging agent is added to the thermogelling system while the system exists in a liquid phase and is mixed therein to preferably obtain uniform distribution in the solution.

The hydrogels of the present invention, once solidified, may exhibit mechanical as well as biocompatible properties that render them suitable for implantation in mammals. Such implants are useful in a variety of applications including, but not limited to, wound care, disc replacement or augmentation, cartilage replacement, joint replacement, surgical barriers, gastrointestinal devices, cosmetic and reconstructive surgery, and breast enlargement. Accordingly, the present invention is further directed towards methods of implanting a hydrogel into a selected site of a mammal which may comprise injecting into a selected site in a mammal a thermogelling hydrogel comprising

poly(N-isopropyl acrylamide) (PNIPAAm) copolymerized and/or blended with a second polymer. The thermogelling hydrogel is injected into the selected site in a mammal as a liquid at room temperature and solidifies to form a solid implant as the hydrogel warms to physiological body temperature at the selected site in the mammal.

5 In one embodiment, the thermogelling hydrogels of the present invention, once solidified, exhibit adequate mechanical properties as well as biocompatibility to serve as a useful prosthetic nucleus for replacement or augmentation of nucleus pulposus in spinal discs in mammals, including humans. Particular applications of the hydrogel may be useful for replacement or augmentation of nucleus pulposus in spinal discs in mammals,
10 including humans, diagnosed with early degenerative disc disease. In a particular embodiment, the thermogelling hydrogel can be injected into a cavity formed by the annulus of a spinal disc as a liquid to form a solid implant *in situ* that is retained by the annulus of the disc. One of skill in the art can inject the polymer blends of the present invention in their viscous liquid state into the nuclear cavity of an intervertebral disc
15 using a standard microdiscectomy approach. In one embodiment, the hydrogel can be injected percutaneously through the skin directly into the cavity formed by the annulus of the disc.

More preferably, as shown in FIG. 1, the liquid hydrogel 60 can be inserted from the posterior side 27 of the spinal column 28 past the spinous process 25 into the
20 cavity 17 formed by the annulus 15 of the disc 10, using a syringe 50 that contains the hydrogel solution 60. Typically, the syringe 50 contains a needle 52, and uses to plunger 56 that can be adjusted to expel the hydrogel solution 60 from the syringe housing 54. FIG. 1 also demonstrates the visualization of the solid hydrogel with an imaging agent 62 in the disc 10 following injection of the hydrogel solution 60 and subsequent
25 solidification as the hydrogel solution 60 warms to physiological body temperature.

In an alternate embodiment, the hydrogel can be injected through one or more cannulas (or other device) that have been inserted into the patient down to the disc site in order to create access to the annulus. In this regard, the cannula provides a passageway from outside the patients body down to the disc, preferably in a manner where the user
30 can visualize where the needle will be inserted into the disc or the incision in the disc annulus will be made. In yet another embodiment, the hydrogel can be injected into a

selected site of a mammal by a minimally-invasive surgical procedure. The viscosity of the solutions injected at temperatures ranging from about 10° C to about 27° C preferably range from about 1 cP to 25,000 cP depending on the application. The hydrogels in one embodiment may be injected by using devices having a needle that ranges from about 6 gauge to about 28 gauge, with preferred devices containing an about a 14 to about 22 gauge needle. The present invention could be used for complete replacement of the nucleus pulposus or simply as an augmentation following injury or partial discectomy. Implantation of the prosthetic nucleus is expected to provide relief from pain as well as provide for functional disc activity.

10 For the nucleus pulposus replacement or augmentation to be successful, in addition to biocompatibility of the material in general and the appropriate local tissue response at the site of implantation, there are several mechanical requirements which preferably will be achieved. The nucleus replacement biomaterial should provide adequate tension to the annulus fibrosus upon loading in order to tension the annulus
15 fibers and thereby restore biomechanical behavior of the disc to that of the normal intervertebral disc. The biomechanics of the restored disc should behave similar to the intact disc in compression, flexion and torsion. In addition, the device should restore the time dependent biomechanical behavior so that the implanted disc behaves similar to the intact normal disc in creep and stress relaxation. Fatigue of the implant in the disc should
20 be able to withstand the life of the patient without degradation to the point of necessitating a revision surgery. Preferably there should be no appreciable wear debris from the device in the disc space necessitating a revision surgery due to pain or inflammation. It may or may not be desirable to appear radiopaque upon X-ray. Also, the nucleus replacement or augmentation would ideally be able to be implanted in a
25 minimally invasive manner or injected percutaneously.

To accomplish the goals of the device, the biomaterial itself should display certain material properties. The material should have a modulus of elasticity and Poisson's ratio such that a complete filling of a nucleus cavity or an augmentation to a nucleus cavity to a given pressure or disc height will succeed in restoration of the
30 biomechanical behavior of a normal disc. One way that the implant material can provide an interfacial stress on the annulus fibrosus inner surface is through the Poisson effect.

21

The material can, upon loading, deform radially. With an elastomeric material, such as the hydrogel family, a relatively high Poisson ratio, in the range of about .35 to about .4999 can be achieved. The higher the Poisson ratio, the higher the interfacial stress can be transmitted to the annulus and potentially more complete restoration of biomechanics can be achieved.

Additional mechanical behavior of the implant material is important. The material should be able to withstand from about 10 million to about 40 million cycles of compression-compression fatigue to physiological loading levels for the nucleus. Shear fatigue will also be an important material property because of the off-axis loading that may take place during the life of the device. Time-dependent behavior of the implant material should be such that the material can creep over a constant activity load (for example, standing or walking during the day) but be able to fully or nearly fully recover from the deformation during the resting state of the device (for example, while the patient is lying prone in a resting state where the load levels are much lower than the active state). The natural disc undergoes creep and recovery in a diurnal cycle and if the implant material also undergoes a similar mechanical behavior, it is important that it be in a similar time frame. The wear properties of the material are also important, and the wear debris produced from the device, if any, should be in a form that does not cause an unacceptable inflammatory response that would lead to permanent and irreparable damage to the surrounding tissues at or near the implantation site.

The modulus of elasticity has an effect on the ability of nucleus replacement implants to perform successfully. Compressive biomechanics similar to a fully functional disc are achieved with a modulus of elasticity from about 10 KPa to about 10,000 KPa and normal mechanical behavior is restored with a modulus of elasticity from about 10 KPa to about 5,000 KPa. More preferably an implant modulus of about 50 KPa to about 1,500 KPa is in a range to restore the compressive stiffness. It is contemplated that a threshold exists where the modulus of the implant affects tensioning the annulus fibers, after which the lateral deformities associated with the higher modulus do nothing to further the stiffness of the system.

Testing has shown that insufficient filling of the nucleus cavity contribute significantly to the stiffness of the disc and its performance in the spinal column. More

specifically, the effect of height and diameter variation has a significant effect on the stiffness of the disc. In cases where a denucleated disc is not restored to its intact normal diameter and height, the lack of proper interaction between the hydrogel implant and the annulus resulted in limited restoration of the functional spinal column unit. The functional spinal column unit referring to a disc and two adjoining vertebrae. However, in cases where the denucleated disc is fully expanded or restored to its normal intact height and/or diameter almost complete restoration of the stiffness is observed. Testing has further shown that expanding a denucleated disc to more than its normal intact height, or expanding the denucleated disc to more than its normal intact diameter (width) provides almost complete restoration of the stiffness of the disc.

With the injectable hydrogels according to one aspect of the invention, restoring the "fit and fill" of the disc easily be achieved by the amount of hydrogel solution that is injected. By varying the amount of hydrogel solution injected into the disc cavity, the fit and fill of the disc can be tailored for each disc and each patient during the procedure, which is advantageous over preformed implants. In addition, discs can be "overfilled" with the injectable hydrogels of the present invention without compromising the performance of the disc. The amount of hydrogel solution that may be injected into a typical patient disc should preferably be proportional to the volume of the cavity that the implant is intended to fill. Such a cavity may be created, for example, from a nucleotomy. In one embodiment, the ratio of the volume of the hydrogel solution to be injected into the cavity ("implant volume") to the volume of the cavity ("cavity volume") is preferably about 0.8 to about 1.5. In a preferred embodiment, the implant volume-to-cavity volume ratio should be about 1.0 to about 1.13. These volume ratios are illustrative only and may vary by the size of the patient and the specific disc that needs to be restored. For the purposes of determining such ratios, the volume of the cavity can be approximated, for example, from the radius of the cavity (r) and the disc height (h) using the following equation $V=\pi^2h$. See Joshi et al., *Society for Biomaterials, Annual Meeting 2003, Reno*.

The hydrogels of the present invention can be used in a number of other medical applications as well including, but not limited to, cartilage replacement, plastic and reconstructive surgery and bariatric or obesity surgery where the ability to introduce a

material through a small needle or incision and then allow it to solidify at body temperature is advantageous. For example, in the first of these applications, a low viscosity polymer solution may be injected into an arthritic joint cavity to fill defects in the hyaline cartilage. As the material warms to its transition temperature and solidifies, the hydrogel can act as a defect filler to inhibit or delay further cartilage damage. In plastic and reconstructive surgery, indications for use of the hydrogels include, but are not limited to, repair and reconstruction of body parts (nose, ear, chin etc.) as well as augmentation of other parts such as breast or, muscles and as an aid to wrinkle removal. For bariatric surgery, a minimally invasive or percutaneous injection of the hydrogel into the lining of the stomach or into a balloon placed within the stomach can act to limit the overall size of the stomach, leading to a feeling of satiation and a reduction in the desire to further eat. Hydrogels of the present invention are also useful in urological surgery to augment bladder control and in gastrointestinal surgery where, for example, the hydrogel can be injected into the esophageal sphincter to reduce the damage to the esophagus caused by gastrointestinal reflux disease.

Further, it is expected that those of skill in the art will develop additional surgical uses for the hydrogels of the present invention based upon the teachings herein. The following non-limiting examples are provided to describe methods of making embodiments of the hydrogel and to further illustrate embodiments of the present invention.

EXAMPLES

Example 1: Preparation of PVA/PNIPAAm

PNIPAAm was synthesized through a free radical solution polymerization. The reaction was carried out at 60°C for 2 hours. After polymerization, methanol was evaporated and the resulting polymer was dried overnight in a vacuum oven. Excess monomer was removed by dissolving the dried polymer in water at room temperature and then raising the temperature to 50°C. The water phase, containing the excess monomer, was then poured off. This process was repeated until all unreacted residual monomer was removed.

Example 2: Screening of Gelation of PVA/PNIPAAm Blends

12

Screening studies were performed to help define regions of polymer concentrations that provide for thermogelling behavior. Initially, aqueous PVA solutions of 5, 10, and 15% w/v, and PNIPAAm solutions of 15, 25, 35, and 45% w/v were created. The PVA solutions were combined with PNIPAAm solutions in volumetric ratios of 1:1, 1:5, and 1:10. The two solutions were mixed to form a miscible solution at room temperature. The gelation behavior at physiological temperature is shown in Table 1. The appearance of the hydrogel was then classified as solid (S), semi-solid (SS), or liquid (L). The solid (S) designation was used for materials that remain solid and did not extrude liquid upon application of pressure (approximately 1-2 lbs. of force) from a hand-held laboratory spatula. Semi-solid (SS) designation was used for systems that exhibited two-phase behavior at 37 C with one part solid and one part liquid. The liquid (L) designation was used for samples that remained liquid; that is, samples remaining as a solution or slurry.

		PNIPAAm CONCENTRATIONS			
		15%	25%	35%	45%
PVA Concentrations	5%	1:1(SS)	1:1(S)	1:1(S)	1:1(S)
		1:5(L)	1:5(L)	1:5(SS)	1:5(SS)
		1:10(L)	1:10(L)	1:10(L)	1:10(-)
	10%	1:1(L)	1:1(S)	1:1(S)	1:1(S)
		1:5(L)	1:5(L)	1:5(L)	1:5(SS)
		1:10(L)	1:10(L)	1:10(L)	1:10(L)
	15%	1:1(L)	1:1(S)	1:1(SS)	1:1(S)
		1:5(L)	1:5(SS)	1:5(S)	1:5(S)
		1:10(L)	1:10(L)	1:10(L)	1:10(L)

(-) indicates that the two polymer solutions were immiscible.

Table 1: Gelation screening of PVA/PNIPAAm blends.

Example 2: Screening of Gelation Properties of PEG/PNIPAAm Blends

Similar gelation screening was performed with PEG solutions of 5, 10, 25 and 50% w/v, and PNIPAAm solutions of 25 and 35% w/v with PEG molecular weight 4600 and with PEG solutions of 5, 10 and 25% w/v, and PNIPAAm solutions of 25 and 35% w/v with PEG molecular weight 8000. The PEG solutions were combined with

5 PNIPAAm solutions in volumetric ratios of 1:1 and 2:1. The gelation behavior at physiological temperature is shown in Tables 2 and 3.

PEG WM:4600		PEG:PNIPAAm	
		1:1	2:1
PNIPAAm/ PEG Concentrations	25/5	SS	S
	25/10	S	S
	25/25	S	SS
	25/50	L	L
	35/5	S	S
	35/10	S	S
	35/25	S	SS
	35/50	L	L

Table 2: Gelation screening of PEG MW:4600/PNIPAAm blends

PEG WM:8000		PEG:PNIPAAm	
		1:1	2:1
PNIPAAm/ PEG Concentrations	25/5	S	S
	25/10	S	S
	25/25	SS	L
	35/5	S	S
	35/10	S	S
	35/25	SS	L

Table 3: Gelation screening of PEG MW:8000/PNIPAAm blends

Example 3: Gelation Screening of PNIPAAm-Grafted PEG Polymers

23

PNIPAAM grafted PEG was prepared by solution polymerization of NIPAAM and PEG monomethacrylate (PEGMA). Polymers with varying ratios of the monomers were prepared. Solutions of 25, 30 and 50% w/v in water were prepared at room temperature. The gelation behavior at physiological temperature is shown in Table 4.

5

Ratio of NIPAAM/PEGMA	Solution Composition w/v%		
	25%	30%	50%
10:1	L	L	SS
20:1	SS	SS	SS
50:1	S	S	SS
100:1	S	S	S
500:1	S	S	S

Table 4: Gelation Screening of PNIPAAM-Grafted PEG Polymers

Example 4: Gelation Screening of PNIPAAm-Branched PEG Polymers

10 PNIPAAM branched PEG was prepared by solution polymerization of NIPAAM and PEG dimethacrylate (PEGDMA). Polymers with varying ratios of the monomers were prepared. Solutions of 25, 30 and 50% w/v in water were prepared at room temperature. The gelation behavior at physiological temperature is shown in Table 5.

15

Ratio of NIPAAM/PEGDMA	Solution Composition w/v%		
	25%	30%	50%
5:1	L	L	L
10:1	L	L	L
20:1	L	L	L
50:1	SS	SS	S
100:1	SS	S	S
200:1	S	S	S

500:1	S	S	S
-------	---	---	---

Table 5: Gelation Screening of PNIPAAm-Branched PEG Polymers

Example 5: Gelation Screening of PEG-PNIPAAm- PEG Triblock Polymers

5 PEG-PNIPAAm-PEG triblocks were prepared using monomethoxy terminated PEG and difunctional (COOH-terminated) PNIPAAm. The PNIPAAm was synthesized with 3 molecular weights (low, med., high). Solutions of the triblocks were prepared at concentrations of 30 and 50% w/v in water at room temperature. The gelation behavior at physiological temperature is shown in Table 6.

10

	Solution Composition w/v%	
	30%	50%
PEG-low PNIPAA-PEG	L	S
PEG-medium PNIPAAm-PEG	SS	S
PEG-high PNIPAAm-PEG	SS	S

Table 6: Gelation Screening of PEG-PNIPAAm- PEG Triblocks Polymers

Example 6: Hydrogel Stress-Strain Testing

15 In an exemplary embodiment, N-Isopropylacrylamide (NIPAAm) (FW=113.16 g/mol) was purified by dissolving in hexane and heating to 55°C for about 30 min. The solution was then placed into a refrigerator at 5°C until the monomer crystallized. The monomer was then vacuum filtered, placed into a weigh boat, and dried under vacuum overnight to remove solvent.

20

Purified NIPAAm was then polymerized with either poly(ethylene glycol) monomethyl ether monomethacrylate 1000 (PEGM 1000, FW=1100.06 g/mol) or poly(ethylene glycol) dimethacrylate 1000 (PEGDM 1000, FW=1154.09 g/mol) in 200:1 weight ratios (200 grams NIPAAm / 1 gram functionalized PEG) in methanol solvent. The reactions

25 were initiated with 2,2-Azobisisobutyronitrile (AIBN, FW=164.21 g/mol) with a 13.6:1

25

weight ratio of purified NIPAAm to AIBN. Reaction mixtures were bubbled with N₂ for approximately 3 min and then heated at 65°C for 2 hr. After 2 hr, the reactions mixtures were removed from the bath and quenched in a refrigerator. The reaction mixtures were then stirred in a hood overnight to evaporate the methanol solvent. The dried polymers
5 were then ground to a fine powder.

After the methanol was removed from the polymers, the polymers was purified by completely dissolving them in deionized ("DI") water and heating to 37°C (above its lower critical solution temperature ("LCST")) for approximately 20 min. The
10 precipitated polymers were then removed from solution and dried overnight in a weigh boat to remove water. The polymer was further dried for about 48 hours in a vacuum oven.

The dried polymers were then ground to a fine powder. DI water was added to the
15 powders to create 25% aqueous solutions. The solution was vortex mixed and left to sit for about 48 hours.

The solutions were then poured into a 14.5-mm ID annular ring and the ring was heated to 37°C to precipitate the polymer in solution. The formed hydrogels were removed from
20 the ring after 5-10 min and were swelled in DI water at 37°C for 24 hours prior to mechanical testing.

Unconfined Compression

25 The cylinders were compressed using an Instron mechanical testing system (Instron Model 4442, Canton, Massachusetts) fitted with a 50-N load cell and 37°C water bath. Samples were compressed at a strain rate of 100%/min. Load and displacement data was recorded at 20 points/sec with the Instron Series IX software. This data was converted to stress and strain values in Microsoft Excel using the sample's initial dimensions. A
30 tangent compressive modulus for each hydrogel sample was calculated at 15, 20, and 25% strain. The average slopes of the stress/strain curve between 10 and 20%, 15 and

22

25%, 20 and 30% were assumed to be equal to the tangent slopes at 15, 20, and 25% strain respectively.

Confined Compression

5

A confined compression test was performed by fitting an Instron mechanical testing system (Model 4442, Canton, Mass.) with a 50-N load cell and 37°C water bath to a confined testing configuration. Samples were compressed at a strain rate of 100%/min. A cylindrical plunger composed of 316 stainless steel was compressed upon the gel as it was confined by a high density polyethylene ring having a 11.7-mm ID. The ring was assumed to be effectively rigid as its stiffness was magnitudes higher than that of the polymer sample it surrounded. Load and displacement data was recorded at 20 points/sec with the Instron Series IX software. This data was converted to stress and strain values in Microsoft Excel using the sample's initial dimensions. A confined compression modulus was measured as the slope of the stress-strain response in the final linear region after the initial toe-in region (below 0.001 MPa) was removed. The slope was measured with data points in the curve that exceeded 0.15 MPa (just prior to load limit of load cell was reached) to ensure the sample was confined.

20 **Results**

Unconfined compression tests showed a hyper-elastic response for each polymer tested. A typical stress/strain response of the gels in unconfined compression is shown in Illustration 1.

25

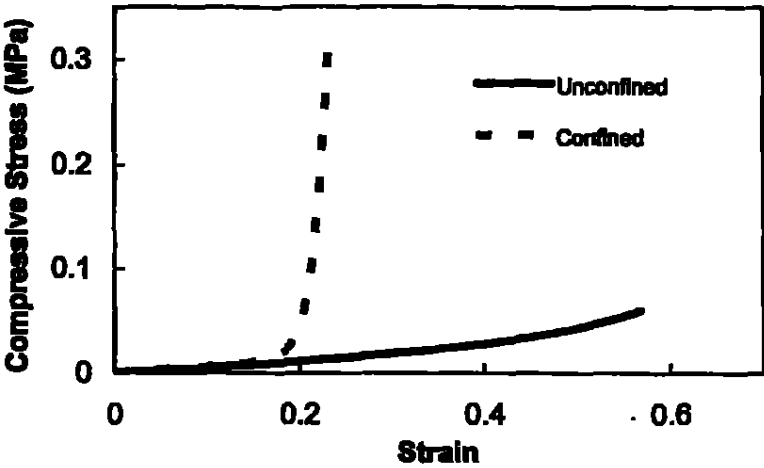
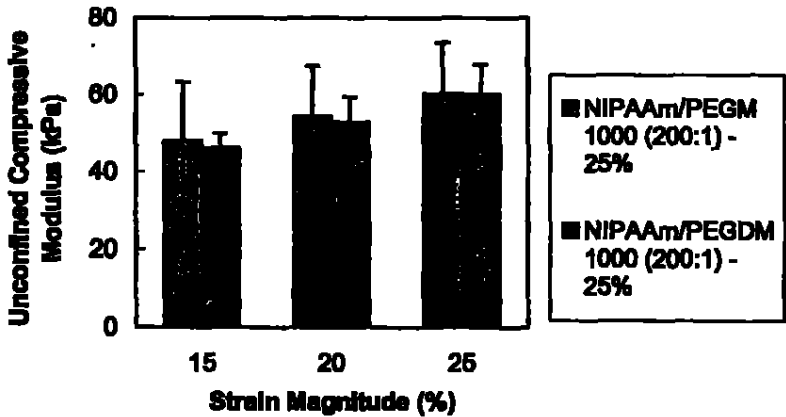


Illustration 1. Typical stress/strain response of injectable polymer under confined and unconfined compression

5 Unconfined compressive modulus values for the polymers tested in this study (Illustration 2) were similar at 15%, 20%, and 25% strain magnitude. Error bars represent $\pm$ one standard deviation.



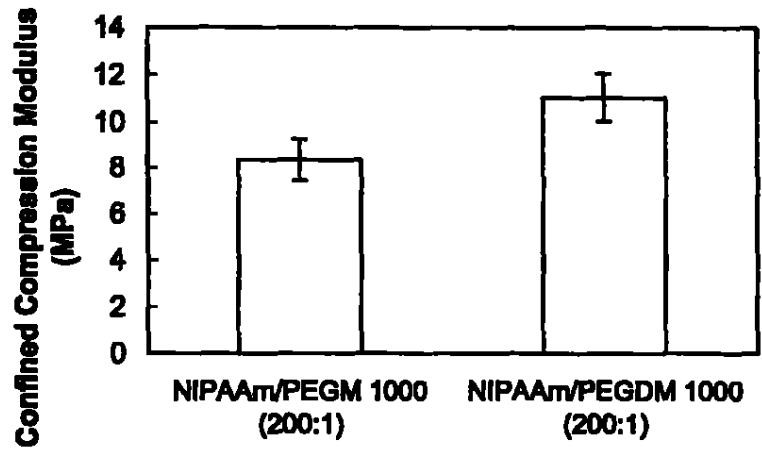
10 **Illustration 2. Unconfined compression modulus values of polymer systems**

Confined compression tests resulted in a drastically different stress/strain response as shown in Figure 1. The confinement of the polymer caused the stress measured by the axial load cell to increase drastically once the unbound water within the larger polymer pores was pressed out of the gel. The strain when this occurs depended on the compressibility of the polymer network. Extrinsic properties such as inaccurate polymer

15

62

volume measurements and cylinder aspect ratio (height/diameter) also seemed to have a big influence on the strain magnitude when confinement occurred and the slope of the stress/strain curve as the load reached the limit governed by the load cell (50N). The confined compressive modulus values that were calculated from these experiments are shown in Illustration 3. The polymer composed of PNIPAAm with PEG branches (reaction with PEGDM 1000) had a 32% higher confined compression modulus than the polymer containing PNIPAAm with PEG tethers.



10 Illustration 3. Confined compression modulus values of polymer systems

These tests represent the initial experiments to compare confined and unconfined compression responses of injectable polymers. This data indicates that the materials have the necessary mechanical properties to function as a synthetic nucleus.

15

Example 7: Hydrogel Visualization

The ability of the thermogelling polymers to be visualized under standard X-Ray examination was demonstrated by taking a hydrogel containing a solution of 22% 200:1 PNIPAAm-branched PEGDMA hydrogel, 66% water and 11% by weight barium sulfate powder. The barium sulfate was dispersed by sonic agitation at room temperature. The resultant hydrogel was injected into a disc, and then visualized using a standard C-Arm X-ray machine.

20

Example 8: Comparison of Modulus of Elasticity and Geometric Parameters on Compressive Stiffness

The effect of variation in the hydrogel nucleus implant material (modulus) and geometric (height and diameter) parameters on the compressive stiffness of the human lumbar functional spinal unit have been examined. As used throughout this example, the term anterior column unit ("ACU") refers to a segment of the spine that consists of two vertebrae with posterior elements removed and a disc. A 10% polymer mixture was prepared from a blend of poly (vinyl alcohol) (PVA) (MW=138,400-146,500) and poly (vinyl pyrrolidone) (PVP) (MW=10,000) to make hydrogel implants. The blend was prepared with a composition of 95% PVA/5% PVP. The polymer solution was cast into the custom made molds of three different diameters ($D_1=15\text{mm}$, $D_2=16\text{mm}$, $D_3=17\text{mm}$). Specimens were prepared in three heights ($H_1=H_2-1\text{mm}$, H_2 , $H_3=H_2+1\text{mm}$), where H_2 is the average intervertebral disc ("TVD") height of the tested ACU. Three implant moduli were studied, a first modulus ($E_1=50\text{ KPa @ 15\% strain}$), a second modulus ($E_2=150\text{ KPa @ 15\% strain}$), and a third higher modulus implant ($E_3=1.5\text{ MPa @ 15\% strain}$) was made from Silastic T2, a commercially available polymer mixture (Dow Corning®).

Lumbar spines were harvested from four cadavers (1 male, 3 females) with an average age of 63 years. ACUs ($n=9$) from L1-L5 levels were resected and prepared by removing the facet joints and ligaments. Parallel axial cuts normal to the longitudinal axis of the ACU were made in the vertebrae above and below the disc to ensure alignment of an axial compression load.

Mechanical testing was performed on an Instron mechanical test machine (Model 1331). A series of compressive tests were run on each of the nine specimens using a previously validated test protocol. See Joshi et al., *Society for Biomaterials, Annual Meeting 2003, Reno*. First intact specimen was tested. The upper vertebra was then core drilled (16 mm diameter) along the ACU longitudinal axis from the proximal cut surface through the upper end plate. This drilling created a bone plug, which remained in its original position and the specimen was tested again ("BI condition"). The bone plug was then removed, the nucleus pulposus ("NP") was excised in-line with the 16mm core drilling of the upper vertebrae and the specimen was again tested (DN condition). A parametric study of the effect of NP implant moduli, heights and diameters was then conducted by

inserting the appropriate NP implant into the disc, replacing the bone plug and repeating the test protocol.

For each specimen, implant modulus was varied ($E_1/E_2/E_3$) with a constant implant height (H_2) and diameter (D_2). Similarly, implant height was varied ($H_1/H_2/H_3$) with a constant implant modulus (E_2) and diameter (D_2). Finally, implant diameter was varied ($D_1/D_2/D_3$) with a constant implant modulus (E_2) and height (H_2). For each specimen, the order of the testing was chosen randomly to minimize any effect of implant parameters on the test specimen. At end of the experiment, the specimen was re-tested in the denucleated condition (DN-1).

Denucleation of the specimen (DN condition) significantly reduced the compressive stiffness of the specimen in comparison to the BI condition at 15% strain ($p < 0.001$). Insertion of NP implants restored the compressive stiffness of the denucleated specimen to that of the BI condition ($p > 0.05$) except for H_1 and D_1 conditions ($p = 0.01$). The stiffness of DN and DN-1 conditions were not different ($p > 0.05$). ACU compressive stiffness was not significantly different ($p > 0.05$) comparing moduli E_2 and E_3 . All other parametric conditions showed significant differences ($p < 0.05$) in ACU compressive stiffness.

Illustration 4 shows that there was a statistical difference ($p < 0.05$) between the compressive stiffness of E_1 and E_2 , but not between E_2 and E_3 . There is likely a threshold where the modulus will affect tensioning of the annulus fibers, after which, the lateral deformations associated with the higher modulus do nothing to further the stiffness of the system. The effect of height and diameter variation on the stiffness was significant. In the cases of both smaller height (H_1) and smaller diameter (D_1), lack of proper interaction between the hydrogel implant and intact annulus resulted in limited restoration of the denucleated ACU. In the cases of higher height (H_3) and larger diameter (D_3), almost complete restoration (99% of BI) of the stiffness was observed ($p > 0.6$). The implant with higher geometric parameters (H_3 and/or D_3) may exert a pre-stress on the annulus fibers, pushing them radially outwards in the process of maintaining its constant volume. This probably mimics the natural load transfer phenomenon of the IVD, where intradiscal pressure creates tension in the annulus, even in a resting position.

The results of this example demonstrate that variations in geometric parameters (i.e., filling the implant to proper height and width) is more important for restoration of ACU compressive stiffness than variations in the moduli of the implant.

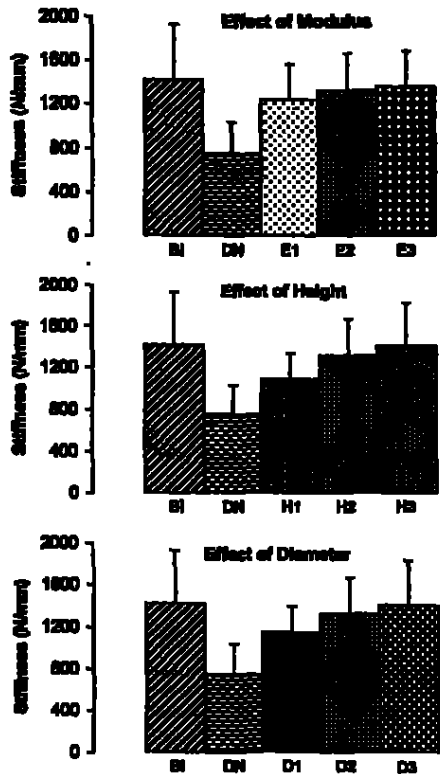


Illustration 4: Compressive Stiffness of Different testing conditions

Example 9: Effect of Modulus of Elasticity

The effect of an implant modulus on the compressive stiffness of the intervertebral disc was also studied and the results of modulus ranging from 10 kPa to 100,000 kPa are described in Illustration 5 below. The wider range of 10kPa to 10,000kPa brings the compressive biomechanics within a close window to the normal range of a functional disc, while the normal mechanical behavior of the disc is restored in the range of 10-5,000 kPa. The modulus of elasticity requirements, therefore would be from 10 kPa to 10,000 kPa and more preferably from 10 kPa to 5000 kPa.

32

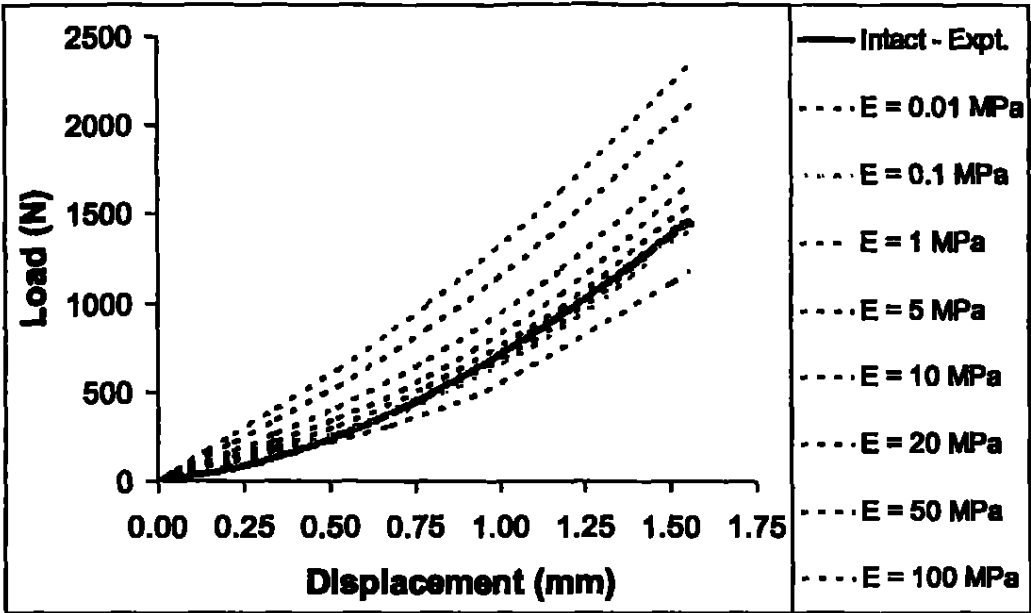


Illustration 5

While the present invention has been described in the context of particular
embodiments and examples, it will be readily apparent to those skilled in the art that
other modifications and variations can be made without departing from the spirit or scope
of the present invention. Accordingly, it is not intended that the present invention be
limited to the specifics of the foregoing description of those embodiments and examples,
but rather as being limited only by the scope of the invention as defined in the claims
appended hereto.

3

What is claimed is:

1. A thermogelling hydrogel comprising a polymer blend comprising poly(N-isopropyl acrylamide) and a second polymer; wherein said polymer blend solidifies from a liquid at room temperature to form a solid hydrogel implant at
5 physiological body temperature.
2. The thermogelling hydrogel according to claim 1, wherein said polymer blend comprises an aqueous solution of poly(N-isopropyl acrylamide) and a second polymer.
3. The thermogelling hydrogel according to claim 1, wherein said polymer
10 blend is formed by the co-polymerization of poly(N-isopropyl acrylamide) and a second polymer.
4. The thermogelling hydrogel according to claim 1, wherein the second polymer comprises a hydrophilic polymer.
5. The thermogelling hydrogel according to claim 2 wherein the second
15 polymer is selected from the group consisting of poly(ethylene glycol), poly(vinyl pyrrolidone) and poly(vinyl alcohol).
6. The thermogelling hydrogel according to claim 2, wherein said aqueous solution further comprises water, saline solution, or a buffered phosphate solution.
7. The thermogelling hydrogel according to claim 1, wherein said
20 thermogelling hydrogel comprises up to about 70% by weight of said polymer blend.
8. The thermogelling hydrogel according to claim 1, wherein said polymer blend comprises from about 25% to about 35% by weight of poly(N-isopropyl acrylamide).
9. The thermogelling hydrogel according to claim 1, wherein said polymer
25 blend comprises from about 5% to about 25% by weight of the second polymer.
10. The thermogelling hydrogel according to claim 1, wherein said thermogelling hydrogel further comprises an imaging agent.
11. The thermogelling hydrogel according to claim 1, wherein said imaging
30 agent is selected from the group consisting of barium sulfate, iodine, and a heavy metal powder.
12. A method of implanting a thermogelling hydrogel into a selected site of a mammal comprising injecting a hydrogel solution into a selected site in a mammal; wherein the hydrogel solution is injected as a liquid at room temperature and solidifies to form a solid implant as the hydrogel solution warms to physiological body temperature at
35 the selected site in the mammal.

13. The method according to claim 12, wherein said hydrogel solution comprises poly(N-isopropyl acrylamide) and a second polymer.

14. The method according to claim 13, wherein the second polymer comprises a hydrophilic polymer.

5 15. The method according to claim 14, wherein the second polymer comprises is selected from the group consisting of poly(ethylene glycol), poly(vinyl pyrrolidone) and poly(vinyl alcohol).

16. The method according to claim 13, wherein said hydrogel solution comprises from about 25% to about 35% by weight of said poly(N-isopropyl
10 acrylamide).

17. The method according to claim 13, wherein said hydrogel solution further comprises an imaging agent.

18. The method according to claim 12, wherein the thermogelling hydrogel is implanted into a mammal in a surgical procedure for intervertebral disc replacement,
15 wound care, cartilage replacement, joint replacement, implantation as a surgical barrier or a gastrointestinal device, a cosmetic and reconstructive operation, or breast or muscle enlargement.

19. The method according to claim 12, wherein the thermogelling hydrogel is implanted into a mammal in a surgical procedure for nucleus pulposus replacement.

20 20. The method according to claim 12, wherein the thermogelling hydrogel is implanted into a mammal in a surgical procedure for nucleus pulposus augmentation.

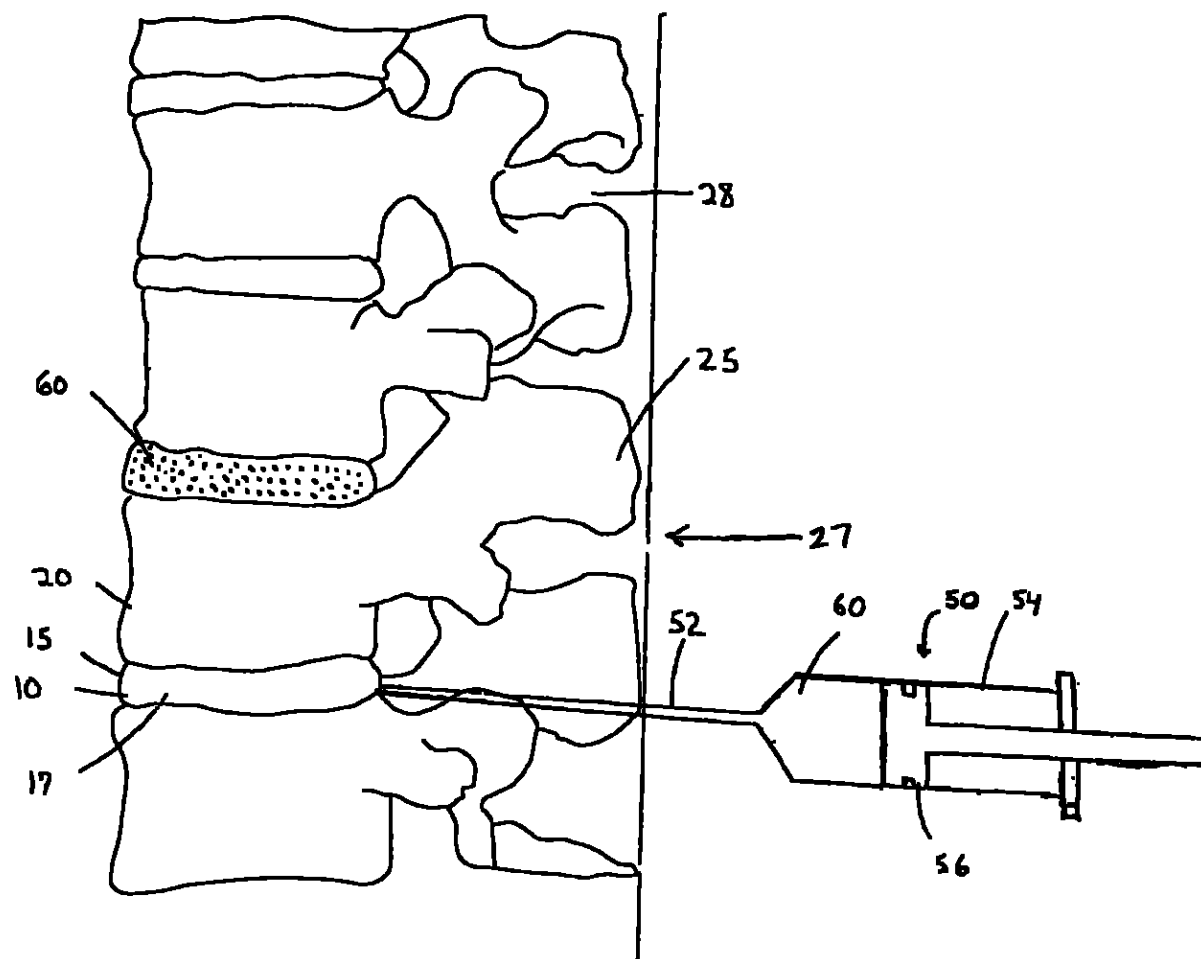


Fig. 1

MEZCLAS DE POLÍMERO TERMOGELIFICANTE PARA APLICACIONES DE
BIOMATERIAL

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional U.S. Serie No. 60/466,819 presentada en abril 30, 2003, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con hidrogeles termogelificantes que son preferiblemente líquidos a temperatura ambiente y sólidos, temperatura del cuerpo fisiológico de mamífero normal. Los hidrogeles preferidos incluyen mezclas de polímero o copolímero de poli(N-isopropil acrilamida) ("PNIAAm") y un segundo polímero, preferiblemente hidrofílico, tal como por ejemplo poli(vinil alcohol) o polietilen glicol. Los hidrogeles tienen una variedad de aplicaciones que incluyen, pero no limitadas a, reemplazo de disco intervertebral o aumento de disco, cuidado de heridas, reemplazo de cartilago, reemplazo de articulación, barreras quirúrgicas, dispositivos gastrointestinales, suministro de

droga, cirugía cosmética y reconstructiva, agradamiento de busto.

Antecedentes de la Invención

Los hidrogeles son estructuras tridimensionales que se hinchan con agua compuestas principalmente de homopolímeros o copolímeros hidrofílicos. Ver, por ejemplo, Lowman, A.M. Y Peppas, N.A., *Hydrogels*, en *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, E. Mathiowitz, Ed., John Wiley and Sons, 1999. pp. 397-418. Estos materiales son en su mayor parte insolubles debido a la presencia de reticulaciones químicas o físicas. Las reticulaciones físicas pueden ser entramamientos, cristales, o asociaciones débiles tales como las fuerzas de van der Waals y enlaces de hidrógeno. La reticulación suministra una estructura de red y una integridad física. Los hidrogeles han sido descritos para uso en una variedad de aplicaciones biomédicas.

Los hidrogeles han sido utilizados para formar artículos tales como lentes ópticos. La patente U.S. 4,954,587 describe copolímeros que comprenden un producto de polimerización de N,N-dimetilacrilamida, un vinil monómero, un agente reticulante que es maquinable en estado seco y forma hidrogeles claros que contienen 25 a 75% en peso de agua. La

Patente U.S. 5,292,415 describe un implante de cuerpo de mamífero, particularmente para uso, una prótesis de cornea, que comprende un hidrogel que tiene superficies nucleofílicas reactivas a lactona, una composición azlactona multifuncional covalentemente acoplada a superficies nucleofílicas, y un material biológicamente activo acoplado al grupo azlactona.

Además de los usos ópticos, la solicitud de Patente U.S. publicada 2002/0006521 describe el uso de hidrogeles en dispositivos médicos tales como catéteres y riñones artificiales y la solicitud PCT WO 20001/05578 describe el uso de hidrogeles en vendas de películas para heridas, dispositivos para suministro subcutáneo de droga y recubrimientos para catéteres. De manera similar, la solicitud de Patente U.S. publicada 2001/0027299 describe dispositivos médicos que incluyen globos de dilatación y alambres guía, catéteres, stents, injertos stents, injertos, filtros para vena cava y lúmenes para inflar que comprenden un hidrogel. Los hidrogeles hidrofílicos también se han propuesto para incorporarse dentro de parches térmicos flexibles para el tratamiento de quemaduras traumáticas en humanos/animales o vejigas de la piel. Ver, por ejemplo, Patente U.S. 6,348,213. Los parches térmicos de hidrogel también se han propuesto para el tratamiento de acné y granos. Ver Patente U.S. 6,455,065.

También se han descrito hidrogeles como materiales útiles para reemplazo de núcleo en humanos, en la medida en que ellos se pueden preparar con propiedades mecánicas y fisiológicas similares a los núcleos mismos. La Patente U.S. 5,047,055 y la Patente U.S. 5,192,326 describen un hidrogel para uso en reemplazo de discos intervertebrales que están comprendidos de 100% de polivinil alcohol semicristalino (PVA). La Patente U.S. 5,976,186 describe un núcleo de prótesis preparado de hidrogeles de homopolímeros biocompatibles ligeramente reticulados y copolímeros de monómeros hidrofílicos, HYPANTM o el PVA cristalino altamente hidrolizado, que exhibe un contenido de agua de equilibrio (EWC) desde aproximadamente 30 a aproximadamente 90%. La WO 01/32100 describe un hidrogel de PVA modificado para uso en reemplazo de disco intervertebral y más específicamente reemplazo de discos intervertebrales, que se han estabilizado mediante la adición de un segundo polímero, preferiblemente polivinil pirrolidona (PVP) o copolímeros de PVP y poli(metil metacrilato), poli(acrilamida), poli(ácido acrílico), poli(acrilonitrilo) o Poli(etilen glicol).

Los hidrogeles inter penetrantes de red polimérica que comprenden poli(N-isopropil archilamida (PNIPAAm) sensibles a la temperatura han sido descritos para uso como reactivos

colorimétricos (solicitud de Patente U.S. Publicada 2002/0031841) y las partículas de polímero reversibles al calor descontaminante (Patente U.S. 6,180. 326). Los incrementos en la temperatura han reportado la causa significativa de la disminución del tamaño de poro en las redes poliméricas interpenetrantes compuestas de PNIPAAm. Ver et al. Journal of biomaterials science 2002 13(5):511-25.

Resumen de la Invención

Actualmente existen pocas técnicas mínimamente invasivas para la implantación de hidrogeles en sitios seleccionados de un mamífero. Típicamente, se requiere un procedimiento quirúrgicamente invasivo para la inserción o el implante de un hidrogel en un sitio seleccionado de un mamífero. En una modalidad de la presente invención, sin embargo, se suministran composiciones y métodos que permiten la inserción de un hidrogel en un sitio seleccionado de un mamífero por vía de inyección percutánea a través de una aguja, inserción o inyección a través de una cánula, o alternativamente la inserción o inyección de un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo. Más particularmente, en una modalidad de la invención, las soluciones que comprenden mezclas o copolímeros sensibles a la temperatura de poli(N-isopropil acrilamida) ("PNIPAAm") y un segundo polímero, tal como por

ejemplo poli(vinil alcohol) (VA) o polietilenglicol (PEG), son útiles en la producción de un hidrogel gelificante *in situ* que es un líquido viscoso a temperatura ambiente (aproximadamente 22°C a aproximadamente 27°C) o inferior y sufre transición térmica justo por debajo de la temperatura del cuerpo (generalmente, desde aproximadamente 29°C a 37°C) para formar un hidrogel sólido. En una modalidad tales materiales se pueden inyectar como líquidos en un sitio seleccionado de un mamífero y luego sufren transición de fase térmica a un sólido *in situ* en el cuerpo en la medida en que el material se calienta por temperatura del cuerpo para formar implantes biomédicos útiles en una variedad de aplicaciones.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida hacia hidrogel termogelificante, siendo el hidrogel termogelificante un líquido durante la inyección, preferiblemente en o por debajo de temperatura ambiente, y un sólido a temperatura fisiológica del cuerpo. En otra modalidad, la presente invención está dirigida hacia un hidrogel inyectable capaz de ser inyectado como un líquido de temperatura ambiente o inferior, y solidificar para formar un implante sólido luego de calentarse a la temperatura fisiológica del cuerpo. El hidrogel inyectable preferiblemente es capaz de ser inyectado preferiblemente en o

por debajo de la temperatura ambiente en un sitio seleccionado en un mamífero a través de una aguja calibre 6 a aproximadamente calibre 28, más preferiblemente a través de una aguja calibre 14 a aproximadamente calibre 22. En aún una modalidad adicional, se prefiere que la solución de hidrogel tenga una viscosidad a temperaturas que varían desde aproximadamente 10°C a 27°C lo cual podría variar desde aproximadamente un cP a aproximadamente 25,000 cP. En un aspecto la invención comprende un primer polímero que es hidrofílico a aproximadamente o por debajo de la temperatura ambiente e hidrófobo a aproximadamente 27°C y mayor, y un segundo polímero hidrofílico. En otra modalidad, el hidrogel termogelificante comprende poli(N-isopropil archilamida) (PNIPAAm) copolimerizado y/o combinado con un segundo polímero. En una modalidad preferida, el segundo polímero es hidrofílico. En aún otra modalidad, el hidrogel comprende poli(N-isopropil archilamida) (PNIPAAm) copilimerizado y/o combinado con un segundo polímero, tal como, por ejemplo, poli(etilenglicol) (PEG) poli(vinil pirrolidona) (PVP) o poli(vinil alcohol) (PVA).

En aún otra modalidad, la presente invención está dirigida hacia un método para implantar un hidrogel en un sitio seleccionado de un mamífero que comprende inyectar dentro de un sitio seleccionado en un mamífero un hidrogel

termogelificante en donde el hidrogel termogelificante se inyecta como un líquido a temperatura ambiente y solidifica para formar un implante sólido en la medida en que el material de implante se calienta a temperatura fisiológica del cuerpo en un sitio seleccionado en el mamífero. En una modalidad particular, el hidrogel termogelificante se puede inyectar dentro de un disco en la columna vertebral en la medida en que el líquido forma un implante sólido que reemplaza o aumenta el disco intervertebral y es retenido por el anillo del disco. El hidrogel se puede inyectar percutáneamente a través de la piel de un paciente directamente dentro de la cavidad del disco. Preferiblemente, el hidrogel se puede suministrar mediante una jeringa que contiene una solución de hidrogel que tiene una aguja que se inserta posteriormente en la región espinal de un paciente y a través del anillo del disco. Preferiblemente la solución de hidrogel puede influir a través de una aguja calibre 6 a aproximadamente calibre 28 más preferiblemente una aguja calibre 14 a aproximadamente calibre 22. En una modalidad la solución de hidrogel líquida tiene preferiblemente una viscosidad de aproximadamente 1 cP a aproximadamente 25,000 cP a temperatura ambiente (aproximadamente 22°C a aproximadamente 27°C) o temperaturas inferiores. Alternativamente el hidrogel se puede inyectar en un dispositivo que contiene una aguja tal como por ejemplo una

12/17

jeringa, estando al menos una porción de la aguja insertada por debajo de una cánula, o alternativamente el implante de hidrogel se puede solidificar e insertar debajo de una cánula dentro del espacio del disco. Preferiblemente, la cánula se inserta posteriormente y suministra un paso desde el lado posterior externo de la espina al ánulo del disco. La aguja puede perforar el ánulo del disco o se puede hacer una incisión en el ánulo para insertar el implante de reemplazo del núcleo. Alternativamente el implante de hidrogel se puede inyectar o insertar mediante un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo. Los métodos anteriores se pueden implementar para implantar en un mamífero y en un sitio seleccionado un hidrogel termogelificante que comprende preferiblemente (N-isopropil acrilamida) (PNIPAAm) copolimerizado y/o combinado con un segundo polímero. Otros hidrogeles descritos aquí se pueden implementar mediante los métodos descritos anteriormente o en cualquier otra parte de esta especificación.

Breve Descripción de los Dibujos

El anterior y otros objetos, ventajas y características de la invención, y la manera en la cual la misma se logra, será más fácilmente evidente de la consideración de la siguiente descripción detallada de la invención, del conjunto

con la figura que la acompaña, que ilustra una modalidad preferida y ejemplo en donde:

La figura 1 ilustra la inyección del hidrogel posteriormente en la región espinal de un paciente y a través del anulo del disco utilizando una jeringa que contiene la solución de hidrogel y que tiene una aguja.

Descripción Detallada de la Invención

Aunque la presente invención se describirá con referencia a las modalidades, características, propiedades y ejemplos preferidos, se debe entender que la presente invención no está limitada a tales modalidades, características, propiedades o ejemplos específicos sino que se definirá mediante las reivindicaciones. La presente invención en una modalidad se relaciona con composiciones y métodos novedosos que permiten la inserción de un hidrogel en un sitio seleccionado en un mamífero por vía de inyección a través de la dermis mediante aguja, mediante un procedimiento mínimamente invasivo o mediante un procedimiento quirúrgico. Más particularmente, se ha encontrado que las mezclas de copolímero o los copolímeros de poli(N-isopropil acrilamida) (PNIPAAm) y un segundo polímero son útiles en la producción de un hidrogel gelificante *in situ* que es un líquido viscoso

a temperatura ambiente aproximadamente 20°C a aproximadamente 27°C o inferior, y sufre de transición térmica a temperatura inferior que la temperatura fisiológica del cuerpo (36°C a aproximadamente 38°C) para formar un hidrogel sólido.

Sin estar ligado por una teoría particular, se cree que el PNIPAAm de la mezcla sufre de una transición térmica entre aproximadamente 27°C y aproximadamente 37°C y forma un hidrogel debido a la naturaleza insoluble del PNIPAAm, que se vuelve entramado a la temperatura mayor para formar reticulaciones fisiológicas. Se cree que la interacción entre los grupos hidroxilo sobre el segundo polímero y los grupos acrilamida sobre el PNIPAAm produce uniones de hidrógeno intercadena, que ayudan a la estructura mecánica y a la estabilidad adicional del material. La estabilización adicional de los hidrogeles se puede lograr mediante la introducción de las reticulaciones fisiológicas adicionales tal como cristalitas.

A temperatura aproximada ambiente de cuarto inferior, las mezclas de polímero o copolímero son hidrofílicas y solubilizan en agua. Cuando la temperatura se incrementa por encima de aproximadamente 27°C, sin embargo, las cadenas PNIPAAm se vuelven hidrófobas y colapsan en un gel. Las cadenas del segundo polímero preferiblemente permanecen

hidrofílicas, permitiendo que la mezcla absorba grandes cantidades de agua. Así, la combinación del segundo polímero hidrofílico y del PNIPAAm hidrófobo da como resultado hidrogeles elásticos con alto contenido de agua.

Ningún agente de reticulación se requiere para la gelificación en ciertas modalidades de la presente invención. Así, a diferencia de la mayoría de los materiales gelificantes propuestos in situ, los hidrogeles de ciertas modalidades preferidas de la presente invención se pueden preparar mediante una técnica de preparación "limpia" en donde se forma un hidrogel sin preocupaciones de lixiviación de los agentes monómeros o reticulantes no reaccionados, tóxicos. Preferiblemente, los polímeros de la presente invención se pueden inyectar como un líquido viscoso a temperatura ambiente, tal como por ejemplo aproximadamente 20°C a aproximadamente 27°C, o a temperaturas inferiores, en un sitio seleccionado de un mamífero. La mezcla de polímero o copolímero solidifica para formar un implante de hidrogel in situ en el sitio seleccionado en el mamífero en la medida en que el implante se calienta hasta la temperatura hasta la temperatura fisiológica normal del cuerpo del mamífero, tal como, por ejemplo, aproximadamente 36°C a aproximadamente 38°C. La mezcla de polímero o transiciones de copolímero de una solución líquida o emulsionable a una sólida

preferiblemente a alguna temperatura cercana pero inferior a la temperatura fisiológica normal del cuerpo del mamífero. La temperatura de transición es preferiblemente de aproximadamente 27°C a aproximadamente 37°C. Los agentes de reticulación u otros agentes pueden ser deseables y agregados a las soluciones en algunas modalidades para ajustarse a la temperatura en la cual el hidrogel hace transición de líquido a sólido.

En una modalidad preferida, los sistemas de termogelificación comprenden una mezcla de polímero o copolímeros hechos de la combinación de monómeros de poli(N-isopropil acrilamida) (PNIPAAm) y el segundo polímero en soluciones acuosas. Tales sistemas termogelificantes pueden incluir opcionalmente un agente para imágenes. En una modalidad preferida, el sistema termogelificante de la presente invención comprende desde aproximadamente 4% a aproximadamente 70% en peso de los polímeros en solución, más preferiblemente desde aproximadamente 4% a aproximadamente 62% en peso; más preferiblemente desde aproximadamente 25% a aproximadamente 50% en peso. En un sistema termogelificante preferido, la mezcla de polímero comprende polímero PNIPAAm y un polímero hidrofílico. Más preferiblemente, la mezcla de polímero comprende desde aproximadamente 25% a aproximadamente 35% de PNIPAAm y desde aproximadamente 5% a

aproximadamente 15% de un polímero hidrofílico. Más preferiblemente, la mezcla de polímero comprende desde aproximadamente 22% a aproximadamente 31% de PNIPAAm y desde aproximadamente 4% a aproximadamente 13% del segundo polímero hidrofílico. Los ejemplos de polímeros hidrofílicos adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, polímeros biocompatibles, tal como, por ejemplo, poli(etilenglicol) (PEG), poli(vinil pirrolidona), (PVP) o poli(vinil alcohol) (PVA).

Las mezclas de polímero o copolímeros existen en una solución acuosa dentro de los sistemas termogelificantes de la presente invención. En una modalidad preferida, el sistema termogelificante comprende desde aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 96% en peso de una solución acuosa; más preferiblemente desde aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 70% en peso y más preferiblemente desde aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 60% en peso. El contenido de agua de las mezclas PVA/PNIPAAm preferiblemente varía desde aproximadamente 62% a aproximadamente 93% en peso, aproximadamente 38% a aproximadamente 45% en peso para mezclas de PEG MW:4600/:PNIPAAm y aproximadamente 55% a aproximadamente 82% para mezclas PEG MW:8000/:PNIPAAm. Ejemplos típicos de soluciones acuosas adecuadas para uso en

Q2

sistemas termogelificantes de la presente invención incluyen agua, solución salina, y soluciones de fosfato amortiguado.

En una primera modalidad de ejemplo de la presente invención, el sistema termogelificante comprende una solución de homopolímeros lineales de PNIPAAm y el segundo polímero hidrofílico que forma un gel que consiste de una mezcla de dos. En una segunda modalidad de ejemplo de la presente invención, el sistema termogelificante comprende PNIPAAm injertado a un segundo polímero que comprende una cadena hidrofílica, En la tercer modalidad de ejemplo de la presente invención, el sistema termogelificante comprende un segundo polímero que comprende una cadena lateral hidrofílica injertada copolimerizada a una estructura de PNIPAAm para formar una estructura ramificada o injertada. En una cuarta modalidad de ejemplo, el sistema termogelificante de la presente invención comprende polímeros dibloque de PNIPAAm y un segundo polímero que comprende un componente hidrofílico. En aún una quinta modalidad de ejemplo, el sistema termogelificante comprende copolímeros tribloque A-B-A donde el PNIPAAm es el bloque del centro B y el segundo polímero que comprende un polímero hidrofílico es un bloque exterior A. Adicionalmente, cualquiera de las modalidades anteriores de ejemplo de los homopolímeros o copolímeros se puede

mezclar con cualquiera de los otros homopolímeros o copolímeros.

La proporción en masa de las mezclas de polímeros o copolímeros en los termogeles de la presente invención varía preferiblemente desde aproximadamente 500:1(p:p) PNIPAAm segundo polímero a 1:500 PNIPAAm segundo polímero con un rango preferido de 20:1 (p:p) a 1:20 (p:p). Incrementando las cantidades del PNIPAAm generalmente se incrementa la capacidad de la solución del gel y solidifica a temperaturas elevadas. Las proporciones preferidas del PNIPAAm: segundo polímero son 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, y 1:3 para la segunda solución de polímero tal como PVA o PEG de 5 a 10%, y solución de PNIPAAm de 25 a 35%. Las proporciones más preferidas de las proporciones de PNIPAAm: segundo polímero incluyen proporciones de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1 (p:p). El peso molecular promedio de peso de las cadenas de polímero o bloques se espera que varíe desde aproximadamente 1000 Da a aproximadamente 10,000 Da, preferiblemente desde aproximadamente 1,000 Da a aproximadamente 100,000 Da.

En una modalidad alternativa, los polímeros que comprenden el hidrogel termofgelificante de la presente invención se pueden inyectar en un sitio seleccionado de un

mamífero en estado seco o deshidratado, en lugar de en la forma de una solución como se describió anteriormente. En una modalidad, los polímeros sólidos secos que comprenden el hidrogel se pueden inyectar directamente en un sitio seleccionado de un mamífero, tal como, por ejemplo, una cavidad de disco. Alternativamente, los materiales de hidrogel seco se pueden insertar dentro de la cavidad del disco por otros medios diferentes a inyección. Alternativamente, o además de esto, los materiales de hidrogel seco se pueden introducir en un dispositivo de contención. El dispositivo de contención, y los materiales de hidrogel secos contenidos allí, se pueden entonces implantar en un sitio seleccionado del mamífero. El dispositivo de contención es preferiblemente semi permeable y retiene el material de hidrogel y permite el paso de agua hacia adentro y hacia afuera del material de hidrogel. En cualquier modalidad, los materiales de hidrogel secos preferiblemente se vuelven físicamente entramados in vivo luego de la inyección dentro del cuerpo y preferiblemente se hinchan o inflan mediante absorción de agua desde los fluidos circundantes del cuerpo. El hidrogel seco, con o sin el dispositivo de contención, se pueden transportar a un dispositivo de soporte tal como una espátula, forceps u otro dispositivo. En cualquier situación, se puede requerir una infusión en el ánulo del disco con el fin de implantar el

5

hidrogel seco. Después de la inserción, la incisión puede necesitar ser suturada o cerrada de cualquier otra forma para retener el implante. Se contempla que el implante luego de la inserción se puede hinchar de tal forma que la saturación o cierre de la incisión pueda ser innecesaria.

El material de hidrogel seco preferiblemente comprende PNIPAAm y un segundo polímero hidrofílico. Preferiblemente, el segundo polímero hidrofílico comprende PEG, PVP o PVA. Los materiales de hidrogeles secos o deshidratados pueden tomar la forma de, por ejemplo, polvos, partículas, glóbulos, gránulos materiales de masa, etc. En una modalidad preferida, el dispositivo de contención con el material de hidrogel contenido allí se puede doblar e implantar en los núcleos a través de ventanas muy pequeñas sobre el anulo en cualquier cirugía abierta y mínimamente invasivo después de que se ha removido el núcleo degenerado. El hidrogel seco, con o sin el dispositivo de contención, se puede transportar al espacio del disco a través de una cánula u otra abertura que suministra acceso y un paso al disco. La punta de la cánula puede entrar en contacto con las porciones de la superficie exterior del anulo del disco o la punta de la cánula se puede insertar dentro de la incisión del anulo del disco.

Los materiales adecuados para uso como el dispositivo de contención en el contexto de la presente invención son preferiblemente conformables y altamente resistentes a rasgado o ruptura cuando están en uso. El dispositivo de contención se forma preferiblemente de un material que no se une sustancialmente al material de hidrogel seco de tal forma que los materiales de hidrogel son libres de moverse o fluir al menos en una proporción limitada dentro del dispositivo. El dispositivo de contención puede ser en la forma de, por ejemplo, una membrana, una cubierta flexible, una cubierta, un saco, o un a bolsa, y preferiblemente es permeable al agua y a los fluidos corporales. El grado de permeabilidad se puede escoger por un experto en la técnica con el fin de controlar el papel de la difusión del agua u otros fluidos del cuerpo, y así, la proporción de absorción de los materiales de polímero de hidrogel y la inflación del hidrogel. Los materiales adecuados para formar el dispositivo de contención incluyen, pero no están limitados a, materiales tejidos, trenzados o no tejidos, que pueden ser fibrosos o no fibrosos, tal como, por ejemplo, películas plásticas. El dispositivo de contención puede consistir de una capa simple o puede ser multicapa. Adicionalmente, este puede ser resistente con medios de refuerzo, tal como una capa adicional de un material elástico o una estructura compuesta de fibra reforzada.

55

Los materiales de ejemplo adecuados para formar el dispositivo de contención incluyen, pero no están limitados a, polietilenos (que pueden ser polietilenos de peso molecular ultra alto), poliésteres, poliuretano, poliesteruretano, copolímeros de bloque de poliéster/poliol, polietileno tereftalato, polietrafluoro-etileno poliéster, nylon, polisulfanos, materiales de celulosa, y combinaciones de éstos. En una modalidad preferida, el dispositivo de contención comprende una membrana permeable o semipermeable al agua. Los materiales de membrana permeables al agua que dicen ser adecuados para uso en prótesis de disco se describen en la Patente U.S. No. 5,192,326, que se incorpora aquí como referencia. El hidrogel termogelificante de la presente invención, cuando se deshidrata o se forma en seco, se puede introducir en un sitio seleccionado de un mamífero mediante una técnica apropiada cualquiera. Preferiblemente, la técnica es mínimamente invasiva. En una modalidad, el dispositivo de contención con los materiales de hidrogel de polímero seco presentes allí se introducen en un espacio de núcleo de disco en la forma de una membrana o cubierta flexible (tal como, por ejemplo, un saco o una bolsa), que se puede doblar, enrollar, o de cualquier otra forma alojados en su estado no expandido o parcialmente expandido, por medio de una abertura o incisión en la fibrosis del anulo (que puede

ser hecho por un cirujano o que puede ya haber ocurrido un daño o envejecimiento de la fibra).

El dispositivo de contención es deseablemente configurado con el fin de adoptar una forma que se conforma de manera general a aquella de la pulposis del núcleo del disco natural cuando se expande en un cierto grado. En una modalidad, los materiales de polímero de hidrogel seco se pueden introducir dentro del dispositivo de contención por vía de inyección a través de una válvula. Esto se puede hacer utilizando una jeringa hipodérmica. Alternativamente, los materiales de polímero de hidrogel seco son simplemente ubicados dentro del dispositivo de contención cuando dicho dispositivo de contención toma la forma de, por ejemplo, una cubierta, bolsa o saco.

Además, los sistemas termogelificantes de la presente invención pueden incluir opcionalmente un agente de imagen. La inclusión de un agente de imagen le permite al usuario ver la muestra en la medida en que ésta se inyecta dentro del cuerpo, ayudando de ésta manera a la ubicación adecuada del implante de hidrogel en razón a que el material implantado se puede visualizar bajo agentes de imágenes para rayos X que preferiblemente pueden ser incluidos en los sistemas termogelificantes de la presente invención en cantidades

5

hasta de aproximadamente 25% en peso. En una modalidad preferida, el sistema termogelificante comprende desde aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 25% en peso de un agente para imagen; más preferiblemente desde aproximadamente 7% a aproximadamente 15% en peso. En una modalidad particularmente preferida, el sistema termogelificante comprende aproximadamente 11% en peso de un agente de imagen. Los agentes de imágenes típicos adecuados para el uso con la presente invención incluyen sulfato de bario, yodo, o cualquier polvo de metal pesado que suministre la opacidad al radio necesaria bajo imágenes externas. El agente para imágenes se agrega al sistema termogelificante aunque el sistema existe en una fase líquida y se mezcla allí para obtener preferiblemente distribución uniforme en la solución.

Los hidrogeles de la presente invención, una vez solidificados, pueden exhibir propiedades mecánicas así como también biocompatibles que los hacen adecuados para implantación en mamíferos. Tales implantes son útiles en una variedad de aplicaciones que incluyen, pero no están limitados a, cuidado de heridas, reemplazo o aumento de disco, reemplazo de cartílago, reemplazo de articulación, barreras quirúrgicas, dispositivos gastrointestinales, cirugía cosmética y reconstructiva, y agrandamiento de busto.

95

De acuerdo con esto, la presente invención está dirigida adicionalmente hacia métodos de implantar un hidrogel en un sitio seleccionado de un mamífero que puede comprender inyectar en un sitio seleccionado en un mamífero un hidrogel termogelificante que comprende poli(N-isopropil acrilamida) (PNIPAAm) copilimerizado y/o mezclado con un segundo polímero. El hidrogel termogelificante se inyecta dentro del sitio seleccionado en un mamífero como un líquido a una temperatura ambiente y solidifica para formar un implante solidó en la medida en que el hidrogel se calienta hasta la temperatura fisiológica del cuerpo en un sitio seleccionado en el mamífero.

En una modalidad, los hidrogeles termogelificantes de la presente invención, una vez solidificados exhiben propiedades mecánicas adecuadas así como también biocompatibilidad para servir como núcleos de prótesis útiles para reemplazo o aumento de discos intervertebrales en discos de columna en mamíferos, incluyendo humanos. Las aplicaciones particulares del hidrogel pueden ser útiles para reemplazar o aumentar el disco intervertebral de los discos de columna en mamíferos que incluyen humanos, diagnosticados con enfermedad degenerativa de disco temprano. En una modalidad particular, el hidrogel termogelificante se puede inyectar dentro de una cavidad formada por el anillo de un disco en la columna como

un líquido para formar un implante sólido in situ que se retiene por el anulo del disco. Un experto en la técnica puede inyectar las mezclas de polímero de la presente invención en su estado de líquido viscoso en actividad nuclear de un disco intervertebral utilizando una aproximación de microdisectomia estándar. En una modalidad, el hidrogel se puede inyectar percutáneamente a través de la piel directamente a la cavidad formada por el anulo del disco.

Más preferiblemente, como se muestra en la figura 1, el hidrogel líquido 60 se puede insertar dentro del lado posterior 27 de la columna vertebral 28 pasado el proceso espinoso 25 dentro de la cavidad 17 formado por el anulo 15 del disco 10 utilizando la jeringa 50 que contiene la solución de hidrogel 60. Típicamente, la jeringa 50 contiene una aguja 52, y utiliza el émbolo 56 que se puede ajustar para expeler la solución de hidrogel 60 de la carcasa de jeringa 54. La figura 1 también demuestra la visualización de hidrogel sólido con un agente para imágenes 62 en el disco 10 luego de inyección de la solución de hidrogel 60 y la posterior solidificación en la medida en que la solución de hidrogel 60 se calienta hasta temperatura fisiológica del cuerpo.

En una modalidad alternativa, el hidrogel se puede inyectar a través de una o más cánulas (u otro dispositivo) que se ve insertado en el paciente hacia abajo del sitio del disco con el fin de crear acceso al ánulo. A este respecto, la cánula suministra un paso desde el exterior del cuerpo del paciente hacia abajo del disco, preferiblemente de una manera donde el usuario pueda visualizar donde será insertada la aguja en el disco o donde será hecha la inserción en el ánulo del disco. En aún otra modalidad, el hidrogel se puede inyectar en un sitio seleccionado de un mamífero mediante un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo. La viscosidad de la solución inyectada a temperatura que varía desde aproximadamente 10°C a aproximadamente 27°C preferiblemente varía desde aproximadamente 1 cP a 25,000 cP dependiendo de la aplicación. Los hidrogeles en una modalidad se pueden inyectar al utilizar dispositivos que tienen una aguja que varía desde aproximadamente calibre 6 a aproximadamente calibre 28, con dispositivos preferidos que contienen aproximadamente agujas calibre 14 a aproximadamente calibre 22. La presente invención se puede utilizar para reemplazo completo del disco intervertebral o simplemente como un aumento luego de daño o disectomía parcial. Los implantes de un núcleo de prótesis se espera que suministre alivio al dolor así como también suministre una actividad funcional del disco.

Para el reemplazo del disco intervertebral o para que el aumento sea exitoso además de la biocompatibilidad del material en general y de la respuesta apropiada del tejido local en el sitio del implante existen varios requisitos mecánicos que preferiblemente serán logrados. El biomaterial de reemplazo del núcleo debe suministrar tensión adecuada al anulo fibroso luego de la carga con el fin de tensionar las fibras del anulo y reestablecer de esta manera el comportamiento biomecánico del disco a aquel del disco intervertebrado normal. Las biomecánicas del disco reestablecido debe comportarse de manera similar a aquellas del disco intacto en compresión, flexión y torsión. Además, el dispositivo debe restablecer el comportamiento biomecánico dependiendo del tiempo de tal forma que los discos implantados se comporten de manera similar a los discos normales intactos en relajamiento de arrastramiento y esfuerzo. La fatiga de implante en el disco debe ser capaz de soportar la vida del paciente sin degradar al punto de necesitar revisión de cirugía. Preferiblemente no debe ser apreciable los desechos por desgaste provenientes del dispositivo en el espacio del disco que necesite una cirugía de revisión debido al dolor o inflamación. Puede ser o no deseable aparecer radioopaco bajo rayos X. También, el reemplazo o el aumento del núcleo sería idealmente capaz de

ser implantado en o de una manera mínimamente invasiva o percutáneamente inyectada.

Para lograr las metas del dispositivo, el biomaterial mismo debe desplegar ciertas propiedades de material. El material debe tener un módulo de elasticidad y una proporción de Poisson tal que un radio completo de la cavidad de núcleo o un aumento de una cavidad de un núcleo a una presión dada o a una altura de disco tendrá éxito en restablecer el comportamiento biomecánico de un disco normal. Una manera que el material de implante pueda suministrar un esfuerzo interfacial de la superficie interior del anulo fibroso es a través del efecto Poisson.

El material puede, luego de carga, deformarse radialmente. Con un material elastomérico tal como de la familia hidrogel, se puede lograr una proporción de Poisson relativamente alta, en el rango de aproximadamente .35 a aproximadamente .4999. Entre mayor sea la proporción de Poisson, mayor será el esfuerzo interfacial que puede ser transmitido al anulo y potencialmente se puede lograr el restablecimiento más completo de la parte biomecánica.

El comportamiento mecánico adicional del material del implante es importante. El material debe ser capaz de

soportar desde aproximadamente 10 millones a aproximadamente 400 millones de ciclos de fatiga de compresión-compresión a niveles de carga fisiológica para el núcleo. La fatiga de corte también será una propiedad de material importante en razón a que la carga de eje de centrado puede tener lugar durante la vida del dispositivo. El comportamiento dependiente del tiempo del material del implante debe ser tal que el material pueda arrastrarse sobre una carga de actividad constante (por ejemplo, soportar o caminar durante el día) pero ser capaz de recuperarse completa o casi completamente desde la deformación durante el estado de descanso del dispositivo (por ejemplo, mientras el paciente este descansando postrado en estado de descanso donde los niveles de carga son mucho menores que en estado activo). El disco natural sufre de arrastramiento y recuperación en el ciclo diurno y si el material de implante también sufre un comportamiento mecánico similar, es importante que este tenga una estructura de tiempo similar. Las propiedades de desgaste del material también son importantes, y los desechos por desgastes producidos del dispositivo, si es que existe alguno, debe estar en una forma que no originen una respuesta inflamatoria inaceptable que conduzcan a un daño permanente o irreparable a los tejidos circundantes o cerca al sitio del implante.

El módulo de elasticidad tiene un efecto sobre la capacidad de los implantes de reemplazo del núcleo para desempeñarse exitosamente. Las biomecánicas de compresión similares al disco completamente funcional son logradas con un módulo de elasticidad de aproximadamente 10 KPa a aproximadamente 10,000 KPa y el comportamiento mecánico normal se restablece con un módulo de elasticidad de aproximadamente 10 KPa a aproximadamente 5,000 KPa. Más preferiblemente un módulo de implante de aproximadamente 50 KPa a aproximadamente 1,500 KPa está en un rango para reestablecer la rigidez compresiva. Se contempla que existe un umbral donde el módulo del implante afecta el tensionamiento de las fibras del anillo, después de lo cual las deformidades laterales asociadas con el módulo superior no hacen nada para adicionar la rigidez del sistema.

Los ensayos han mostrado que el llenado insuficiente de la cavidad del núcleo contribuye significativamente a la rigidez del disco y su desempeño en la columna vertebral. Más específicamente, el efecto de variación de altura y diámetro tiene un efecto significativo sobre la rigidez del disco. En los casos donde el disco desnucleado no es restablecido a su diámetro y altura normal intacta, la falta de interacción adecuada entre el implante de hidrogel y el anillo da como resultado un restablecimiento limitado de la unidad de

99

columna vertebral y funcional. La unidad de columna vertebral funcional se refiere a un disco y a dos vértebras. Sin embargo, en los casos donde el disco desnucleado es completamente expandido o restablecido a su altura y/o diámetro normales casi se observa un restablecimiento completo de la rigidez. Los ensayos también han mostrado adicionalmente que expandir un disco desnucleado a más de su altura intacta normal, o expandir un disco desnucleado a más de su diámetro de impacto normal (ancho) suministra casi un restablecimiento completo de la rigidez del disco.

Con los hidrogeles inyectables de acuerdo con un aspecto de la invención, restablecimiento del "ajuste y llenado" del disco fácilmente se logra por la cantidad de solución de hidrogel que se inyecta. Al variar la cantidad de solución de hidrogel inyectado en la cavidad del disco, el ajuste y llenado del disco se puede ajustar para cada disco y cada paciente durante el procedimiento, el cual es ventajoso sobre los implantes preformados. Además, los discos pueden ser "sobrellenados" con los hidrogeles inyectables de la presente invención sin comprometer el desempeño del disco. La cantidad de solución de hidrogel que se puede inyectar en un disco típico de paciente debe preferiblemente ser proporcional al volumen de la cavidad que pretende llenar el implante. Tal cavidad puede ser creada, por ejemplo, de una nucleotomía. En

una modalidad, el radio del volumen de la solución de hidrogel a ser inyectado en la cavidad ("volumen de implante") al volumen de la cavidad ("volumen de cavidad") es preferiblemente aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.5. En una modalidad preferida, la proporción de volumen de implante a volumen de cavidad debe ser aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1.13. Estas proporciones en volumen son ilustrativas solamente y pueden variar mediante el tamaño del paciente y el disco específico que requiere ser restablecido. Para propósitos de determinar tales proporciones, el volumen de la cavidad puede ser aproximado, por ejemplo, del radio de la cavidad (r) y la altura del disco (h) utilizando la siguiente ecuación $V = \pi r^2 h$. Ver Joshi et al., Society for Biomaterials, Annual Meeting 2003, Reno.

Los hidrogeles de la presente invención se pueden utilizar en un número de otras aplicaciones médicas así como también incluyendo, pero no estando limitado a, reemplazo de cartílago, cirugía plástica y reconstructiva y cirugía bariátrica y de obesidad cuando es ventajosa la capacidad de introducir un material a través de una aguja pequeña o incisión y luego permitir solidificar a temperatura corporal. Por ejemplo, en la primera de estas aplicaciones, una solución de polímero de baja viscosidad se puede inyectar dentro de una cavidad de articulación artrítica para llenar

los defectos en el cartílago hialina. En razón a que el material se calienta a su temperatura de transición y se solidifica, el hidrogel puede actuar como un llenador por defecto para inhibir o retardar adicionalmente el daño del cartílago. En cirugía plástica y reconstructiva, las indicaciones para uso de los hidrogeles incluyen, pero no están limitados a, reparación y reconstrucción de partes de cuerpo (nariz, oreja, mentón, etc.) así como también el aumento de otras partes tales como senos o, músculos y como una ayuda para la remoción de arrugas. Para cirugía bariátrica, una inyección percutánea o invasiva mínima del hidrogel dentro del recubrimiento del estómago o dentro de un balón colocado dentro del estómago puede actuar para limitar el tamaño general del estómago, conduciendo a una sensación de llenado y una reducción en el deseo de comer de más. Los hidrogeles de la presente invención también son útiles en cirugía urológica para aumentar el control de la vejiga y en cirugía gastrointestinal en donde, por ejemplo, el hidrogel puede ser inyectado dentro del esfínter del esófago para reducir el daño al esófago originado por enfermedad de reflujo gastrointestinal.

Adicionalmente, se espera que aquellos expertos en la técnica desarrollen usos quirúrgicos adicionales para los hidrogeles de la presente invención basados en las enseñanzas mostradas

aquí. Los siguientes ejemplos no limitativos se suministran para describir los métodos de fabricación de las modalidades del hidrogel y para ilustrar adicionalmente las modalidades de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de PVA/PNIPAAm

Se sintetizó PNIPAAm a través de una polimerización de solución de radical libre. La reacción se llevó a cabo a 60° C durante 2 horas. Después de polimerización, se evaporó metanol y el polímero resultante se secó durante la noche en un horno de vacío. El exceso de monómero se removió al disolver el polímero secado en agua a temperatura ambiente y luego se elevó la temperatura a 50° C. La fase de agua, que contiene el exceso de monómero, luego se vertió. Este proceso se repitió hasta que se removieron todos los monómeros residuales que no reaccionaron.

Ejemplo 2: Selección de Gelación de Mezclas de PVA/PNIPAAm

Estudios de selección se desarrollaron para ayudar a definir regiones de concentraciones de polímero que suministran el comportamiento termogelante. Inicialmente, las soluciones de

PVA acuosas de 5, 10, y 15% p/v, y las soluciones PNIPAAm de 15, 25, 35, y 45% p/v se crearon. Se combinaron soluciones de PVA con soluciones de PNIPAAm en proporciones volumétricas de 1:1, 1:5, y 1:10. Las dos soluciones se mezclaron para formar una solución miscible a temperatura ambiente. El comportamiento de gelación en la temperatura fisiológica se muestra en la Tabla 1. La apariencia del hidrogel fue luego clasificada como sólido (S), semi-sólido (SS), o líquido (L). La designación sólido (S) se utilizó para materiales que se mantienen sólidos y no extruyen líquidos luego de aplicación de presión (aproximadamente 1-2 lbs. de fuerza) de una espátula de laboratorio manejada con la mano. La designación semi-sólido (SS) se utilizó para sistemas que exhiben comportamiento de dos fases a 37° C con una parte sólida y una parte líquida. La designación líquido (L) se utilizó para muestras que mantienen líquido; que son, muestras que mantienen una solución o suspensión.

20

		CONCENTRACIONES PNIPAAm			
		15%	25%	35%	45%
Concentraciones PVA	5%	1:1 (SS)	1:1 (S)	1:1 (S)	1:1 (S)
		1:5 (L)	1:5 (L)	1:5 (SS)	1:5 (SS)
		1:10 (L)	1:10 (L)	1:10 (L)	1:10 (-) *
	10%	1:1 (L)	1:1 (S)	1:1 (S)	1:1 (S)
		1:5 (L)	1:5 (L)	1:5 (L)	1:5 (SS)
		1:10 (L)	1:10 (L)	1:10 (L)	1:10 (L)
	15%	1:1 (L)	1:1 (S)	1:1 (SS)	1:1 (S)
		1:5 (L)	1:5 (SS)	1:5 (S)	1:5 (S)
		1:10 (L)	1:10 (L)	1:10 (L)	1:10 (L)

*(-) indica que las dos soluciones de polímero eran inmiscibles.

Tabla 1: Selección de Gelación de Mezclas PVA/PNIPAAm.

Ejemplo 2: Selección de Propiedades de Gelación de Mezclas PEG/PNIPAAm

Se desarrolló selección de gelación similar con soluciones PEG de 5, 10, 25, y 50% p/v, y soluciones PNIPAAm de 25 y 35% p/v con Peso molecular PEG 4600 y con soluciones PEG de 5, 10 y 25% p/v, y soluciones PNIPAAm de 25 y 35% p/v con peso molecular PEG 8000. Las soluciones PEG se combinaron con soluciones PNIPAAm en proporciones volumétricas 1:1 y 2:1. El comportamiento de gelación a temperatura fisiológica se mostró en las Tablas 2 y 3.

PEG MW:4600		PEG:PNIPAAm	
		1:1	2:1
Concentraciones PNIPAAm/ PEG	25/5	SS	S
	25/10	S	S
	25/25	S	SS
	25/50	L	L
	35/5	S	S
	35/10	S	S
	35/25	S	SS
	35/50	L	L

Tabla 2: Selección de Gelación de mezclas PEG MW:4600/PNIPAAm

PEG MW:8000		PEG:PNIPAAm	
		1:1	2:1
Concentraciones PNIPAAm/ PEG	25/5	S	S
	25/10	S	S
	25/25	SS	L
	25/5	S	S
	35/10	S	S
	35/25	SS	L

Tabla 3: Selección de Gelación de mezclas PEG MW:8000/PNIPAAm

Ejemplo 3: Selección de Gelación de Polímeros PEG PNIPAAm-Injertos

Se preparó PEG PNIPAAm injerto mediante la polimerización de la solución de NIPAAm y monometacrilato de PEG (PEGMA). Se prepararon los polímeros con proporciones variantes de los

25

monómeros. Se prepararon soluciones de 25, 30 y 50% p/v en agua a temperatura ambiente. El comportamiento de gelación a temperatura fisiológica se muestra en la Tabla 4.

Proporción de NIPAAM/PEGMA	Composición de Solución p/v%		
	25%	30%	50%
10:1	L	L	SS
20:1	SS	SS	SS
50:1	S	S	SS
100:1	S	S	S
500:1	S	S	S

Tabla 4: Selección de Gelación de Polímeros PEG PNIPAAM-Injerto

Ejemplo 4: Selección de Gelación de Polímeros PEG PNIPAAM-Ramificados

Se preparó PEG PNIPAAM ramificado mediante la polimerización de la solución de NIPAAM y dimetacrilato de PEG (PEGDMA). Se prepararon los polímeros con proporciones variantes de los monómeros. Se prepararon soluciones de 25, 30 y 50% p/v en agua a temperatura ambiente. El comportamiento de gelación a temperatura fisiológica se muestra en la Tabla 5.

Proporación de NIPAAM/PEGDMA	Composición de Solución p/v%		
	25%	30%	50%
5:1	L	L	L
10:1	L	L	L
20:1	L	L	L
50:1	SS	SS	S
100:1	SS	S	S
200:1	S	S	S
500:1	S	S	S

Tabla 5: Selección de Gelación de Polímeros PEG PNIPAAM-Ramificados

Ejemplo 5: Selección de Gelación de Polímeros PEG de Tribloque PEG-PNIPAAM

Se prepararon tribloques PEG-PNIPAAM-PEG utilizando monometoxi PEG terminado y difuncional PNIPAAM (COOH-terminado). Se sintetizó PNIPAAM con 3 pesos moleculares (bajo, medio, alto). Las soluciones de los tribloques se prepararon en concentraciones de 30 y 50% p/v en agua a temperatura ambiente. El comportamiento de gelación a temperatura fisiológica se muestra en la Tabla 6.

h
t

	Composición de Solución	
	p/v%	
	30%	50%
PEG-bajo PNIPAA-PEG	L	S
PEG-medio PNIPAAM-PEG	SS	S
PEG-alto PNIPAAM-PEG	SS	S

Tabla 6: Selección de Gelación de Polímeros PEG de Tribloque PEG-PNIPAAm

Ejemplo 6: Ensayo de Esfuerzo-Tensión de Hidrogel

En una modalidad de ejemplo, se purificó N-Isopropilacrilamida (NIPAAm) (FW=113,16 g/mol) al disolver en hexano y calentar a 55° C durante cerca de 30 min. La solución fue luego colocada en un refrigerador a 5° C hasta que se cristalizó el monómero. El monómero fue luego filtrado al vacío, colocado dentro un cubo, y secado bajo vacío durante la noche para remover el solvente.

El NIPAAm purificado fue luego polimerizado con monometacrilato éter monometilo poli(etilen glicol) 1000 (PEGM 1000, FW=1100,06 g/mol) o dimetacrilato poli(etilen glicol) 1000 (PEGDM 1000, FW=1154,09 g/mol) en proporciones en peso 200:1 (200 gramos NIPAAm/1 gramo PEG funcionalizado)

57

en solvente de metanol. Las reacciones se iniciaron con 2,2-Azobisisobutironitrilo (AIBN, FW=164,21 g/mol) con proporción de peso 13.6:1 de NIPAAm purificado para AIBN. Las mezclas de reacción se burbujearon con N₂ durante aproximadamente 3 min y luego se calentaron a 65° C durante 2 hr. Después de 2 hr, las mezclas de reacción se removieron del baño y se apagaron en un refrigerador. Las mezclas de reacción fueron luego agitadas en una carcasa durante la noche para evaporar el solvente de metanol. Los polímeros secados fueron luego molidos hasta un polvo fino.

Después se removió metanol de los polímeros, los polímeros se purificaron al disolverlos completamente en agua desionizada ("DI") y calentar a 37° C (sobre su temperatura de solución crítica inferior ("LCST")) durante aproximadamente 20 min. Los polímeros precipitados fueron luego removidos de la solución y secados durante la noche en un cubo para remover agua. El polímero fue secado adicionalmente durante aproximadamente 48 horas en un horno de vacío.

Los polímeros secados fueron luego molidos hasta un polvo fino. Se agregó agua DI a los polvos para crear soluciones 25% acuosas. La solución se mezcló y se dejó asentarse durante aproximadamente 48 horas.

2

Las soluciones fueron luego vertidas en un anillo anular ID de 14,5-mm y el anillo se calentó a 37° C para precipitar el polímero en la solución. Los hidrogeles formados se removieron del anillos después de 5-10 min y fueron bombeados en agua DI a 37° C durante 24 horas antes de ensayo mecánico.

Compresión No Confinada

Los cilindros fueron comprimidos utilizando un sistema de ensayo mecánico Instron (Instron Model 4442, Canton, Massachussets) ajustado con una célula de carga 50-N y baño de agua a 37° C. Las muestras se comprimieron en una proporción de tensión de 100%/min. Los datos de desplazamiento y carga se registraron en 20 puntos/seg. con el software Instron Series IX. Estos datos se convirtieron para valores de esfuerzo y tensión en Microsoft Excel utilizando las dimensiones iniciales de la muestra. Un módulo de compresión tangente para cada muestra de hidrogel se calculó en 15, 20, y 25% de tensión. Las pendientes promedio de la curva esfuerzo/tensión entre 10 y 20%, 15 y 25%, 20 y 30% se asumieron que son iguales a las pendientes tangentes en 15, 20, y 25% de pendiente respectivamente.

Compresión Confinada

26

Un ensayo de compresión confinada se desarrolló al ajustar un sistema de ensayo mecánico Instron (Modelo 4442, Canton, Mass.) con célula de carga 50-N y baño de agua a 37° C para una configuración de ensayo confinado. Las muestras se comprimieron en una proporción de tensión de 100%/min. Un pistón cilíndrico compuesto de 316 de acero inoxidable se comprimió luego el gel se confinó mediante un anillo de polietileno de alta densidad que tiene un ID de 11,7 mm. Se asumió que el anillo es efectivamente rígido ya que su rigidez era de magnitud mayor que aquella de la muestra de polímero que lo rodea. Los datos de desplazamiento y carga se registran en 20 puntos/seg. con el software Instron Series IX. Estos datos fueron convertidos a valores de esfuerzo y tensión en Microsoft Excel utilizando las dimensiones iniciales de la muestra. Un módulo de compresión confinado se midió como la pendiente de la respuesta esfuerzo-tensión en la región lineal final después de la región inicial en dedo (por debajo de 0,001 Mpa) se removi6. La pendiente se midió con los puntos de datos en la curva que excedieron 0,15 Mpa (justo antes de cargar el límite que alcanzó la célula de carga) para asegurar la muestra se confinó.

OK

Resultados

Ensayos de compresión no confinada mostraron una respuesta hiper-elástica para cada polímero ensayado. Una respuesta típica de esfuerzo/tensión de los geles en la compresión no confinada se muestra en la Ilustración 1.

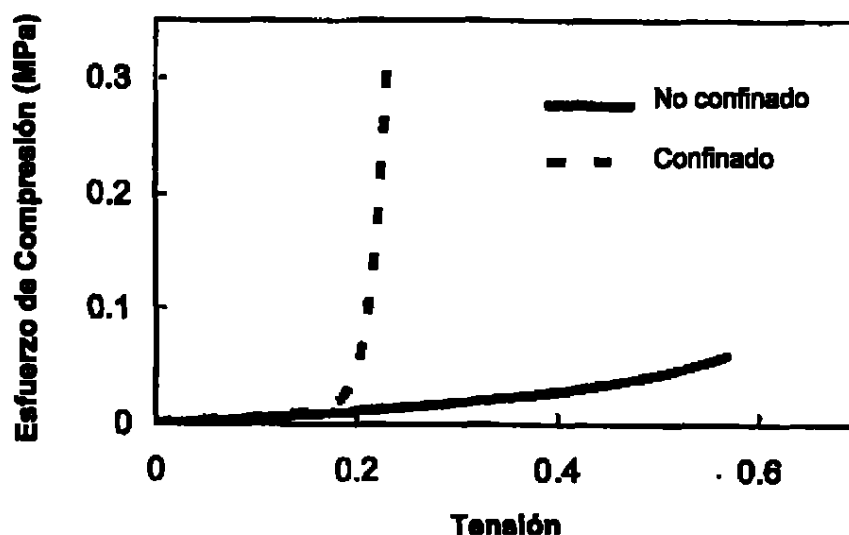


Ilustración 1. La respuesta típica de esfuerzo/tensión de polímero inyectable bajo compresión confinada y no confinada

Los valores de módulo de compresión no confinada para los polímeros ensayados en este estudio (Ilustración 2) fue similar al 15%, 20%, y 25% de magnitud de tensión. Las barras de error representan $\pm$ una desviación estándar.

16

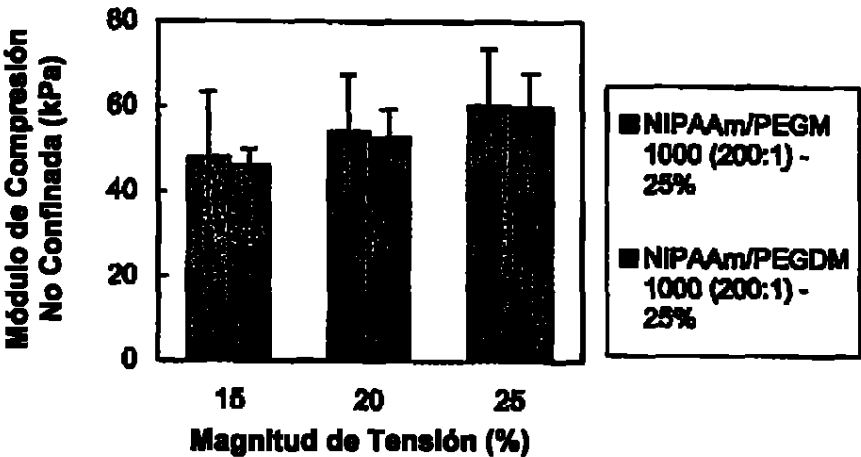


Ilustración 2. Valores de módulo de compresión no confinada de sistemas de polímero

Los ensayos de compresión confinada resultaron en una respuesta drásticamente diferente de esfuerzo/tensión como se muestra en la Figura 1. El confinamiento del polímero origina la tensión medida por la célula de carga axial para incrementar una vez drásticamente el agua no limitada dentro de los poros de polímero más grandes que fueron presionados hacia fuera del gel. La tensión cuando esta ocurre depende de la compresibilidad de la red de polímero. Las propiedades extrínsecas tales como mediciones de volumen de polímero inexacto y proporciones de aspecto de cilindro (altura/diámetro) también parecido por tener una gran influencia en la magnitud de la tensión cuando ocurre el confinamiento y la pendiente de la curva de esfuerzo/tensión como la carga alcanza el límite gobernado por la célula de carga (50N). Los valores de módulo de compresión confinados

que se calcularon desde estos experimentos se muestran en la Ilustración 3. El polímero compuesto de PNIPAAm con ramas PEG (reacción con PEGDM 1000) tuvo un módulo de compresión confinada mayor del 32% que el polímero que contiene PNIPAAm con éteres PEG.

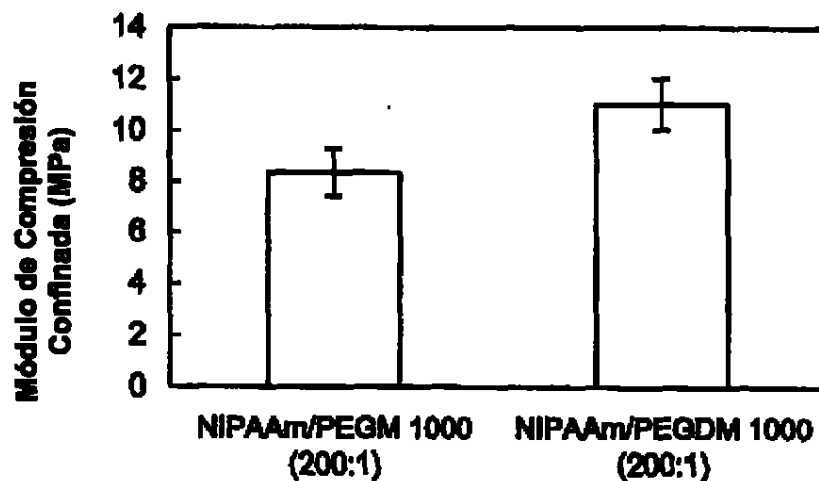


Ilustración 3. Valores de módulo de compresión confinada de sistemas de polímero

Estos ensayos representan los experimentos iniciales para comparar respuestas de compresión confinada y no confinada de polímeros inyectables. Estos datos indican que los materiales tienen las propiedades mecánicas necesarias para funcionar como un núcleo sintético.

Ejemplo 7: Visualización de Hidrogel

La capacidad de los polímeros termogelantes para ser visualizados bajo examen de Rayos X estándar se demostró al tomar un hidrogel que contiene una solución de hidrogel PEGDMA de 22% 200:1 PNIPAAm-ramificado, agua 66% y 11% en peso de sulfato de bario en polvo. El sulfato de bario se dispersó mediante agitación sónica a temperatura ambiente. El hidrogel resultante se inyectó dentro de un disco, y luego se visualizó utilizando una máquina de rayos X C-Arm estándar.

Ejemplo 8: Comparación de Módulos de Elasticidad y Parámetros Geométricos en Rigidez Compresiva

El efecto de la variación del material de implante de núcleo de hidrogel (módulo) y parámetros geométricos (altura y diámetro) en rigidez compresiva de la unidad de espina funcional lumbar humana que se ha examinado. Como se utiliza a través de este ejemplo, el término unidad de columna anterior ("ACU") se refiere a un segmento de la columna que consiste de dos vértebras con elementos posteriores removidos y un disco. Una mezcla de 10% de polímero se preparó a partir de una mezcla de poli(vinil alcohol) (PVA) (MW=138,400-146,500) y poli(vinil pirrolidona) (PVP) (MW=10,000) para hacer implantes de hidrogel. La mezcla se preparó con una composición de 95% PVA/5% PVP. La solución de polímero fue moldeada en moldes hechos en la forma acostumbrada de tres

28

diámetros diferentes ($D_1=15\text{mm}$, $D_2=16\text{mm}$, $D_3=17\text{mm}$). Los especímenes se prepararon en tres alturas ($H_1=H_2-1\text{mm}$, H_2 , $H_3=H_2+1\text{ mm}$), en donde H_2 es la altura del disco intervertebral promedio ("IVD") del ACU ensayado. Se estudiaron tres implantes de módulo, un primer módulo ($E_1=50\text{ Kpa @ }15\%$ de tensión), un segundo módulo ($E_2=150\text{ Kpa @ }15\%$ de tensión), y un tercer implante de módulo mayor ($E_3=1,5\text{ Mpa @ }15\%$ de tensión) se hizo de Silastic T2, una mezcla de polímero disponible comercialmente (Dow Corning®).

Se cultivaron espinas lumbares de cuatro cadáveres (1 hembra, 3 machos) con una edad promedio de 63 años. Los niveles L1-L5 de ACU ($n=9$) fueron seccionados y preparados al remover las articulaciones de faceta y ligamentos. Los cortes axiales paralelos normales al eje longitudinal del ACU fueron hechos en el vertebrado por encima y por debajo del disco para asegurar una alineación de carga de compresión axial.

Se desarrolló un ensayo mecánico sobre una máquina de ensayo mecánico Instron (Modelo 1331). Una serie de ensayos de compresión se ejecutaron en cada uno de los nueve especímenes que utilizan un protocolo de ensayo validado previamente. Ver Joshi et al., *Society for Biomaterials*, Annual Meeting 2003, Reno. Se ensayó el primer espécimen intacto. La vértebra superior fue luego taladrada en el núcleo (16 mm de diámetro)

27

a lo largo del eje longitudinal del ACU desde la superficie de corte proximal a través de la placa de extremo superior. Este taladrado formó un tapón de hueso, que se mantuvo en su posición original y se evaluó el espécimen de nuevo ("condición BI"). El tapón de hueso fue luego removido, la pulpa del núcleo ("NP") se cortó en línea con el núcleo de 16 mm taladrando la vértebra superior y el espécimen fue evaluado de nuevo (condición DN). Un estudio paramétrico del efecto del módulo de implante NP, alturas y diámetros fueron luego conducidos al insertar el implante NP apropiado dentro del disco, reemplazar el tapón de hueso y repetir el protocolo de ensayo.

Para cada espécimen, se varió el módulo de implante ($E_1/E_2/E_3$) con una altura (H_2) y diámetro (D_2) de implante constantes. De forma similar, la altura del implante se varió ($H_1/H_2/H_3$) con un diámetro (D_2) y módulo (E_2) de implante constantes. Finalmente, se varió el diámetro del implante ($D_1/D_2/D_3$) con un módulo (E_2) y altura (H_2) de implante constantes. Para cada espécimen, el orden del ensayo se escogió aleatoriamente para minimizar cualquier efecto de parámetros de implante sobre el espécimen de ensayo. Al final del experimento, el espécimen fue re-ensayado en su condición sin núcleo (DN-1).

El espécimen sin núcleo (condición DN) reduce significativamente la rigidez compresiva del espécimen en comparación con la condición BI en 15% de tensión ($p < 0,001$). La inserción de implantes NP restauró la rigidez compresiva del espécimen sin núcleo a aquella de la condición BI ($p > 0,05$) excepto para las condiciones H_1 y D_1 ($p = 0,01$). La rigidez de las condiciones DN y DN-1 no fueron diferentes ($p > 0,05$). La rigidez compresiva de ACU no fue significativamente diferente ($p > 0,05$) comparado con el módulo E_2 y E_3 . Todas las otras condiciones paramétricas mostraron diferencias significativas ($p < 0,05$) en rigidez compresiva ACU.

La Ilustración 4 muestra que hubo una diferencia estadística ($p < 0,05$) entre la rigidez compresiva de E_1 y E_2 , pero no entre E_2 y E_3 . De forma similar hay un umbral en donde el módulo se afectará tensionando las fibras del anulo, después de lo cual, las deformaciones laterales asociadas con el módulo mayor no hacen nada adicional para la rigidez del sistema. El efecto de la variación de la altura y el diámetro en la rigidez fue significativo. En los casos de altura más pequeña (H_1) y diámetro más pequeño (D_1), la falta de interacción adecuada entre el implante de hidrogel y el anulo intacto resultó en la restauración limitada del ACU sin núcleo. En los casos de altura mayor (H_3) y diámetro mayor (D_3), se

1500

observó que casi hay restauración completa (99% de BI) de la rigidez ($p > 0,6$). El implante con mayores parámetros geométricos (H_3 y/o D_3) puede ejercer un pre-esfuerzo en las fibras de anillo, empujándolas radialmente hacia fuera en el proceso de mantener su volumen constante. Esto imita probablemente el fenómeno de transferencia de carga natural del IVD, en donde la presión intradiscal crea tensión en el anillo, aún en la posición de descanso.

Los resultados de este ejemplo demuestran que las variaciones en los parámetros geométricos (es decir, llenar el implante a la altura y ancho apropiados) son más importantes para la restauración de la rigidez compresiva ACU que las variaciones en el módulo del implante.

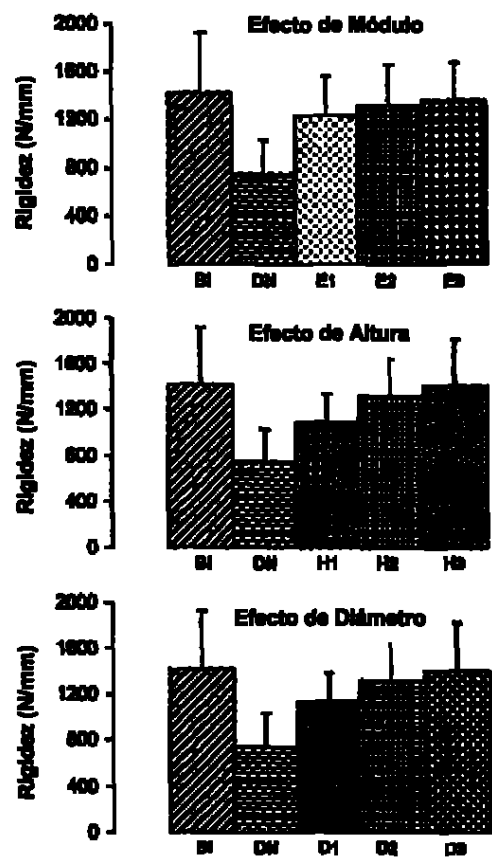


Ilustración 4: Rigidez Compresiva de Condiciones de Ensayo Diferentes

Ejemplo 9: Efecto del Módulo de Elasticidad

El efecto de un módulo de implante sobre la rigidez compresiva del disco intervertebral también se estudió y los resultados del módulo que varían de 10 Kpa a 100000 kPa son descritos en la Ilustración 5 adelante. El rango más amplio de 10 kPa a 10000 kPa trae las biomecánicas compresivas dentro de una ventana cercana al rango normal de un disco funcional, mientras el comportamiento mecánico normal del disco se restaura en el rango de 10-5000 kPa. El módulo de

38

requerimientos de elasticidad, por lo tanto sería de 10 kPa a 10000 kPa y más preferiblemente de 10 kPa a 5000 kPa.

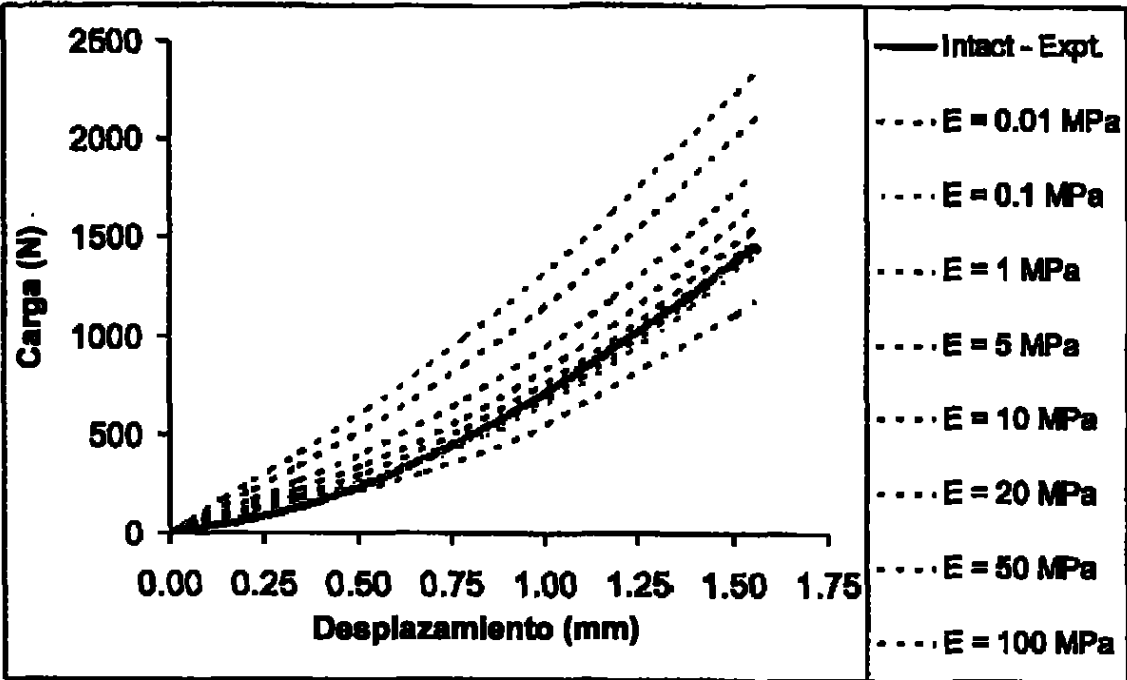


Ilustración 5

Aunque la presente invención ha sido descrita en el contexto de modalidades particulares y ejemplos, será fácilmente evidente para aquellos expertos en la técnica que otras modificaciones y variaciones pueden ser hechas sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención. De acuerdo con esto, no se pretende que la presente invención se limite a las modalidades específicas de la anterior descripción de aquellas modalidades y ejemplos, pero solo se limita mediante el alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un hidrogel termogelante que comprende una mezcla de polímero que comprende poli(N-isopropil acrilamida) y un segundo polímero; en donde dicha mezcla de polímero se solidifica de un líquido a temperatura ambiente para formar un implante de hidrogel sólido a una temperatura fisiológica corporal.
2. El hidrogel termogelante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha mezcla de polímero comprende una solución acuosa de poli(N-isopropil acrilamida) y un segundo polímero.
3. El hidrogel termogelante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha mezcla de polímero se forma mediante la co-polimerización de poli(N-isopropil acrilamida) y un segundo polímero.
4. El hidrogel termogelante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el segundo polímero comprende un polímero hidrofílico.

68

5. El hidrogel termogelante de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el segundo polímero se selecciona a partir del grupo que consiste de poli(etilenglicol), poli(vinil pirrolidona) y poli(vinil alcohol).
6. El hidrogel termogelante de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha solución acuosa comprende además agua, solución salina, o solución de fosfato amortiguada.
7. El hidrogel termogelante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho hidrogel termogelante comprende hasta cerca del 70% en peso de dicha mezcla de polímero.
8. El hidrogel termogelante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha mezcla de polímero comprende de cerca de 25% a cerca de 35% en peso de poli(N-isopropil acrilamida).
9. El hidrogel termogelante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha mezcla de polímero comprende de cerca de 5% a cerca de 25% en peso del segundo polímero.

10. El hidrogel termogelante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho hidrogel termogelante comprende además un agente de formación de imágenes.
11. El hidrogel termogelante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho agente de formación de imágenes se selecciona a partir del grupo que consiste de sulfato de bario, yodo, y un polvo de metal pesado.
12. Un método para implantar un hidrogel termogelante dentro de un sitio seleccionado de un mamífero comprende inyectar una solución de hidrogel dentro de un sitio seleccionado en un mamífero; en donde la solución de hidrogel se inyecta como un líquido a temperatura ambiente y se solidifica para formar un implante sólido en razón a que la solución de hidrogel se calienta a temperatura fisiológica corporal en el sitio seleccionado en el mamífero.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicha solución de hidrogel comprende poli(N-isopropil acrilamida) y un segundo polímero.

15

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el segundo polímero comprende un polímero hidrofílico.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el segundo polímero se selecciona a partir del grupo que consiste de poli(etilenglicol), poli (vinil pirrolidona) y poli(vinil alcohol).
16. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha solución de hidrogel comprende de cerca de 25% a cerca de 35% en peso de dicho poli(N-isopropil acrilamida).
17. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha solución de hidrogel comprende adicionalmente un agente de formación de imágenes.
18. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el hidrogel termogelante se implanta dentro de un mamífero en un procedimiento quirúrgico para reemplazo de disco intervertebral, cuidado de heridas, reemplazo de cartílagos, reemplazo de articulación, implantación tal como una barrera

20

quirúrgica o un dispositivo gastrointestinal, una operación reconstructiva y cosmética, o agrandamiento de senos o músculos.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el hidrogel termogelante se implanta dentro de un mamífero en un procedimiento quirúrgico para reemplazo de disco intervertebral.
20. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el hidrogel termogelante se implanta en un mamífero en un procedimiento quirúrgico para aumento del disco intervertebral.

Expediente No		No de Folio
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:
SIN CONTENIDO

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	Y)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación grafica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Eduar Nacarro

Fecha 22-11-05

95

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D'ALEMAN DILIA MARIA

702

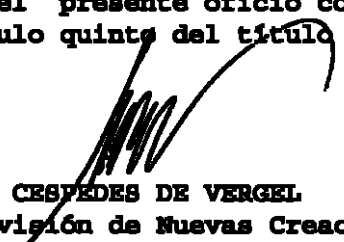
REFERENCIA	Radicación No.	5 118379
	Solicitud internacional	US2004/013343
	Fecha inicio fase nacional	30/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	753

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 ENE. 2006
adpall