



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 922**

51 Int. Cl.:
A61M 37/00 (2006.01)
A61M 35/00 (2006.01)
A61B 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99942172 .0**
96 Fecha de presentación : **13.08.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1104324**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2001**

54 Título: **Aparato para formación de hidrogeles *in situ*.**

30 Prioridad: **14.08.1998 US 134198**
12.11.1998 US 108273 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.08.2011

73 Titular/es: **INCEPT L.L.C.**
6 Porter Lane
Lexington, Massachusetts 02420, US

72 Inventor/es: **Sawhney, Amarpreet, S.;**
Campbell, Patrick, K. y
Melanson, David, A.

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 363 922 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato para formación de hidrogeles in situ

Campo de la Invención

5 Esta presente invención se refiere generalmente a aparatos para formación de hidrogeles in situ, especialmente durante cirugía mínimamente invasiva. Más particularmente, la presente invención se refiere a aparatos para suministrar dos componentes líquidos que forman hidrogeles al mezclarse.

Antecedentes de la Invención

10 A menudo durante la cirugía, un tejido puede traumatizarse o ponerse en compromiso de tal modo que precisa ser soportado o aislado temporalmente durante el periodo de curación de las heridas. Los materiales que pueden utilizarse como selladores de tejidos pueden utilizarse también para soportar temporalmente el tejido y sellar las fugas de tejido hasta que el tejido se cura. Los selladores de tejido que realizan estas funciones son bien conocidos en la bibliografía e incluyen una diversidad de selladores naturales y sintéticos que incluyen selladores de fibrina, selladores basados en cianoacrilatos, y otros selladores sintéticos y macrómeros polimerizables.

15 Diversos tipos de aparatos previamente conocidos han sido desarrollados para suministrar selladores de fibrina, los cuales se derivan de proteínas basadas en la sangre.

20 US-A-5.582.596 se refiere a un aplicador para aplicar un adhesivo biocompatible que contiene proteína humana o animal como ingrediente principal a un sitio quirúrgico de un cuerpo vivo. El aplicador incluye un alojamiento al cual se suministra un gas estéril, un tubo de suministro de gas estéril conectado al alojamiento, dos toberas estériles eyectoras de gas estéril para eyectar el gas estéril en la misma dirección, dos adaptadores a los cuales están conectadas toberas respectivas de cilindros de jeringuilla, y un par de tubos de solución, cada uno de los cuales tiene un extremo conectado al adaptador, sobresaliendo el otro extremo hacia fuera desde la tobera de eyección del gas estéril hasta un interior del alojamiento. Las soluciones respectivas suministradas por las jeringuillas a través del par de adaptadores de cilindro son eyectadas desde las salidas de los tubos de solución. El gas estéril es eyectado por dos toberas de eyección de gas estéril en la misma dirección. Por consiguiente, las soluciones son pulverizadas y mezcladas por el gas estéril, y aplicadas luego al sitio quirúrgico. Por ejemplo, la Patente U.S. No. 5.605.541 concedida a Holm describe aparatos y métodos para aplicar dos o más componentes de un sellador de fibrina. Dicha patente describe una cabeza de pulverización que tiene una puerta central de descarga de gas y puertas anulares dispuestas coaxialmente a través de las cuales se descargan los componentes respectivos del sellador de fibrina. La cabeza de pulverización puede ser propensa a obstrucción si la puerta central de descarga de gas se estrecha.

30 La Patente U.S. No. 5.368.563 concedida a Lonneman et al. describe un dispositivo pulverizador que tiene canales angulares de conexión a través de los cuales se descargan componentes de un sellador de fibrina para causar mezcladura. La Patente U.S. 5.341.993 concedida a Haber et al. describe un pulverizador portátil que tiene una punta de pulverización accionada a distancia. Ambos dispositivos descritos en dichas patentes pueden no ser adecuados para pulverizar fluidos viscosos, que tienden a brotar en forma de corrientes en lugar de hacerlo como pulverizaciones finas.

35 La Patente U.S. No. 4.001.391 concedida a Feinstein et al. describe un método para pulverizar fluidos viscosos y mantecosos que utiliza un propelente y un recipiente presurizado. El uso de propelentes es indeseable en las aplicaciones médicas debido a la incierta biocompatibilidad de estos materiales.

40 Los Solicitantes han determinado además que cuando se intenta utilizar un propelente para aplicar materiales en un dispositivo laparoscópico, que típicamente se insufla con un gas para proporcionar un campo de visión más amplio para el clínico, el propelente puede dar como resultado una distensión excesiva del tejido que rodea el sitio de operación.

45 Adicionalmente, en el contexto laparoscópico anterior, cuando se introduce primeramente un pulverizador en el sitio quirúrgico, por ejemplo, mediante un tubo trocar, la presión ambiente puede cargar inadvertidamente los depósitos de suministro (si las tuberías de suministro del pulverizador no están ya presurizadas), interfiriendo por tanto con la dispensación apropiada de los materiales a las tuberías de suministro cuando el clínico hacer funcionar accionar el dispositivo.

Teniendo en cuenta lo que antecede, sería deseable proporcionar aparatos y métodos que permitan la aplicación in situ de un recubrimiento de tejido que comprenda dos o más fluidos reticulables como una pulverización.

50 Será deseable además proporcionar aparatos y métodos para pulverizar fluidos polimerizados con riesgo reducido de obstrucción del pulverizador.

Sería deseable también proporcionar aparatos y métodos que permitan pulverizar fluidos polimerizables en un ambiente laparoscópico, pero que ajusta la presión en la cavidad para tener en cuenta la introducción del propelente desde el pulverizador, evitando con ello una distensión excesiva del tejido que rodea el sitio de operación.

Sería deseable además proporcionar aparatos y métodos que permitan la pulverización de fluidos polimerizables en un ambiente laparoscópico, pero que prevengan que los depósitos materiales del pulverizador lleguen a presurizarse inadvertidamente por el reflujo de gases de insuflación a través de las tuberías de suministro.

Sumario de la Invención

5 Teniendo en cuenta lo que antecede, es un objeto de la presente invención proporcionar un aparato y un sistema de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 17 que permite que un recubrimiento de tejido que comprende dos o más fluidos reticulables se aplique in situ como una pulverización.

Es un objeto adicional de esta invención proporcionar un aparato para pulverizar fluidos reticulables con riesgo reducido de obstrucción del pulverizador.

10 Es otro objeto de esta invención proporcionar aparatos que permiten pulverizar fluidos polimerizables en un ambiente laparoscópico, pero que ajusta la presión en la cavidad in situ para tener en cuenta la introducción de propelente desde el pulverizador, evitando con ello una distensión excesiva del tejido que circunda el sitio de operación.

15 Es otro objeto adicional de la presente invención proporcionar aparatos que permiten la pulverización de fluidos polimerizables en un ambiente laparoscópico, pero que previenen que depósitos de materiales del pulverizador sean presurizados inadvertidamente en el reflujo de los gases de insuflación a través de las tuberías de suministro.

20 Estos y otros objetos de la invención se consiguen proporcionando un pulverizador capaz de aplicar dos o más componentes reticulables viscosos a un tejido para formar un recubrimiento que se adhiere a la superficie del tejido. Por ejemplo, dos soluciones reticulables, cada una de las cuales contiene un componente de un sistema de co-iniciación susceptibles de reticularse cuando se mezclan, pueden disponerse en cámaras separadas del pulverizador. Cuando se activa el pulverizador, la pulverización emergente se pone en contacto con el tejido, dando como resultado mezcla y reticulación de las dos soluciones para formar un recubrimiento (por ejemplo un hidrogel) sobre la superficie del tejido.

25 En una realización preferida, el pulverizador comprende toberas de pulverización separadas para cada una de dos o más soluciones reticulables, estando rodeada cada tobera por una salida separada o común de flujo de gas. Las soluciones reticulables se guardan en compartimientos separados, v.g., una jeringuilla multi-cilindro, y están comunicadas a presión con las toberas de pulverización. En presencia de flujo de gas a través de las salidas de flujo de gas, las soluciones reticulables se atomizan y se mezclan en el flujo de gas para formar una pulverización, que puede utilizarse para recubrir el tejido. En una realización alternativa, el flujo de gas se mezcla con las soluciones reticulables para actuar como propelente de las soluciones fuera de las toberas de pulverización y atomizar al mismo tiempo las soluciones.

30 Para evitar una distensión excesiva de la cavidad de tejido que rodea el sitio de operación en aplicaciones laparoscópicas, el pulverizador incluye preferiblemente un sistema de ventilación que expulsa el exceso de presión de la cavidad tisular. Adicionalmente, para evitar el reflujo en los compartimientos que almacenan las soluciones reticulables cuando el pulverizador se introduce por primera vez en una cavidad de tejido insuflada, las tuberías de suministro incluyen preferiblemente válvulas de una sola vía que permiten el flujo a través de la tubería de suministro en la dirección distal, pero impiden el reflujo.

35 Las soluciones reticulables utilizadas con el aparato pueden reticularse utilizando reticulación física, reticulación química, o ambas. Para un proceso de iniciación química, las dos o más soluciones reticulables pueden polimerizarse cuando se mezclan en los flujos de gas durante la pulverización, formando así un recubrimiento adherente que se adhiere a la superficie del tejido una vez que entra en contacto. Si se utiliza un proceso de iniciación térmica, las dos o más soluciones pueden reticularse después de entrar en contacto con la superficie del tejido y calentarse a las temperaturas fisiológicas.

40 Alternativamente, las dos o más soluciones pueden incluir macrómeros que contienen grupos que demuestran actividad frente a otros grupos funcionales tales como aminas, iminas, tioles, carboxilos, isocianatos, uretanos, amidas, tiocianatos, hidroxilos, etc., que pueden estar presentes naturalmente en el interior, en la superficie, o alrededor del tejido o pueden proporcionarse opcionalmente en la región como parte de la formulación instilada requerida para producir la barrera.

45 Se proporcionan también métodos de formación de barreras adherentes de tejido de acuerdo con los principios de la presente invención.

Breve Descripción de los Dibujos

50 Características adicionales de la invención, su naturaleza y diversas ventajas se verán más claramente a partir de los dibujos que se adjuntan y la descripción detallada siguiente de las realizaciones preferidas, en los cuales:

FIGS. 1A, 1B y 1C, son, respectivamente, una vista en perspectiva de un pulverizador de dos fluidos, una vista detallada del extremo distal del pulverizador, y una vista desde un extremo del extremo distal del pulverizador tomada a lo largo de la línea 1C-1C de FIG. 1A;

FIG. 1D es una vista desde un extremo del extremo distal de una realización alternativa del pulverizador de FIG. 1A tomada a lo largo de la línea 1C-1C;

FIGS. 2A, 2B y 2C son, respectivamente, una vista en perspectiva de una realización alternativa del pulverizador de dos fluidos, una vista detallada del extremo distal del pulverizador, y una vista desde un extremo del extremo distal del pulverizador tomada a lo largo de la línea 2C-2C de FIG. 2A;

FIG. 2D es una vista desde un extremo del extremo distal de una realización alternativa del pulverizador de FIG. 2A tomada a lo largo de la línea 2C-2C;

FIGS. 3A y 3B son, respectivamente, una vista en corte parcial lateral y una vista en corte desde un extremo de una realización alternativa adecuada para uso en aplicaciones laparoscópicas; y

FIGS. 4A y 4B son respectivamente, una vista lateral parcialmente en corte y una vista en corte desde un extremo de una realización alternativa adicional adecuada para uso en aplicaciones laparoscópicas.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención está dirigida a un aparato que permite el uso de soluciones reticulables multi-componente para formar recubrimientos protectores sobre tejido, v.g., para prevenir adhesiones post-quirúrgicas, o como capas de suministro de fármaco. De acuerdo con los métodos, dos o más soluciones reticulables se pulverizan sobre un tejido durante, o cerca de la finalización de la cirugía para formar recubrimientos adherentes.

La descripción escrita siguiente describe sistemas de hidrogel multicomponentes adecuados para dicho uso, aparatos para dispensación de tales sistemas de hidrogel, y proporciona un ejemplo ilustrativo del uso de los aparatos de la invención.

Sistemas de Hidrogel Adecuados para Uso

Las soluciones reticulables preferidas para uso de acuerdo con los principios de la presente invención incluyen aquellas que pueden utilizarse para formar recubrimientos sobre tejido, y pueden formar reticulaciones físicas, reticulaciones químicas, o ambas. Las reticulaciones químicas pueden ser resultado de la formación de complejos, enlaces de hidrógeno, desolvatación, interacciones de Van der Waals, enlaces iónicos, etc., y pueden iniciarse por mezcla de dos componentes que están separados físicamente hasta que se combinan in situ, o como consecuencia de una condición prevaleciente en el ambiente fisiológico, tal como temperatura, pH, concentración iónica, etc. La reticulación química puede realizarse por cualquiera de varios mecanismos, que incluyen polimerización por radicales libres, polimerización por condensación, polimerización aniónica o catiónica, polimerización de crecimiento gradual, etc.

Los hidrogeles adecuados para uso de acuerdo con los principios de la presente invención se reticulan preferiblemente de modo espontáneo sin requerir el uso de una fuente de energía separada. Dichos sistemas permiten un control adecuado del proceso de reticulación, dado que no ocurre gelificación hasta que se acciona el pulverizador y tiene lugar la mezcla de las dos soluciones. Si se desea, una o ambas soluciones reticulables pueden contener tintes u otros medios para visualizar el recubrimiento de hidrogel. Alternativamente, puede producirse un compuesto coloreado como subproducto del proceso de reacción. Las soluciones reticulables pueden contener también un fármaco bioactivo o compuesto terapéutico que es atrapado en el recubrimiento resultante, de tal modo que el recubrimiento se convierte en una capa de suministro de fármaco.

Las propiedades del sistema de hidrogel, distintas de la reticulabilidad, deben seleccionarse preferiblemente de acuerdo con la aplicación propuesta. Por ejemplo, si el pulverizador debe utilizarse para proporcionar un recubrimiento adherente al tejido en la cavidad abdominal para prevenir la adhesión post-quirúrgica al tejido, es preferible que el sistema de hidrogel tenga una resistencia a la tracción relativamente baja, a fin de evitar afectar desfavorablemente a los procesos fisiológicos normales de los órganos, estar próximo a una hidratación de equilibrio cuando se forma, experimentar un hinchamiento in situ relativamente bajo, y ser biodegradable.

Otras aplicaciones pueden requerir características diferentes del sistema de hidrogel. Existe abundante bibliografía descriptiva de la formulación de materiales reticulables de recubrimiento para aplicaciones médicas particulares, fórmulas que pueden adaptarse fácilmente para uso en esta memoria con poca experimentación. Más generalmente, por ejemplo, si un sistema de hidrogel debe utilizarse para recubrimiento de tejidos, células, dispositivos médicos, o cápsulas, para el suministro de fármacos o como barreras o soportes mecánicos, los materiales deberían seleccionarse sobre la base de una biocompatibilidad demostrada y carencia de toxicidad. Para todos los usos biológicamente relacionados, la toxicidad debe ser baja o estar ausente en el estado acabado para materiales no vivos aplicados como recubrimiento externo, y en todas las etapas para los materiales aplicados internamente.

Adicionalmente, las soluciones de sistemas de hidrogel no deben contener disolventes nocivos o tóxicos. Preferiblemente, las soluciones son sustancialmente solubles en agua a fin de permitir la aplicación en una solución fisiológicamente compatible, tal como solución salina isotónica tamponada. Los recubrimientos solubles en agua pueden formar películas finas, pero más preferiblemente forman geles tridimensionales de espesor controlado. Ello es asimismo preferible en aquellos casos en que el recubrimiento sea biodegradable, a fin de que el mismo no tenga que recuperarse del

cuerpo. La biodegradabilidad, como se utiliza en esta memoria, hace referencia a la desintegración predecible del recubrimiento en moléculas lo bastante pequeñas para ser metabolizadas o excretadas en condiciones fisiológicas normales.

Polímeros Adecuados para Reticulación Física

5 La reticulación física puede ser intramolecular o intermolecular o, en algunos casos, de ambos tipos. Por ejemplo, los hidrogeles pueden formarse por la interacción iónica de iones metálicos catiónicos divalentes (tales como Ca^{+2} y Mg^{+2}) con polisacáridos iónicos tales como alginatos, gomas de xantano, caucho natural, agar, agarosa, carragenano, fucoidano, furcellarano, laminarano, hypnea, eucheuma, goma arábica, goma ghatti, goma karaya, goma tragacanto, goma de algarrobbilla, arabinogalactano, pectina, y amilopectina. Estas reticulaciones pueden invertirse fácilmente por
10 exposición a especies químicas que forman quelatos con los iones metálicos reticulantes, por ejemplo, ácido etilendiamina-tetraacético. Polímeros multifuncionales catiónicos, tales como poli(1-lisina), poli(alilamina), poli(etilenimina), poli(guanidina), poli(vinil-amina), que contienen una pluralidad de funcionalidades amina a lo largo de la cadena principal, pueden utilizarse para inducir adicionalmente reticulaciones iónicas.

15 Las interacciones hidrófobas son capaces a menudo de inducir enmarañamiento físico, especialmente en polímeros, lo cual induce aumentos de viscosidad, precipitación, o gelificación de soluciones polímeras. Por ejemplo, copolímeros de bloques poli(oxietileno)-poli(oxipropileno), disponibles bajo el nombre comercial de PLURONIC[®], BASF Corporation, Mount Olive, NJ, son bien conocidos por exhibir un comportamiento termorreversible en solución. Así, una solución acuosa de PLURONIC[®] F-127 al 30% es un líquido de viscosidad relativamente baja a 4°C y forma un gel pastoso a las temperaturas fisiológicas debido a interacciones hidrófobas. Otros copolímeros de bloques y de injerto de
20 polímeros solubles e insolubles en agua exhiben efectos similares, por ejemplo, copolímeros de poli(oxietileno)con poli(estireno), poli(caprolactona), poli(butadieno), etc.

Técnicas para adaptar la temperatura de transición, es decir, la temperatura a la cual una solución acuosa sufre transición para formar un gel debido a enlaces físicos, son conocidas per se. Por ejemplo, la temperatura de transición puede reducirse por aumento del grado de polimerización de la cadena o bloque hidrófoba injertada con relación al
25 bloque hidrófilo. El aumento en el peso molecular total del polímero, al tiempo que mantiene la relación hidrófila:lipófila inalterada, conduce también a una temperatura inferior de transición del ge, debido a que las cadenas de polímero se enmarañan más eficazmente. Pueden obtenerse análogamente geles a concentraciones relativas inferiores comparados con polímeros que tienen pesos moleculares más bajos.

30 Las soluciones de otros polímeros sintéticos tales como poli(N-alkilacrilamidas) forman también hidrogeles que exhiben comportamiento termorreversible y exhiben reticulaciones físicas débiles al calentarse. Durante la pulverización de soluciones termorreversibles, puede esperarse enfriamiento de las soluciones puede esperarse por evaporación durante la atomización. Después del contacto con la diana tisular a temperaturas fisiológicas, es de esperar que la viscosidad aumente debido a la formación de reticulaciones físicas. Análogamente, pueden emplearse polímeros sensibles al pH que tienen una viscosidad baja a pH ácido o básico, y exhiben un aumento de viscosidad al alcanzarse un pH
35 neutro, por ejemplo, debido a una reducción de la solubilidad.

Por ejemplo, polímeros aniónicos tales como poli(ácido acrílico) o poli(ácido metacrílico) poseen una viscosidad baja a pHs ácidos que aumenta a medida que los polímeros llegan a solvotarse más a pHs más altos. La solubilidad y gelificación de tales polímeros puede controlarse adicionalmente por interacción con otros polímeros solubles en agua que forman complejos con los polímeros polianiónicos. Por ejemplo, es bien sabido que los poli(óxidos de etileno) de
40 peso molecular superior a 2000 se disuelven para formar soluciones claras en agua. Cuando estas soluciones se mezclan con soluciones claras similares de poli(ácido metacrílico) o poli(ácido acrílico), sin embargo, ocurre espesamiento, gelificación, o precipitación dependiendo del pH particular y las condiciones utilizadas (por ejemplo véase Smith et al., "Association reactions for poly(alkylene oxides) and poly(carboxylic acids)," *Ind. Eng. Chem.*, 51:1361 (1959). Así pues, un sistema en solución acuosa de dos componentes puede seleccionarse de tal manera que el primer componente (entre otros componentes) está constituido por poli(ácido acrílico) o poli(ácido metacrílico) a un pH elevado próximo a 8-9, y el otro componente está constituido por (entre otros componentes) una solución de poli(etilenglicol) a un pH ácido, de tal modo que las dos soluciones al combinarse in situ dan como resultado un aumento inmediato de viscosidad debido a reticulación física.

45 Puede obtenerse también, además, gelificación física en varios polímeros existentes naturalmente. Por ejemplo, la gelatina, que es una forma hidrolizada de colágeno, uno de los polímeros existentes fisiológicamente más comunes, se gelifica por formación de reticulaciones físicas cuando se enfría desde una temperatura elevada. Otros polímeros naturales, tales como glucosaminoglucanos, v.g., ácido hialurónico, contienen a la vez grupos funcionales aniónicos y catiónicos a lo largo de cada cadena del polímero. Esto permite la formación de reticulaciones iónicas tanto intramoleculares como intermoleculares, y es responsable de la naturaleza tixotrópica (o de fluidización por cizallamiento) del ácido hialurónico. Las reticulaciones se rompen temporalmente durante el cizallamiento, conduciendo a viscosidades aparentes bajas y fluidez, y se forman de nuevo al suprimir el cizallamiento, ocasionando con ello la nueva
55 formación del gel.

Macrómeros Adecuados para Reticulación Química

Los monómeros polímeros polimerizables solubles en agua que tienen una funcionalidad >1 (es decir, que forman mallas reticuladas durante la polimerización) y que forman hidrogeles se designan en lo sucesivo como "macrómeros". Pueden utilizarse varios grupos funcionales para facilitar las reacciones de reticulación química. Cuando estos grupos funcionales son autocondensables, tales como grupos funcionales etilénicamente insaturados, el reticulador por sí solo es suficiente para dar como resultado la formación de un hidrogel, cuando la polimerización se inicia con agentes apropiados. En los casos en que se emplean dos soluciones, cada solución contiene preferiblemente un componente de un sistema co-iniciador y se reticulan al entrar en contacto. Las soluciones se guardan en compartimientos separados de un pulverizador, y se mezclan, bien sea cuando se pulverizan, o por contacto con el tejido.

Un ejemplo de un sistema iniciador adecuado para uso en la presente invención es la combinación de un compuesto peroxigenado en una solución, y un ion reactivo, tal como un metal de transición, en otra. Otros medios para polimerización de macrómeros a recubrimientos sobre tejido pueden utilizarse también ventajosamente con macrómeros que contienen grupos que demuestran actividad frente a grupos funcionales tales como aminas, iminas, tioles, carboxilos, isocianatos, uretanos, amidas, tiocianatos, hidroxilos, etc., que pueden estar presentes naturalmente en el interior, en la superficie, o alrededor del tejido. Alternativamente, tales grupos funcionales pueden proporcionarse opcionalmente en la región como parte de la formulación instilada requerida para producir la barrera. En este caso, no se necesitan iniciadores de polimerización externos de ningún tipo y la polimerización procede espontáneamente cuando dos restos que contienen grupos funcionales reactivos complementarios interaccionan en el sitio de aplicación.

Sistemas preferidos de hidrogel son aquellos sistemas multi-componente biocompatibles que se reticulan espontáneamente cuando se mezclan los componentes, pero en los cuales los dos o más componentes son individualmente estables durante la duración del proceso de deposición. Sistemas de este tipo incluyen, por ejemplo, contienen macrómeros que son aminas di- o multifuncionales en un componente y restos di- o multifuncionales que contienen oxirano en el otro componente. Otros sistemas iniciadores, tales como componentes de iniciadores de tipo rédox, pueden utilizarse también. La mezcladura de las dos o más soluciones puede dar como resultado una polimerización por adición o condensación que conduce ulteriormente a la formación de un recubrimiento.

Cualquier monómero susceptible de ser reticulado para formar un recubrimiento de superficie biocompatible puede utilizarse. Los monómeros pueden ser moléculas pequeñas, tales como ácido acrílico o vinil-caprolactama, moléculas mayores que contienen grupos polimerizables, tales como polietilenglicol protegido terminalmente con acrilato (PEG-diacrilato), u otros polímeros que contienen grupos etilénicamente insaturados, tales como los de la Patente U.S. No. 4.938.763 otorgada a Dunn et al. Las Patentes U.S. Nos. 5.100.992 y 4.826.945 otorgadas a Cohn et al., las Patentes U.S. Nos. 4.741.872 y 5.160.745 otorgadas a De Luca et al., o U.S. 5.410.016 otorgada a Hubbell et al.

Monómeros preferidos son los macrómeros reticulables, biodegradables, solubles en agua descritos en la Patente U.S. No. 5.410.016 concedida a Hubbell et al. Estos monómeros se caracterizan por tener al menos dos grupos polimerizables, separados por al menos una región degradable. Cuando se polimerizan en agua, los mismos forman geles coherentes que persisten hasta que son eliminados por autodegradación. En la realización más preferida, el macrómero se forma con un núcleo de un polímero que es soluble en agua y biocompatible, tal como el óxido de polialquileno polietilenglicol, flanqueado por hidroxilácidos tales como ácido láctico, que tienen grupos acrilato acoplados al mismo. Los monómeros preferidos, además de ser biodegradables, biocompatibles, y no tóxicos, serán también al menos parcialmente elásticos después de polimerización o curado.

Se ha determinado que los monómeros con distancias más largas entre las reticulaciones son generalmente más blandos, más flexibles, y más elásticos. Así, en los polímeros de Hubbell, et al., la longitud incrementada del segmento soluble en agua, tal como polietilenglicol, tiende a aumentar la elasticidad. Los pesos moleculares en el intervalo de 10.000 a 35.000 del polietilenglicol se prefieren para dichas aplicaciones, aunque son útiles también intervalos de 3000 a 100.000.

Adicionalmente, pueden formarse recubrimientos como estratificados (es decir, constituidos por capas múltiples). Así, por ejemplo, una capa inferior del estratificado puede estar constituida por un hidrogel reticulado más fuertemente que proporciona adherencia satisfactoria a la superficie del tejido y sirve como sustrato para un recubrimiento flexible suprayacente que se une reactivamente al mismo. Materiales que tienen pesos moleculares más bajos entre las reticulaciones pueden ser adecuados para uso como capa base del recubrimiento. Los pesos moleculares comprendidos en el intervalo de 400 a 20.000 de polietilenglicol se prefieren para tales aplicaciones, aunque son más preferibles intervalos de 400 a 10.000.

Debe entenderse, sin embargo, que los hidrogeles que se reticulan por una diversidad de otros mecanismos, por ejemplo, por interacción de grupos funcionales electrófilos y nucleófilos, pueden utilizarse también ventajosamente de acuerdo con los principios de la presente invención.

Sistemas Iniciadores

Pueden utilizarse iones metálicos como un oxidante o como un reductor en sistemas de iniciación rédox. Por ejemplo, en el Ejemplo que se expone más adelante en esta memoria, se utilizan iones ferrosos en combinación con un peróxido o hidropéroxido para iniciar la polimerización, o como partes de un sistema de polimerización. En este caso, los

iones ferrosos sirven como reductor. En otros sistemas iniciadores previamente conocidos, los iones metálicos sirven como oxidante.

Por ejemplo, el ion cérico (estado de valencia 4+ del cerio) interacciona con diversos grupos orgánicos, con inclusión de ácidos carboxílicos y uretanos, para eliminar un electrón del ion metálico, y dejar un radical iniciador tras el grupo orgánico. En un sistema de este tipo, el ion metálico actúa como oxidante. Iones metálicos potencialmente adecuados para cualquier función son cualquiera de los iones de metales de transición, lantánidos y actínidos, que tienen al menos dos estados de oxidación fácilmente accesibles.

Los iones metálicos preferidos tienen al menos dos estados separados por una sola diferencia de carga. De éstos, los utilizados más comúnmente son férrico/ferroso; cúprico/cuproso; cérico/ceroso; cobáltico/cobaltoso; vanadato V frente a IV; permanganato; y mangánico/manganoso. Pueden utilizarse compuestos peroxigenados, tales como peróxidos e hidroperóxidos, con inclusión de peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de t-butilo, peróxido de t-butilo, peróxido de benzoílo, peróxido de cumilo, etc.,.

Pueden utilizarse sistemas iniciadores térmicos en lugar de los sistemas de tipo rédox descritos anteriormente en esta memoria. Varios iniciadores de radicales libres a baja temperatura disponibles comercialmente, tales como V-044, disponible de Wako Chemicals USA, Inc., Richmond, VA, pueden utilizarse para iniciar reacciones de reticulación de radicales libres a las temperaturas corporales para formar recubrimientos de hidrogel con los monómeros mencionados anteriormente.

Macrómeros preferidos para uso en la formación de recubrimientos tisulares utilizando el aparato de la presente invención incluyen cualquiera de una diversidad de macrómeros reticulables in situ que forman in vivo composiciones de hidrogel. Estos macrómeros pueden, por ejemplo, seleccionarse de composiciones que son biodegradables, reticulables, y macrómeros sustancialmente solubles en agua que comprenden al menos una región soluble en agua, al menos una región degradable, y estadísticamente más de una región polimerizable como promedio por cadena de macrómero, en los cuales las regiones polimerizables están separadas unas de otras por al menos una región degradable. Alternativamente, si no se desea biodegradabilidad, pueden utilizarse composiciones que no contienen los segmentos biodegradables, pero son sustancialmente solubles en agua y se reticulan in vivo en condiciones fisiológicas aceptables.

Pulverizadores para Dispensación de Recubrimientos de Hidrogel

Haciendo referencia ahora a las FIGS. 1A, 1B y 1C, se describe una realización ilustrativa de un pulverizador. El pulverizador 10 comprende un cuerpo 11 que tiene un cilindro alargado 12, jeringuillas 13 y 14, accionador 15 y puerta de entrada de gas 16 acoplada al compresor 17 por una manguera flexible 18. El extremo distal 19 del pulverizador 10 incluye toberas de salida 20a y 20b rodeadas por salidas de flujo de gas 21a y 21b, respectivamente. El compresor 17 suministra un flujo de gas, preferiblemente aire o dióxido de carbono comprimidos, al pulverizador 10, sea continuamente, o cuando es activado por un dispositivo de pedal 22. La puerta de entrada de gas 16 puede incluir un filtro 16a para eliminar los contaminantes particulados, con inclusión de bacterias y otros microorganismos, del flujo de gas.

El cuerpo 11 incluye compartimientos 23 en los cuales están dispuestas jeringuillas 13 y 14 de tal modo que las salidas de las jeringuillas están acopladas en comunicación fluida con el interior de tubos 24 y 25, respectivamente. Cada una de las jeringuillas 13 y 14 incluye un émbolo 26 que puede estar acoplado en rebajos 27 del accionador 15. De acuerdo con ello, cuando se deprime el accionador 15, se dispensa un volumen igual de solución reticulable de cada una de las jeringuillas 13 y 14. Alternativamente, para algunos sistemas puede ser deseable omitir el accionador 15 y pulverizar en su lugar las soluciones reticulables sobre el tejido de manera secuencial. En cualquier caso, las soluciones reticulables estériles pueden almacenarse por separado en jeringuillas 13 y 14, y ensamblarse en el pulverizador 10 tal como se requiera para una aplicación particular.

El tubo 24 se extiende desde el extremo proximal del cilindro 12, en el cual está acoplado a la jeringuilla 13, a un punto situado ligeramente más allá de la cara del extremo distal 28 del cilindro 12, en donde el mismo forma la tobera de salida 20a. El tubo 24 está dispuesto en el interior del lumen 29 que comunica con la puerta de entrada de gas 16. El gas que entra en el pulverizador 10 por la puerta de entrada de gas 16 fluye a través del espacio anular definido por el exterior del tubo 24 y la superficie interior del lumen 29, saliendo del pulverizador 10 a través de la salida de flujo de gas 21a. A medida que el gas, preferiblemente aire o dióxido de carbono, fluye a través de la salida del flujo de gas 21a, se mezcla con la solución reticulable procedente de la jeringuilla 13 que pasa a través de la tobera de salida 20a, rompiendo la solución reticulable en finas gotitas o en forma de una neblina.

Análogamente, el tubo 25 se extiende desde el extremo proximal del cilindro 12, en el que se acopla a la jeringuilla 14, hasta un punto situado ligeramente más allá de la cara del extremo distal 28 del cilindro 12, en donde el mismo forma la tobera de salida 20b. El tubo 25 está dispuesto dentro del lumen 30 que comunica con la puerta de entrada de gas 16. Así, el gas que entra en el pulverizador 10 por la puerta de entrada de gas 16 fluye a través del espacio anular definido por el exterior del tubo 25 y la superficie interior del lumen 30, saliendo del pulverizador 10 a través de la salida de flujo de gas 21b. A medida que el gas fluye a través de la salida del flujo de gas 21b, se mezcla con la solución reticulable procedente de la jeringuilla 14 que pasa a través de la tobera de salida 20b, rompiendo también la solución reticulable en finas gotitas o en forma de una neblina.

Las toberas de salida 20a y 20b están dispuestas preferiblemente de tal manera que las gotitas reticulables o la neblina formada por la tobera de salida 20a y la salida del flujo de gas 21a convergen con la formada por la tobera de salida 20b y la salida del flujo de gas 21b para proporcionar una pulverización que contiene una mezcla de las dos soluciones reticulables. Como se describe anteriormente en esta memoria, las dos soluciones pueden reticularse por contacto dentro de la pulverización, o reticularse por contacto con el tejido. Las toberas de salida 20a y 20b pueden extenderse varios milímetros más allá de la cara del extremo distal 28 del cilindro 12 para prevenir la obstrucción de las toberas por una reticulación prematura de los fluidos emergentes por contaminación cruzada.

Alternativamente, puede ser deseable disponer las toberas de salida 20a y 20b aproximadamente a nivel con la cara del extremo distal 28 de cilindro 12 para reducir la tasa de flujo de gas requerida para arrastrar y atomizar las soluciones. De acuerdo con ello, las toberas de salida 20a y 20b y las salidas de flujo de gas 21a y 21b pueden estar configuradas de tal manera que el movimiento del flujo de gas desde las salidas de flujo de gas 21a y 21b haga que las soluciones reticulables sean aspiradas de las toberas 20a y 20b y arrastradas en los flujos de gas por un efecto Venturi. En este caso, no se requiere accionamiento manual alguno o compresión de las soluciones reticulables, y pueden omitirse los pistones 26 y el accionador 15. Como una alternativa adicional, en lugar de utilizar el dispositivo de pedal 22 para regular el flujo de gas, el compresor 17 puede regularse con una válvula (no representada) dispuesta en el cuerpo 11 o el cilindro 12, que desvía selectivamente el flujo de gas procedente de los lúmenes 29 y 30. Esta característica puede ser particularmente útil cuando el pulverizador se utiliza en cavidades cerradas relativamente herméticas a los fluidos, tales como el neumoperitoneo creado durante la cirugía laparoscópica o pélvica.

El cuerpo 11, el cilindro 12 y el accionador 15 están contruidos preferiblemente de un plástico tal como polietileno, mientras que los tubos 24 y 25 comprenden preferiblemente un material rígido, tal como acero inoxidable. Las jeringuillas 13 y 14 pueden comprender materiales utilizados típicamente en dispositivos médicos, mientras que el compresor 17 y la manguera flexible 18 pueden ser del tipo disponible comercialmente, que se utiliza por ejemplo con las pistolas de pintar.

Durante el funcionamiento, el pulverizador 10 está acoplado al compresor 17 por la manguera flexible 18. Las jeringuillas 13 y 14 están insertadas en compartimientos 23 del cuerpo 11 y los pistones 26 de las jeringuillas 13 y 14 están acoplados en rebajos 27 en el accionador 15. El extremo distal 19 del pulverizador 10 está dispuesto en el interior de una cavidad corporal, por ejemplo, intraoperativamente en el abdomen o laparoscópicamente en el neumoperitoneo, a unas cuantas pulgadas (1 pulgada = 25,4 mm) del tejido a recubrir. El dispositivo de pedal 22 se deprime luego para activar el compresor 17, en tanto que el accionador 15 se deprime para dispensar las soluciones reticulables desde las toberas de salida 20a y 20b. A medida que las soluciones emergen de las toberas 20a y 20b, se atomizan y se mezclan parcial o completamente, y se dirigen hacia el tejido a recubrir. Como resultado de la reticulación, inducida por ejemplo por reticulación química o reticulación por radicales libres, las soluciones forman una película que se adhiere al tejido para proporcionar un beneficio terapéutico. Alternativamente, las soluciones pueden mezclarse cuando se ponen en contacto con la superficie del tejido.

En FIG. 1D, se representa una realización alternativa en la cual el cilindro 12' incluye toberas de salida 20a' y 20b' dispuestas en el interior de la salida única 21a' del flujo de gas y el lumen 29' del flujo de gas. La operación de esta realización alternativa es similar a la descrita anteriormente en esta memoria, excepto que las soluciones reticulables son arrastradas desde las toberas de salida 20a' y 20b' por una sola corriente de gas que procede de la salida de flujo de gas 21a'. Adicionalmente, el pulverizador puede incluir una o varias válvulas (no representadas) para regulación de la cantidad de solución reticulable y gas que sale de las toberas de salida 20a', 20b' y 21a', respectivamente. Dichas válvulas pueden permitir también que un chorro de gas se dirija sobre un tejido diana, por ejemplo, para desplazar solución salina o fluidos corporales a fin de secar o limpiar el tejido diana antes de la instilación de la barrera de hidrogel.

Haciendo ahora referencia a las FIGS. 2A, 2B y 2C, se describe una realización alternativa de un pulverizador para formar recubrimientos adherentes de tejido de un sistema de hidrogel constituido por tres partes. El pulverizador 40 comprende un cuerpo 41 que tiene un cilindro alargado 42, jeringuillas 43, 44 y 45, un accionador 46 y una puerta de entrada de gas 47 acoplados a un cilindro de gas comprimido 48. El extremo distal 49 del pulverizador 40 incluye toberas de salida 50a, 50b y 50c rodeadas por salidas del flujo de gas 51a, 51b y 51c, respectivamente. El cilindro de gas comprimido 48 está acoplado a una puerta de entrada de gas 47 por una válvula 52 y un filtro 53. La válvula 52 está configurada, por ejemplo, de tal manera que la misma puede abrirse o cerrarse selectivamente por giro de media vuelta de la válvula. El filtro 53 sirve para las mismas funciones que el filtro 16a en la realización de las FIGS. 1.

El cuerpo 41 incluye compartimientos 54 en los cuales están dispuestas jeringuillas 43, 44 y 45 de tal manera que las salidas de las jeringuillas están acopladas en comunicación fluida con los tubos 55, 56 y 57, respectivamente. Cada una de las jeringuillas 43-45 incluye un pistón 58 que puede estar acoplado en rebajos 59 del accionador 46. El accionador 46 puede unir la totalidad de los tres pistones para movimiento común, o puede utilizarse para unir uno a otro solamente dos de los pistones, como se ilustra por la línea de puntos en FIG. 2A. El accionador 46 puede deprimirse por tanto para dispensar volúmenes iguales de solución reticulable desde cada una de las jeringuillas 43-45 o solamente un subconjunto de los mismos. Como en la realización de FIG. 1A, la construcción del pulverizador 40 permite que las soluciones reticulables estériles se almacenen por separado en las jeringuillas 43-45, y se ensamblen en el pulverizador 40 tal como se requiera para una aplicación particular.

El tubo 55 se extiende desde el extremo proximal del cilindro 42, donde el mismo está acoplado a la jeringuilla 43, hasta un punto situado ligeramente más allá de la cara del extremo distal 60 del cilindro 42, donde el mismo forma la tobera de salida 50a. El tubo 55 está dispuesto dentro del lumen 61 que comunica con la puerta de entrada de gas 47. El gas que entra en el pulverizador 40 por la puerta de entrada de gas 47 fluye a través del espacio anular definido por el exterior del tubo 55 y la superficie interior del lumen 61, saliendo del pulverizador 40 por la salida del flujo de gas 51a. A medida que el gas, preferiblemente aire o dióxido de carbono, fluye a través de la salida de flujo de gas 51a, se mezcla con la solución reticulable de la jeringuilla 43 que pasa a través de la tobera de salida 50a, y atomiza la solución reticulable en gotitas finas o en forma de una neblina. El tubo 56, dispuesto en el lumen 62, y el tubo 57, dispuesto en el lumen 63, están dispuestos análogamente para atomizar las soluciones reticulables de las jeringuillas 44 y 45 en los flujos de gas que salen por las salidas de flujo de gas 51b y 51c.

Las toberas de salida 50a-50c están dispuestas preferiblemente de tal manera que las soluciones reticulables atomizadas convergen para proporcionar una pulverización que contiene una mixtura de las soluciones reticulables. Como en la realización previa, las toberas de salida 50a-50c se extienden preferiblemente varios milímetros más allá de la cara del extremo distal 60 del cilindro 42 a fin de prevenir la obstrucción de las toberas por reticulación prematura de los fluidos emergentes por contaminación cruzada. Alternativamente, las toberas de salida 50a-50c y las salidas de flujo de gas 51a-55c pueden estar configuradas de tal manera que el gas que sale por las salidas de flujo de gas 51a-55c haga que las soluciones reticulables sean aspiradas de las toberas por un efecto Venturi, como se describe anteriormente en esta memoria.

Con respecto a FIG. 2D, se representa una realización alternativa en la cual el cilindro 42' incluye toberas de salida 50a', 50b' y 50c' dispuestas en el interior de las salidas individuales de flujo de gas 51a' y el lumen de flujo de gas 61'. La operación de esta realización alternativa es similar a la descrita anteriormente en esta memoria, excepto que las soluciones reticulables son arrastradas desde las toberas de salida 50a', 50b' y 50c' por una sola corriente de gas que sale por la salida de flujo de gas 51a'. Adicionalmente, como en la realización descrita con respecto a FIG. 1D, el pulverizador puede incluir una o más válvulas para regulación de la cantidad de solución reticulable y gas que sale por las toberas de salida, y puede permitir también que un chorro de gas se dirija hacia un tejido diana para desplazar solución salina o fluidos corporales, secando o limpiando con ello el tejido diana antes de la instilación de la barrera de hidrogel.

Las realizaciones de FIGS. 2 pueden utilizarse ventajosamente para dispensar un sistema de hidrogel de tres componentes a fin de formar una capa terapéutica adherente sobre una superficie de tejido. Alternativamente, las jeringuillas 43 y 44 pueden contener componentes de una solución reticulable que se activan para iniciar la reticulación por mezcla de las dos soluciones. La jeringuilla 45 puede contener entonces una solución reticulable adicional que mejora la adherencia del recubrimiento al tejido, por ejemplo, por proporcionar una malla altamente reticulada como el recubrimiento base o por coadyuvar a que el recubrimiento superior se adhiera mejor a la superficie del tejido por otros mecanismos.

Haciendo ahora referencia a FIGS. 3A y 3B, se describe una realización alternativa adicional del pulverizador de la presente invención, que está adaptada para uso en aplicaciones laparoscópicas. El pulverizador 70 comprende un cuerpo 71 que tiene un cilindro alargado 72, puertas de suministro de materiales 73 y 74, un accionador (no representado) y una puerta de entrada de gas 75 acoplada a una fuente de gas comprimido o un compresor (no representado) por un filtro 76 y una manguera flexible 77. La puerta de suministro 73 está acoplada a la tobera 78 por la tubería de suministro 79, mientras que la puerta de suministro 74 está acoplada a la tobera 80 por la tubería de suministro 81. La puerta de entrada de gas 75 está acoplada por la manguera 77 a la tobera 82 dispuesta en la cámara 83. El gas que sale de la tobera 82 fluye al interior de la cámara 83, y sale luego de la cámara 83 fluyendo a través de las holguras anulares 84 que rodean las toberas 78 y 80, como en la realización de FIG. 1.

Los depósitos de las soluciones reticulables están acoplados a las puertas de suministro 73 y 74, de tal modo que cuando se acciona el pulverizador 70, el gas comprimido que fluye alrededor de las toberas 78 y 80 aspira las soluciones reticulables a través de las tuberías de suministro 79 y 81. El flujo de gas que sale por las holguras anulares 84 atomiza y mezcla la solución reticulable, y deposita las soluciones reticulables sobre un tejido diana.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, válvulas de una sola vía 85 están dispuestas en las tuberías de suministro 79 y 81 para prevenir el reflujo de los gases de insuflación a una cavidad de tejido procedente de la carga de los depósitos de soluciones reticulables. Más específicamente, válvulas de una sola vía permiten el flujo a través de las tuberías de suministro desde los depósitos a las toberas 78 y 80, pero impiden que el reflujo de los gases de insuflación en una cavidad de tejido fluya al interior de los depósitos cuando el pulverizador se introduce por primera vez en la cavidad del tejido. Adicionalmente, válvulas de una sola vía impiden que el gas comprimido procedente del pulverizador se dirija a través de las tuberías de suministro sí, por ejemplo, el extremo distal del pulverizador se empujara hacia el interior del tejido o se obstruyera de cualquier otro modo.

Durante la cirugía laparoscópica, por ejemplo, en la cavidad peritoneal, es típico emplear un insuflador para crear una cavidad llena de gas en la cual el/la cirujano(a) puede observar y manipular sus instrumentos. Tales dispositivos inyectan un gas presurizado, tal como dióxido de carbono, y monitorizan y regulan la presión de insuflación por adición de dióxido de carbono adicional para compensar cualquier fuga. Una vez que un paciente es insuflado, los cirujanos experimentados mantienen típicamente la insuflación sin requerir mucho dióxido de carbono adicional.

Dado que los aparatos de la presente invención emplean un gas presurizado para atomizar y depositar la solución reticulable, sin embargo, tiene que proporcionarse un sistema de ventilación para prevenir una distensión excesiva de la cavidad tisular. De acuerdo con ello, el pulverizador 70 incluye uno o más orificios de ventilación 86 que comunican con el orificio 87 del cilindro alargado 72 y orificios de ventilación proximales 88 en el cuerpo 71. Los orificios de ventilación 86 y los orificios proximales 88 permiten que el exceso de presión de gas se ventile desde la cavidad tisular a través del pulverizador. Si bien el dióxido de carbono se fugará de la cavidad peritoneal a través de los orificios de ventilación 86 y 88, cuando no existe flujo alguno de gas del pulverizador, los solicitantes no esperan que esta fuga represente un problema, dado que el insuflador añadirá dióxido de carbono adicional para compensar esta fuga.

Durante la operación, el pulverizador 70 se acopla a una fuente de gas comprimido o un compresor por la vía del filtro 76 y la manguera 77. Los depósitos de las soluciones reticulables se acoplan a las puertas de suministro 73 y 74. El extremo distal del pulverizador 70 se dispone luego en el interior de una cavidad corporal, por ejemplo, intraoperativamente en el abdomen o laparoscópicamente en el neumoperitoneo, a unas cuantas pulgadas del tejido a recubrir. Cuando el pulverizador 70 se acciona, por ejemplo, por un dispositivo de pedal (no representado) acoplado al compresor o fuente del gas comprimido, las soluciones reticulables procedentes de las toberas 78 y 80 por el gas que sale a través de las holguras anulares 84. A medida que las soluciones emergen de las toberas 78 y 80, se atomizan y se mezclan, y se dirigen sobre el tejido a recubrir. Como resultado de la reticulación, por ejemplo, inducida por reticulación mediante radicales libres o reticulación química, las soluciones forman una película que se adhiere al tejido para proporcionar un beneficio terapéutico.

Haciendo referencia a las FIGS. 4A y 4B, se describe otra realización laparoscópica alternativa del pulverizador de la presente invención. El pulverizador 90 comprende un cuerpo 91 que tiene un cilindro alargado 92, puertas de suministro de materiales 93 y 94, un accionador (no representado) y una puerta de entrada de gas 95 acoplada a una fuente de gas comprimido o un compresor (no representado) por la vía de un filtro 96 y una manguera flexible 97. La puerta de suministro 93 se acopla a la tobera 100 por la tubería de suministro 101. La puerta de entrada de gas 95 se acopla por la manguera 97 a la salida 102 dispuesta en la cámara 103. El gas que sale por la salida 102 fluye al interior de la cámara 103 y sale luego de la cámara 103, fluyendo a través de las aberturas 104 a las tuberías de suministro 99 y 101.

Los depósitos de las soluciones reticulables están acoplados a las puertas de suministro 93 y 94, de tal manera que cuando se acciona el pulverizador 90, el gas introducido en la cámara 103 entra por las tuberías de suministro 99 y 101 a través de las aberturas 104, se mezcla con y atomiza las soluciones reticulables en las tuberías de suministro, y actúa como propelente de las soluciones que salen a través de las toberas 98 y 100. A medida que el gas fluye y la mixtura en solución sale por las toberas 98 y 100, atomiza y mezcla ulteriormente las soluciones reticulables, y deposita las soluciones sobre un tejido diana.

Como en el caso de la realización de las FIGS. 3, válvulas de una sola vía 105 están dispuestas en las tuberías de suministro 99 y 101 para impedir que el reflujo del gas desde la cámara 103 o de los gases de insuflación en una cavidad de tejido carguen los depósitos de soluciones reticulables. Más específicamente, válvulas de una sola vía permiten el flujo a través de las tuberías de suministro desde los depósitos a las toberas 98 y 100, pero impiden que el reflujo de los gases de insuflación a una cavidad tisular fluya al interior de los depósitos cuando el pulverizador se introduce por primera vez en la cavidad tisular. Adicionalmente, las válvulas de una sola vía impiden que el gas comprimido procedente de la cámara 103 del pulverizador se dirija a través de las tuberías de suministro en caso, por ejemplo, de que el extremo distal del pulverizador se viera empujado hacia el tejido u obstruido de cualquier otro modo.

Adicionalmente, el pulverizador 90 incluye uno o más orificios de ventilación 106 que comunican por un tubo 107 dispuesto en el interior del cilindro alargado 92 y los orificios de ventilación proximales 108 en el cuerpo 91. Los orificios de ventilación 106 y los orificios proximales 108 permiten que el exceso de presión de gas se ventile de la cavidad del tejido a través del pulverizador. Si bien el dióxido de carbono se fugará de la cavidad peritoneal a través de los orificios de ventilación 106 y 108 cuando no existe flujo alguno de gas procedente del pulverizador, los Solicitantes no esperan que esta fuga represente un problema, dado que el insuflador añadirá dióxido de carbono adicional para compensar esta fuga.

Durante la operación, el pulverizador 90 está acoplado a una fuente de gas comprimido o un compresor por el filtro 96 y la manguera 97. Los depósitos de soluciones reticulables están acoplados a las puertas de suministro 93 y 94. El extremo distal del pulverizador 90 está dispuesto entonces en el interior de una cavidad corporal, por ejemplo, intraoperativamente en el abdomen o laparoscópicamente en el neumoperitoneo, a unas cuantas pulgadas del tejido a recubrir. Cuando se acciona el pulverizador 90, por ejemplo, por un dispositivo de pedal (no representado), acoplado al compresor o fuente de gas comprimido, el gas fluye al interior de la cámara 103 y a través de las aberturas 104, se mezcla con las soluciones reticulables en las tuberías de suministro 99 y 101, y sale por las toberas 98 y 100. A medida que las mixturas gas-solución emergen de las toberas 98 y 100, las mismas son atomizadas y mezcladas ulteriormente, y se dirigen hacia el tejido a recubrir. Como resultado de la reticulación, por ejemplo, inducida por reticulación de radicales libres o reticulación química, las soluciones forman una película que se adhiere al tejido a fin de proporcionar un beneficio terapéutico.

Las ventajas y beneficios del aparato de la invención se demuestran claramente por el ejemplo que sigue, que se proporciona para propósitos de ilustración, y no de limitación de la invención. Otros usos de este tipo serán evidentes para aquellas personas familiarizadas con la técnica.

Ejemplo

5 El pulverizador 10 de las FIGS. 1 se utiliza en asociación con soluciones acuosas de monómeros reticulables. Una solución constituida por una solución al 10% de un diacrilato de polietilenglicol (P.M. 3000 Da, adquirido de Shearwater Polymers, Huntsville, AL) disuelto en solución salina normal (pH 5-6) y que contiene 500 ppm de peróxido de hidrógeno, se aspira en la jeringuilla 13, preferiblemente una jeringuilla de 5 cc. Una solución 2, constituida por una
10 solución al 10% de diacrilato de polietilenglicol disuelto en solución salina normal (pH 5-6) y que contiene 5000 ppm de peróxido-sulfato ferroso, se aspira en la jeringuilla 14, asimismo una jeringuilla de 5 cc. Las jeringuillas 13 y 14 se cargan individualmente en los compartimientos 23, y se acoplan a los tubos 24 y 25 y el accionador 15.

15 El flujo de aire procedente de una fuente regulada de aire comprimido (un compresor de aire tal como los disponibles comercialmente para pistolas de pintar) se conecta al pulverizador 10 utilizando una pieza de tubo. Cuando se deprime el accionador 15, se observará una pulverización uniforme de los dos componentes líquidos. Cuando esta pulverización se dirige hacia una pieza de tejido, se observará la formación de un recubrimiento de hidrogel sobre la superficie del tejido. El recubrimiento de hidrogel es resistente al lavado y se adhiere perfectamente a la superficie del tejido. En un periodo de tiempo breve (inferior a 1 minuto) puede recubrirse un área de 10 cm x 5 cm con facilidad.

* * *

20 Si bien se han descrito arriba realizaciones ilustrativas preferidas de la invención, será evidente para un experto en la técnica que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones en ella sin desviarse de la invención, y en las reivindicaciones adjuntas se pretende cubrir todos aquellos cambios y modificaciones que caen dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Aparato para formar in situ, en una cavidad tisular, un recubrimiento adherente al tejido a partir de al menos soluciones primera y segunda, comprendiendo el aparato:
- 5 cámaras primera y segunda (13, 14) para almacenar las soluciones primera y segunda;
- una primera tobera (20a; 78; 98) en comunicación fluida con la primera cámara y adaptada para permitir que la primera solución fluya desde la primera tobera;
- una segunda tobera (20b; 80; 100) en comunicación fluida con la segunda cámara y adaptada para permitir que la segunda solución fluya desde la segunda tobera;
- 10 una primera salida de flujo de gas (21a; 82; 102), estando dispuesta la primera salida de flujo de gas alrededor de la primera tobera y la segunda tobera, y
- una fuente (17; 75; 95) de gas presurizado acoplada a la primera salida de flujo de gas,
- en donde el gas presurizado que sale de la primera salida de flujo de gas atomiza y mezcla la primera solución con la segunda solución.
- 15 2. El aparato de la reivindicación 1 en el cual el gas que fluye desde la primera salida del flujo de gas induce un efecto Venturi que aspira las soluciones primera y segunda de las toberas primera y segunda, respectivamente.
3. El aparato de la reivindicación 1 ó 2, en el cual las cámaras primera y segunda están acopladas a las toberas primera y segunda, respectivamente, de modo que pueden separarse.
- 20 4. El aparato de la reivindicación 1, 2, ó 3, que comprende adicionalmente medios (18; 77; 97) para acoplar selectivamente la fuente de gas presurizado a la primera salida de flujo de gas.
5. El aparato de la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 que comprende adicionalmente medios para controlar la tasa a la cual el gas presurizado sale de la primera salida de flujo de gas.
6. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende adicionalmente válvulas de una sola vía que impiden el reflujo del gas presurizado desde la cavidad tisular a las cámaras primera y segunda.
- 25 7. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende adicionalmente un orificio de ventilación para ventilar el exceso de presión del interior de la cavidad tisular.
8. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende adicionalmente pistones primero y segundo dispuestos en las cámaras primera y segunda, respectivamente.
- 30 9. El aparato de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente un miembro que acopla uno a otro los pistones primero y segundo.
10. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el cual la fuente de gas presurizado es un compresor.
11. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el cual la fuente de gas presurizado es un cilindro de gas comprimido.
- 35 12. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende adicionalmente medios para regular una tasa a la cual las soluciones primera y segunda fluyen desde las toberas primera y segunda, respectivamente.
13. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende adicionalmente válvulas de una sola vía (85; 105) acopladas entre cada una de la primera cámara y la primera línea de suministro y la segunda cámara y la segunda línea de suministro.
- 40 14. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el cual las toberas primera y segunda se extienden una distancia predeterminada más allá de al menos la primera salida de flujo de gas.
15. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el cual la primera solución comprende un primer componente y la segunda solución comprende un segundo componente, en donde el primer componente y el segundo componente se considera que reaccionan uno con otro para formar un hidrogel después de la mezclado de la primera solución y la segunda solución.
- 45 16. El aparato de la reivindicación 15, en el cual el primer componente es un compuesto electrófilo y el segundo componente es un compuesto nucleófilo.

17. Un sistema para formar in situ un recubrimiento adherente sobre un tejido con el aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende:

el aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16,

5 una primera solución que comprende un primer componente a pulverizar desde la primera cámara a través de la primera tobera sobre la superficie del tejido y

una segunda solución que comprende un segundo componente a pulverizar simultáneamente desde la segunda cámara a través de la segunda tobera sobre la superficie del tejido, mezclando con ello los componentes primero y segundo,

10 en donde el primer componente es un compuesto electrófilo y el segundo componente es un compuesto nucleófilo, y la mezclado de los componentes primero y segundo causa la formación de un hidrogel que se considera para recubrir el tejido.

18. El sistema de la reivindicación 17, en donde el recubrimiento se considera que forma una barrera que reduce la fuga de fluidos corporales.

15 19. El sistema de la reivindicación 17, en el cual el recubrimiento se considera que forma una barrera que reduce la formación de adhesiones post-quirúrgicas.

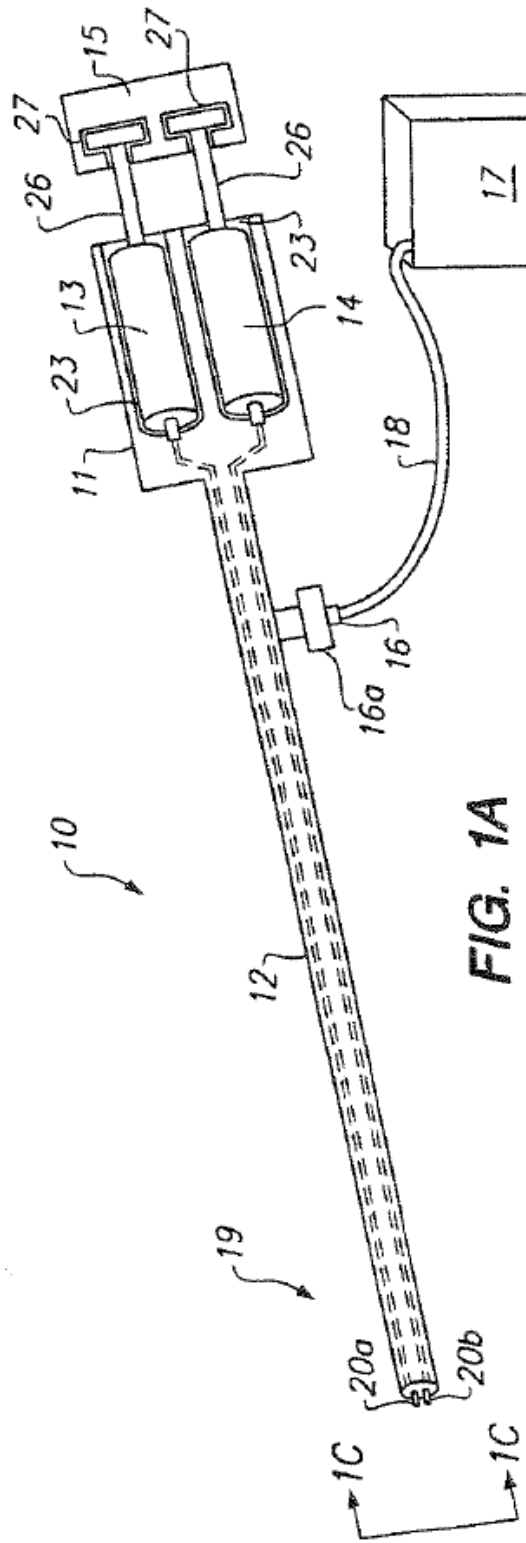


FIG. 1A

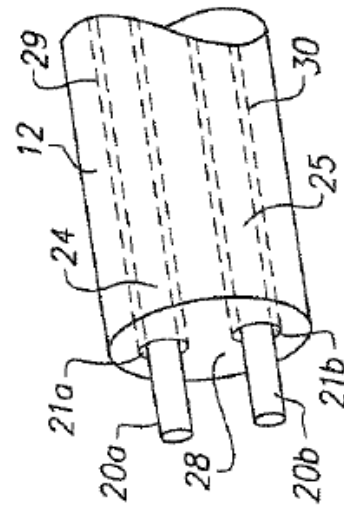


FIG. 1B

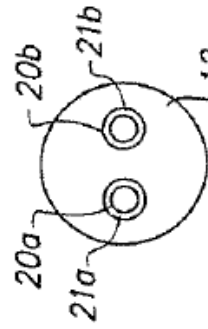


FIG. 1C

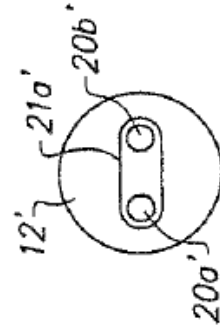


FIG. 1D

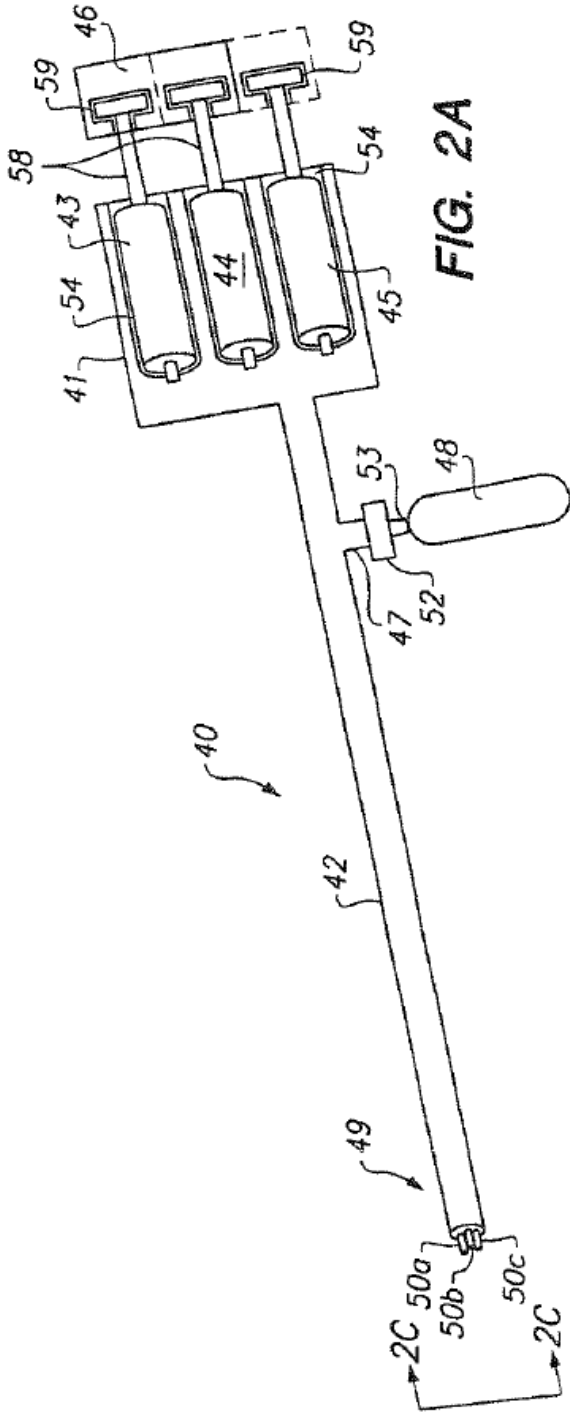


FIG. 2A

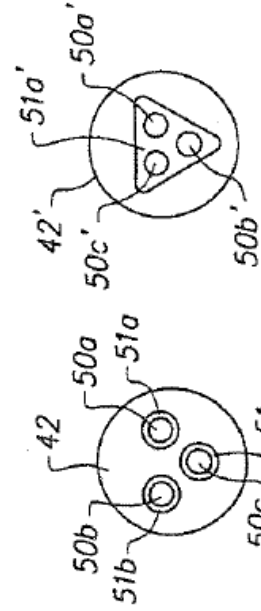


FIG. 2C

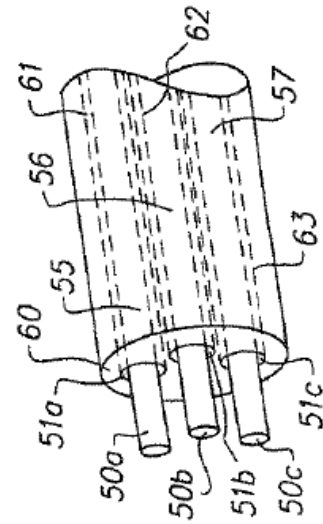


FIG. 2B

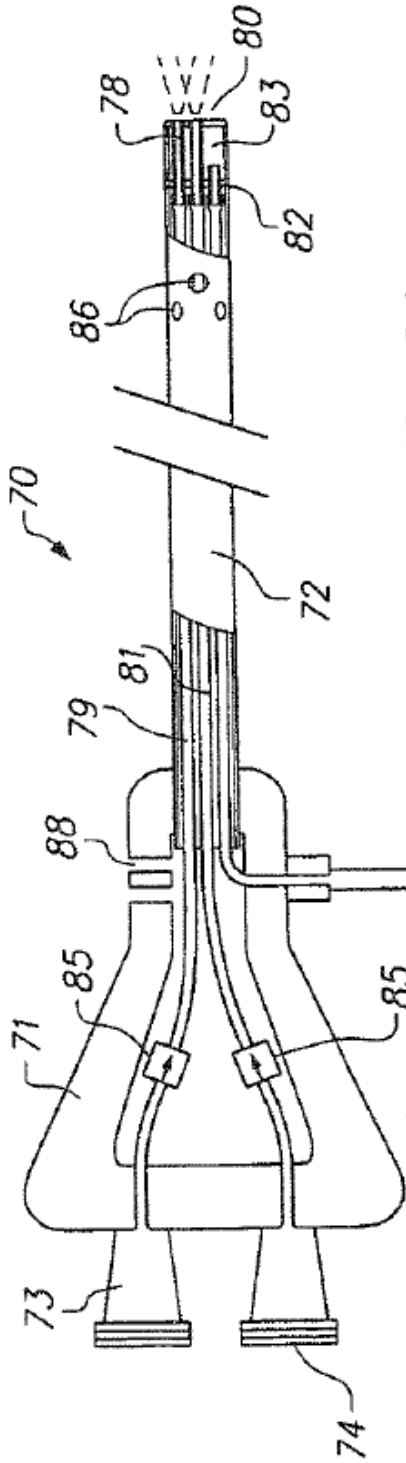


FIG. 3A

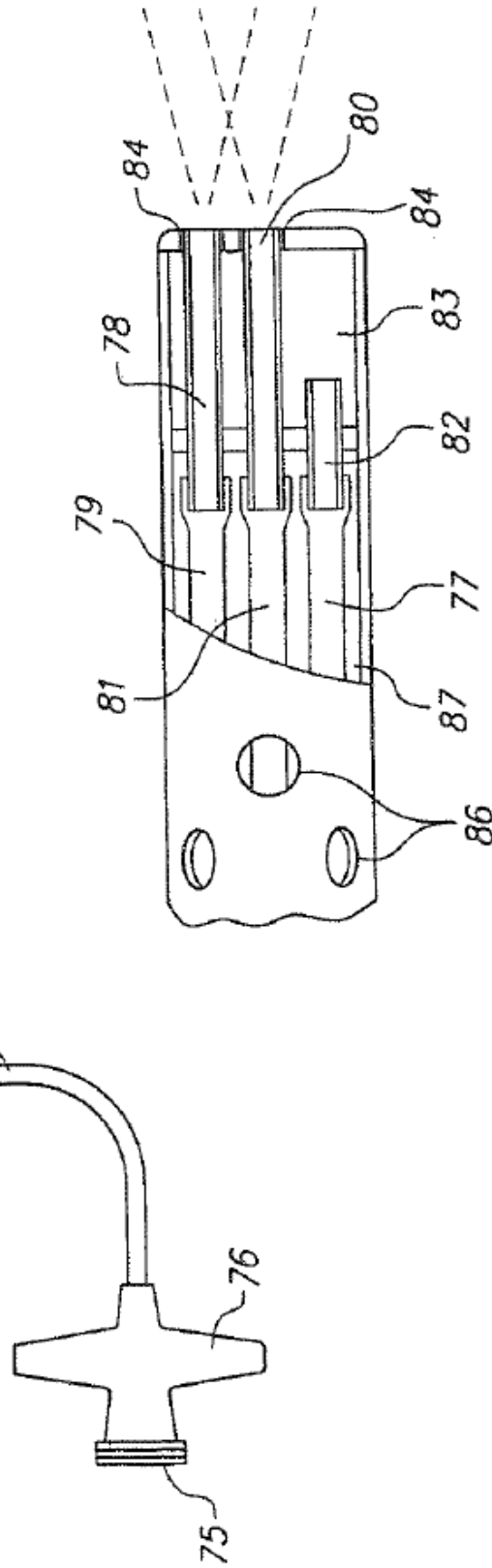


FIG. 3B

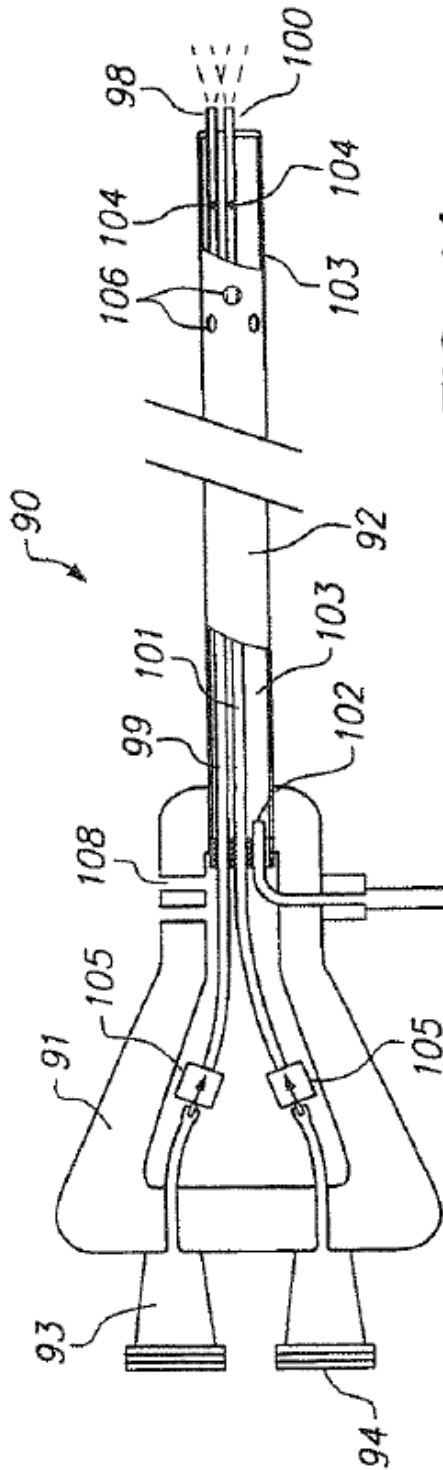


FIG. 4A

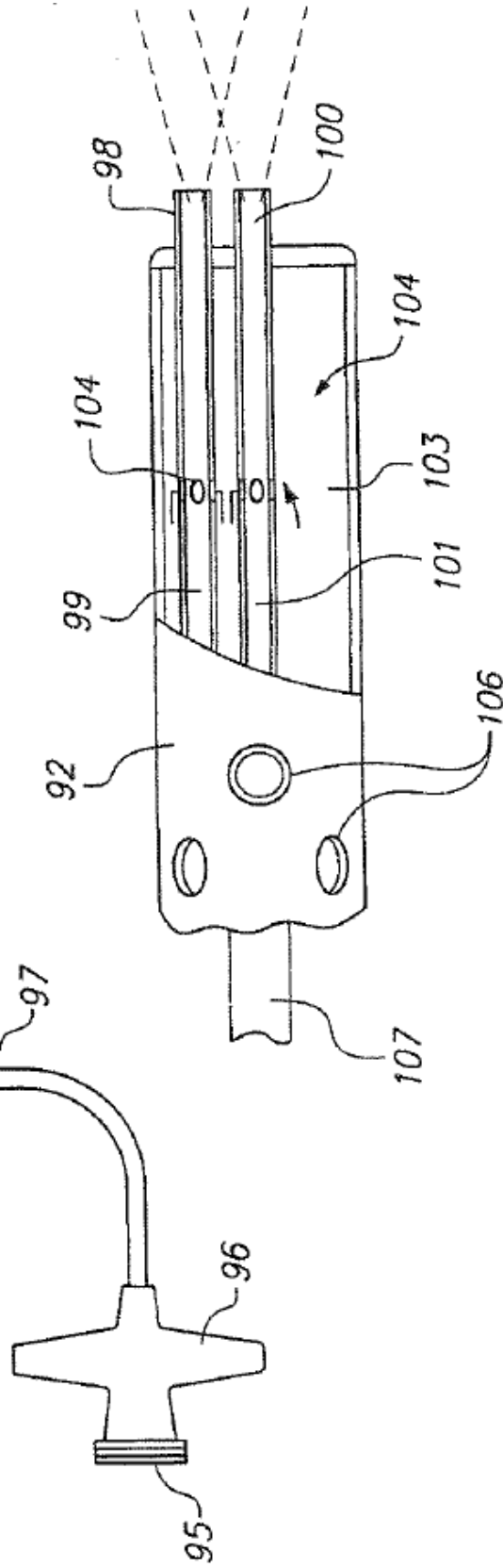


FIG. 4B