

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 448**

51 Int. Cl.:

A61L 27/22

(2006.01)

A61L 27/46

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08744335 .4**

96 Fecha de presentación: **25.03.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2136852**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.12.2009**

54 Título: **Material de relleno de huecos inyectable par el aumento de tejidos blandos**

30 Prioridad:
26.03.2007 US 920043 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.05.2012

73 Titular/es:
**BAXTER INTERNATIONAL INC.
ONE BAXTER PARKWAY
DEERFIELD, ILLINOIS 60015, US y
BAXTER HEALTHCARE SA**

72 Inventor/es:
**BARRY, John, J.;
GOESSL, Andreas;
GULLE, Heinz;
MANGOLD, Monika y
BILBAN, Melitta**

74 Agente/Representante:
Aznárez Urbieto, Pablo

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).

ES 2 381 448 T3

DESCRIPCIÓN

Material de relleno de huecos inyectable para el aumento de tejidos blandos

Campo de la invención

5 En general, la presente invención se refiere a una composición microporosa inyectable basada en fibrina completamente reabsorbible, elástica y blanda para su utilización como material de relleno de lúmenes y espacios huecos en tejidos blandos. La composición de la presente solicitud presenta unas características físicas, por ejemplo las propiedades mecánicas, típicas de los elastómeros y una estabilidad mecánica superior a la de la fibrina sola. De acuerdo con las enseñanzas de la presente invención, las diversas propiedades del material de relleno de huecos se pueden ajustar de forma muy fina y modificarse efectivamente ajustando el tipo y el contenido de partículas así como también el
10 plastificante incluido en dicha composición de relleno de huecos.

El documento US A 6 096 309 se refiere a composiciones hemostáticas que contienen trombina. La WO 2006/07263 A describe un método de tratamiento local de defectos óseos específicos. El documento WO 97/15188 A da a conocer un sellador biológico reforzado.

Sumario de la invención

15 La composición de fibrina de la presente invención es un biomaterial natural. Éste puede ser esterilizado y su potencial tóxico es bajo. Es fácil de utilizar y su reología permite la inyección y un tratamiento apenas invasivo cuando es posible. La alteración del modificador de fibrina (plastificante) y/o del componente particulado puede permitir un control exacto de la absorción de agua, del hinchamiento, de la degradación y de la liberación de moléculas bioactivas. Además, la invención es completamente reabsorbible. Presenta un comportamiento exotérmico despreciable y un comportamiento
20 mecánico elastomérico que la hace mecánicamente superior a la fibrina sola.

Se ha observado que la combinación de un agente de contraste yodado con partículas de fosfato de calcio (de hasta 200 µm) en coágulos de fibrinógeno produce un nuevo material muy diferente. A partir de esta base, se ha identificado una serie de plastificantes de fibrina y de partículas alternativas y posteriormente se ha ampliado el uso de la composición para incluir otras indicaciones para huecos de tejidos duros.

25 La presente invención pretende ampliar las indicaciones posibles para la composición de fibrina modificada de modo que incluyan indicaciones de tejidos blandos. Éstas incluyen, de forma no exclusiva, oclusión parcial o total, aumento o rellenado de lúmenes y huecos en tejidos blandos. Se consideran lúmenes los espacios huecos de estructura tubular tales como la vasculatura, el tracto reproductor y el tracto gastrointestinal. Los huecos incluyen lesiones, fisuras, fistulas y divertículos. Estos huecos pueden ser fisiológicos o pueden ser resultado de infecciones, cirugías, quistes, extirpaciones tumorales, lesiones traumáticas o remodelaciones de tejidos blandos.
30

Breve Descripción de las figuras

Fig. 1: muestra la liberación de fluoresceína desde coágulos de fibrina sin plastificante y con iodixanol o glicerol;
Fig. 2: muestra la elasticidad del material y la viscosidad variable de los coágulos con concentraciones
35 diferentes de agentes de contraste; y
Fig. 3: muestra datos reológicos de composiciones que contienen iodixanol como plastificante y cantidades crecientes de sales de calcio.

Descripción detallada de la invención

40 En general, la presente invención se refiere a un sistema multicomponente para una composición inyectable de relleno de huecos en tejidos blandos que incluye:

un componente (a) que comprende fibrinógeno;

un componente (b) que comprende trombina o un agente inductor de gelificación o de coagulación para el componente (A);

un componente (c) que comprende al menos un plastificante; y

45 un componente (d) que comprende partículas con un diámetro de 200 µm o inferior, donde la cantidad de micropartículas se sitúa entre el 10 y el 45% en peso de la composición total.

El sistema multicomponente para la composición inyectable de relleno huecos en tejidos blandos tal como se ha definido arriba puede incluir además cualquier otro componente adecuado para aumentar, reforzar, sostener, reparar, reconstruir, curar, ocluir o rellenar un tejido blando, por ejemplo factores de crecimiento, agentes quimioterapéuticos o

farmacológicos, agentes biológicamente activos, compuestos endurecedores y/o adhesivos y aditivos minerales. Estos compuestos pueden estar incluidos en cualquiera de los componentes (a) a (d) del sistema multicomponente de la presente invención o pueden estar presentes como componentes adicionales.

5 De acuerdo con un ejemplo de la presente invención, el componente de fibrinógeno (a) del sistema multicomponente tal como se ha definido arriba puede comprender además una o más proteínas de matriz extracelulares, por ejemplo fibronectina, proteínas asociadas celulares, otras proteínas derivadas de plasma, por ejemplo factor de coagulación sanguínea XIII (FXIII) y proteasas, así como inhibidores de proteasa y mezclas de los mismos. La solución de fibrinógeno según la presente invención también puede incluir cualquier aditivo del estado actual de la técnica para composiciones de fibrinógeno de laboratorio y/o comerciales, por ejemplo soluciones de fibrinógeno comerciales.

10 El término "fibrinógeno" no sólo incluye el fibrinógeno propiamente dicho, sino también sustancias formadoras de coágulos como derivados de fibrinógeno formadores de coágulos, por ejemplo "fibrina1".

La cantidad de fibrinógeno presente en el componente (a) del sistema multicomponente oscila por ejemplo entre 10 y 200 mg/ml, tal como entre 30 y 150 mg/ml o entre 75 y 115 mg/ml.

15 El componente de trombina (b) del sistema multicomponente según la presente invención puede comprender además compuestos adicionales conocidos en la técnica y también uno de los componentes (C) y (d) o ambos, en particular el componente plastificante (c). No hay ninguna limitación específica con respecto a la cantidad de trombina utilizada. En un ejemplo de la presente invención, la cantidad de trombina en dicho componente de trombina (b) es tal que resulta al menos 1 IU/ml en la composición coagulada final, por ejemplo 30 IU/ml.

20 El término "trombina" no sólo incluye la trombina propiamente dicha, sino también cualquier agente inductor de gelificación o inductor de coagulación para el componente (A), por ejemplo un sistema tampón alcalino fisiológicamente aceptable.

25 Tal como se utiliza aquí, el término "plastificante" incluye cualquier sustancia adecuada útil para modificar las propiedades de la composición coagulada final, por ejemplo su viscosidad, el comportamiento elastomérico o la estabilidad mecánica. En una realización de la presente invención, el plastificante del sistema multicomponente tal como se ha definido arriba tiene una osmolalidad baja y permite llevar a cabo la unión a la fibrina en una medida apropiada.

30 En un ejemplo de la presente invención, el plastificante adecuado del sistema multicomponente según la presente invención comprende al menos un compuesto orgánico biodegradable soluble en agua. Tal como se utiliza aquí, la expresión "compuesto orgánico biodegradable soluble en agua" incluye además todos aquellos compuestos que se pueden degradar en un entorno biológico y son al menos suficientemente solubles en agua, por ejemplo a temperaturas entre 10 y 40°C. El término "biodegradable" también incluye plastificantes que no se degradan sino que se bioeliminan, por ejemplo a través de las vías excretoras.

Los plastificantes del sistema multicomponente tal como se ha definido más arriba se seleccionan, por ejemplo, de entre el grupo consistente en agentes de contraste solubles en agua, polietilenglicoles, alcoholes polivalentes como glicerol (y derivados de glicerol), mono-, di-, tri- y polisacáridos y cualquier combinación de los mismos.

35 En un ejemplo de la presente invención, el agente de contraste adecuado del sistema multicomponente según la presente invención comprende al menos un compuesto orgánico que contiene yodo. En otro ejemplo de la presente invención se pueden utilizar compuestos orgánicos que contienen elementos de tierras raras como gadolinio.

40 Tal como se utiliza aquí, la expresión "compuesto orgánico que contiene yodo" incluye todos los compuestos que contienen al menos un átomo de yodo y/o un ion yodo unido de forma física o química, por ejemplo de forma covalente o coordinada. La misma definición es aplicable *mutatis mutandis* al compuesto orgánico que contiene elementos de tierras raras arriba mencionado.

Ejemplos de agentes de contraste incluyen, de forma no exclusiva, diatrizoato (meglumina), iodecol, iodixanol, iofratol, iogulamida, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromida, iotrol, ioversol, ioxaglato y metrizamida, así como mezclas de los mismos.

45 De acuerdo con un ejemplo de la presente invención, la cantidad de plastificante del componente (C) es tal que oscila entre el 10 y el 80% p/v, por ejemplo entre el 15 y el 60% p/v o entre el 20 y el 40% p/v, en la composición coagulada final.

El término "partícula" incluye cualquier tipo de forma o figura de partícula conocida en la técnica, por ejemplo esférica, angular o hueca.

50 En una realización de la presente invención, las partículas del sistema multicomponente de acuerdo con la presente invención son biodegradables y/o biocompatibles, no tóxicos, insolubles en agua, inorgánicos y/u orgánicos. Las partículas comprenden, por ejemplo, sustancias seleccionadas de entre el grupo consistente en sales de calcio, tales como fosfato tricálcico, fosfato alfa-tricálcico, fosfato beta-tricálcico, fosfato de calcio, formas polimórficas de fosfato de calcio, hidroxiapatita, carbonato de calcio, sulfato de calcio, compuestos poliméricos como polilactida, poliglicolida,

- policaprolactona, carbonato de politrimetileno, polietilenglicol y copolímeros aleatorios u ordenados de éstos, vidrios y cerámicas biodegradables o biocompatibles y cualquier combinación de los mismos. En un ejemplo, las partículas se seleccionan de entre el grupo consistente en fosfato tricálcico, fosfato alfa-tricálcico, fosfato beta-tricálcico y fosfato de calcio, así como mezclas de los mismos, con una proporción Ca/P entre 1,5 y 2. Las partículas de la presente invención incluyen además todos los compuestos y/o mezclas disponibles comercialmente conocidos en la técnica para ser utilizados dentro del significado del componente (d). De acuerdo con otro ejemplo, dichas partículas del sistema multicomponente de la presente invención tienen un diámetro inferior a 100 µm, por ejemplo inferior a 50 µm. La cantidad de partículas del componente (d) oscila entre el 10 y el 45% en peso con respecto a la composición coagulada final.
- De acuerdo con una realización de la presente invención, la cantidad de fibrinógeno en el componente (a) del sistema multicomponente tal como se ha definido más arriba oscila entre 10 y 200 mg/ml, la cantidad de trombina en el componente (b) es tal que resulta al menos 1 IU/ml en la composición coagulada final, la cantidad de plastificante contenida en el componente (c) es tal que oscila entre el 10 y el 80% p/v en la composición coagulada final y la cantidad de partículas en el componente (d) oscila entre aproximadamente el 1 y el 50% en peso con respecto a la composición coagulada final.
- De acuerdo con un ejemplo específico de la presente invención, la cantidad de fibrinógeno en el componente (a) del sistema multicomponente tal como se ha definido más arriba oscila entre 75 y 15 mg/ml, la cantidad de trombina en el componente (b) es tal que oscila entre 25 IU/ml y 50 IU/ml en la composición coagulada final, la cantidad de plastificante contenida en el componente (C) es tal que oscila entre el 30 y el 50% p/v en la composición coagulada final y la cantidad de partículas en el componente (d) oscila entre el 30 y el 40% en peso con respecto a la composición coagulada final.
- El sistema multicomponente según la presente invención puede contener los componentes tanto en forma de solución como en forma de dispersión en sólido, por ejemplo en forma de liofilizado, o cualquier combinación de éstas. Además, los componentes de dicho sistema multicomponente se pueden presentar en recipientes adecuados para el almacenamiento, transporte o utilización de dicho sistema. Los recipientes a utilizar en el sistema multicomponente según la presente invención no tienen ningún tipo de limitación, sino que incluyen recipientes de cualquier tamaño, material o forma, por ejemplo viales o jeringuillas.
- Además, los componentes del sistema multicomponente pueden estar contenidos por ejemplo en diferentes recipientes o se pueden presentar en el mismo recipiente en cualquier combinación, por ejemplo como una combinación de los componentes (b) y (c) en un recipiente y de los componentes (a) y (d) cada uno en un recipiente diferente.
- De acuerdo con la presente invención, los recipientes pueden contener por ejemplo uno o más componentes en forma sólida y también un disolvente separado de dichos componentes mediante un medio de separación presente en el citado recipiente, pudiendo prepararse una solución del o de los componentes respectivos rompiendo o retirando dicho medio de separación. Los componentes (a) a (d) del sistema multicomponente de la presente invención también se pueden presentar como una mezcla lista para su uso.
- Además, dichos componentes (a) a (d) presentes en uno o más recipientes también pueden formar parte de un *kit* que incluye el sistema multicomponente tal como se ha definido anteriormente. El *kit* puede incluir además cualquier compuesto adicional a utilizar en el sistema multicomponente de la presente invención, por ejemplo agentes auxiliares, sales tampón o soluciones tampón. El *kit* tal como se ha definido arriba también puede incluir medios para mezclar los componentes, por ejemplo jeringuillas, adaptadores Luer, tubos, recipientes adicionales, etc.
- De acuerdo con la presente invención, la composición inyectable para rellenar huecos tal como se ha definido anteriormente está en un estado gelificado o coagulado y tiene la viscosidad adecuada para ser inyectada en huecos vacíos en tejidos blandos.
- Tal como se utiliza aquí, el término "gelificado" se refiere a cualquier estado de viscosidad elevada en comparación con el estado inicial. Esto se puede observar por ejemplo en la formación de fibrina a partir de fibrinógeno o en un sistema finamente dispersado de al menos una fase sólida y al menos una fase líquida, tal como un coloide. Además, el término "gelificado" incluye todos los estados de gelificación conocidos en la técnica.
- El término "coagulado" significa, por ejemplo, un gel que comprende fibrina y que incluye cualquier tipo de estado de coagulación conocido en la técnica.
- Los ejemplos mostrados más abajo se proporcionan como una guía del modo en que el material podría ser utilizado para ocluir, aumentar o rellenar lúmenes o huecos en tejidos blandos y en ningún caso han de ser interpretados como limitativos de la invención.

Materiales:

Solución selladora de fibrina	Polvo de fibrinógeno liofilizado reconstituido con una solución de aprotinina hasta una concentración de proteína coagulable total de 91 mg/ml.
-------------------------------	---

Iodixanol	5-[acetil-[3-[acetil-[3,5-bis(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]amino]-2-hidroxiopropil]amino]-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodobenceno-1,3-dicarboxamida.
Iohexol	5-(acetil-(2,3-dihidroxiopropil)amino)-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodobenceno-1,3-dicarboxamida.
Fluoresceína	Ácido 2-(6-hidroxi-3-oxoxanten-9-il)benzoico.
Partículas	Partículas de fosfato tricálcico (TCP), 35 µm, esféricas (Plasma Biotol, Derby Reino Unido). Partículas de hidroxiapatita (HA) derivadas de MBP molido 60% HA/40% TCP, Biomatlante, Francia.
Solución tampón fosfato	NaCl tamponado con fosfato (solución salina al 0,85%) tamponado a pH 7,2.
Trombina	500 IU/ml de polvo de trombina liofilizado reconstituido con 5 ml de tampón de trombina, hasta una concentración de 500 IU/ml.
Tampón trombina	CaCl ₂ 40 mM en H ₂ O.

Ejemplo I:

Preparación de una composición de relleno de huecos (que contiene fibrina, plastificante y un fármaco candidato) para el tratamiento de fístulas

- 5 En este ejemplo, la composición está prevista para ser inyectada en huecos de tejidos blandos donde se requiere un relleno y una administración local de fármacos. Un ejemplo de requisito de este tipo puede consistir en el tratamiento de fístulas, donde el hueso se podría rellenar con un material que libera antibióticos. La fibrina funciona como una matriz biológica que posibilita la unión/infiltración de fibroblastos y la curación natural (Brown y col., 1993). Además, el uso de un agente de contraste como plastificante permite visualizar y controlar la aplicación.
- 10 En este ejemplo, el término "antibiótico" se refiere a cualquier agente antimicrobiano que pueda producir el efecto terapéutico deseado. Incluye los antibióticos "clásicos" de los grupos de aminoglicósidos/carbacefems/carbapenems/cefalosporinas/glicopéptidos/macrólidos/monobactams/penicilinas/ polipéptidos/sulfonamidas y tetracilidas (solubles en agua o disolventes orgánicos) y agentes antimicrobianos recientemente identificados, tales como plata particulada/coloidal o bismuto-tioles.
- 15 En este contexto, el término "fístulas" se refiere a fístulas simples, no ramificadas, pertenecientes (de forma no exclusiva) a los grupos de fístulas anales, anorrectales, arteriovenosas, gástricas, intestinales, vaginales y bronco-esofágicas. La "liquidez" de la composición durante un periodo de tiempo después de la mezcla puede permitir un mejor relleno de las fístulas más complejas y mayores tasas de éxito al tratar las mismas (en comparación con la fibrina normal). No obstante, todavía es necesaria más investigación para demostrarlo.
- 20 **Método:**

La composición se inyecta en estado líquido en un hueco (molde). Una hora después, las composiciones coaguladas se transfieren a una solución salina tamponada de fosfato y se mide la liberación de fluoresceína.

Coágulos con glicerol: Un plastificante al 40% (glicerol) y 10 IU/ml de solución de trombina se prepara en un tampón de dilución de trombina (CaCl₂ 40 mM en agua bidestilada). Después se homogeneiza la solución. La solución se centrifuga para eliminar burbujas y se esteriliza por filtración a través de un filtro de 0,22 µm. El fibrinógeno se mezcla con la trombina/plastificante en una relación 1:1 (por tanto, la concentración de plastificante en el coágulo gelificado se reduce a la mitad).
- 25 Para ello, 1 ml de la solución de glicerol/trombina se transfiere a una jeringuilla de 5 ml. Un mililitro de fibrinógeno (91 mg/ml) se transfiere a otra jeringuilla de 5 ml. Las partículas (fluoresceína en polvo seco 0,05 g) se pesan y se disponen en otra jeringuilla de 5 ml.
- 30 Las jeringuillas que contienen las partículas y la trombina se conectan mediante un adaptador Luer y la trombina/glicerol y las partículas se homogeneizan transfiriendo por completo los contenidos entre una y otra jeringuilla.

Las jeringuillas que contienen trombina/glicerol/partículas y el fibrinógeno se conectan con un adaptador Luer y los contenidos se homogeneizan.

El material permanece en estado líquido durante aproximadamente 1-1,5 minutos. Durante este tiempo se puede inyectar en el lugar defectuoso o, alternativamente, unos minutos después se puede administrar como un gel preformado.

5 Coágulos con iodixanol: Un plastificante al 60% (iodixanol) y 75 IU/ml de solución de trombina se prepara en un tampón de dilución de trombina (CaCl_2 40 mM en agua bidestilada). Después se homogeneiza la solución. La solución se centrifuga para eliminar burbujas y se esteriliza por filtración a través de un filtro de 0,22 μm . El fibrinógeno se mezcla con trombina/plastificante en una relación 1:1 (por tanto la concentración de plastificante en el coágulo gelificado se reduce al 30%).

10 Para ello, 2 ml de la solución trombina/agente de contraste se transfieren a una jeringuilla de 5 ml. Un mililitro de fibrinógeno (91 mg/ml) se transfiere a otra jeringuilla de 5 ml. Las partículas (fluoresceína en polvo seco 0,05 g) se pesan y se disponen en otra jeringuilla de 5 ml.

Las jeringuillas que contienen las partículas y la trombina se conectan con un adaptador Luer y la trombina/agente de contraste y las partículas se homogeneizan transfiriendo por completo los contenidos entre una y otra jeringuilla.

15 Las jeringuillas que contienen trombina/agente de contraste/partículas y el fibrinógeno se conectan con un adaptador Luer y los contenidos se homogeneizan. El material permanece en estado líquido durante aproximadamente 1 minuto. Durante este tiempo se puede inyectar en el hueso o, alternativamente, unos minutos después se puede administrar como un gel preformado.

20 La Fig. 1 muestra la liberación de fluoresceína de los coágulos de fibrina sin plastificante y con iodixanol o con glicerol. Además de cambiar las propiedades del material, la presencia del plastificante modifica la liberación del fármaco candidato, lo que posibilita una liberación más rápida o más prolongada/sostenida, lo que a su vez permite adaptar la actividad antimicrobiana en función de las necesidades.

Ejemplo II:

Composición que contiene fibrina, un agente de contraste y fosfato de calcio para su uso como agente de hinchamiento en el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés

25 En 1994, la FDA aprobó la inyección de colágeno para aumentar el esfínter uretral en el tratamiento de la incontinencia por estrés asociada a la deficiencia intrínseca del esfínter (DIE) en mujeres y la incontinencia post- prostatectomía en hombres. El colágeno bovino sigue siendo el "patrón básico" a pesar de problemas tales como reacciones alérgicas y fallos por biodegradación (Achtari y col., 2006). La literatura sugiere que el fallo del colágeno está más relacionado con un aplanamiento de los depósitos de colágeno que con la reabsorción del colágeno (Barth y col., 2005). Si bien en el caso de muchos de los agentes de hinchamiento que están siendo investigados se busca la utilización de materiales no degradables, también se están intentando utilizar materiales que tienen viscosidades y elasticidades más parecidas a las del tejido natural.

35 Se puede emplear la composición de fibrina/agente de contraste/hidroxiapatita de este ejemplo en lugar de colágeno. La composición consiste en un material elástico blando más adecuado para la aplicación que la fibrina sola, que se desmoronaría de modo similar al colágeno.

40 La composición fibrina/agente de contraste/hidroxiapatita tal como se ha definido arriba también puede incluir cualquier otro componente adecuado para promover la reparación del tejido natural. Un ejemplo de molécula de este tipo puede ser BMP-2. En la patente US 5752974 se detalla una lista más extensa de factores de crecimiento/agente bioactivos preferentes. Estos compuestos y/o agentes pueden estar unidos químicamente a la matriz, adsorbidos sobre el componente particulado, por ejemplo sobre partículas que contienen sales de calcio, atrapados en la matriz de fibrina, o contenidos como una molécula/partícula de fármaco libre, por ejemplo en forma de polvo.

Método:

45 Un plastificante al 80% o un plastificante al 60% (agentes de contraste iodixanol o iohexol) y 75 IU/ml de solución de trombina se prepara en un tampón de dilución de trombina (CaCl_2 40 mM en agua bidestilada). Después se homogeneiza la solución. La solución se centrifuga para eliminar burbujas y se esteriliza por filtración a través de un filtro de 0,22 μm . El fibrinógeno se mezcla con trombina/agente de contraste (AC) en una relación 1:1 (por tanto la concentración de plastificante en el coágulo gelificado se reduce al 40% o al 30%).

50 Para ello, 2 ml de la solución de trombina/agente de contraste se transfieren a una jeringuilla de 5 ml. Dos mililitros de fibrinógeno (91 mg/ml) se transfieren a otra jeringuilla de 5 ml. Las partículas de fosfato de calcio (aproximadamente 35 μm) se incorporan como porcentaje en peso del volumen del coágulo final (p/v). Éstas se pesan y se disponen en otra jeringuilla de 5 ml.

Las jeringuillas que contienen las partículas y la trombina se conectan mediante un adaptador Luer y la trombina/AC y las partículas se homogeneizan transfiriendo por completo los contenidos entre una y otra jeringuilla. Las jeringuillas que contienen trombina/AC/partículas y el fibrinógeno se conectan a con un adaptador Luer y los contenidos se

homogeneizan. El material permanece en estado líquido durante aproximadamente 1 minuto. Durante este tiempo se puede inyectar en el lugar defectuoso o, alternativamente, unos minutos después se puede administrar como un gel preformado.

- 5 Las figuras adjuntas demuestran por qué la composición de la invención constituye una buena alternativa al colágeno. La Fig. 2 muestra la elasticidad del material y la capacidad de adaptar la viscosidad de los coágulos respectivos a concentraciones diferentes de agentes de contraste y TCP. La Fig. 3 muestra datos reológicos de composiciones que contienen iodixanol como plastificante y cantidades crecientes de sales de calcio.

- 10 También se puede considerar el uso de la composición como agente de hinchamiento para el esfínter cardíaco en el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico. Aunque se ha comprobado que el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastroesofágico mediante este método es factible y seguro (Zhi y col., 2005), es posible que la presencia del opacificante de rayos X permita un control en tiempo real del procedimiento y evite la inyección transmural a través de la pared del esófago. Complicaciones de este tipo pueden no ser detectadas en el momento del procedimiento y pueden producir efectos adversos.

Ejemplo III: Oclusión de tejidos

- 15 Los dispositivos oclusivos consisten normalmente en materiales hinchables. Algunos plastificantes confieren esta propiedad a la composición de la invención. Esto se debe principalmente a que la molécula grande del plastificante queda atrapada en la composición y no se puede difundir rápidamente desde la matriz. El resultado neto consiste en la absorción de agua y el hinchamiento del material para equilibrar las fuerzas osmóticas.

- 20 Tapones óseos: son muy conocidos en la técnica (Patentes US 6607535, US 5861043) y se utilizan para limitar o evitar el paso de cemento óseo al canal medular durante la cirugía de prótesis de cadera. En la patente US 6605294 se presenta un tapón de hidrogel de hidratación rápida para ocluir el conducto femoral. Estos tapones óseos de hidrogel no soportan peso, pero se espera que tengan ventajas significativas frente a los tapones de polietileno no degradables que permanecen como parte del implante. También se podría utilizar como tapón óseo una composición de fibrina inyectable que contiene iodixanol y fosfato tricálcico. La composición del Ejemplo 2 es una matriz de hidratación rápida que se hincha al contacto con fluido, lo que asegura un ajuste apretado entre la composición de la invención y el conducto femoral. Otras ventajas de la utilización de la composición de la invención consisten en que ésta se puede administrar de forma mínimamente invasiva y en que la administración se puede controlar gracias a la presencia del opacificante de rayos X.

- 30 Esterilización reversible: La composición de fibrina inyectable se puede administrar a través de un catéter para la prevención del embarazo tal como se describe en la patente US 5752974. Con este método, la composición se inyecta de modo que rellena/bloquea las trompas de Falopio. La rápida hidratación e hinchamiento de la composición impide que el óvulo y/o el esperma pasen a través de la composición o alrededor de la misma. La fibrina actuará entonces como una matriz biológica que permite que se produzca la curación natural y la formación de tejido cicatricial fibroso (Brown y col., 1993). También se pueden incorporar en la matriz moléculas bioactivas (tales como factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor transformante del crecimiento alfa (TGF-[alfa]), factor transformante del crecimiento beta (TGF-[beta]), factor de crecimiento celular endotelial humano (ECGF), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), proteína morfogenética ósea (BMP), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento de tipo insulina (IGF) y/o factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)), para apoyar adicionalmente/promover la formación de tejido. La patente WO 2005086697 muestra una lista de un conjunto completo de agentes terapéuticos que podrían ser administrados de este modo. Este procedimiento es reversible mediante extirpación de la porción bloqueada y reconexión del tubo.

- 45 Oclusión dental: La composición de la invención se utilizaría para ocluir y sellar la línea gingival después de una cirugía dental. Después se deja que la composición se hidrate, hinche y produzca una oclusión, proporcionando una barrera contra fluidos bucales/materias alimenticios y bacterias. La composición absorbible se degradará y será sustituida por tejido natural.

- 50 Oclusión vascular: Se puede utilizar para limitar o bloquear la circulación de la sangre en un vaso sanguíneo durante una técnica quirúrgica o durante el tratamiento de una fisiopatología. Un ejemplo de fisiopatología de este tipo podría consistir en la limitación del flujo sanguíneo a un tumor o un aneurisma. La capacidad de administrar agentes terapéuticos junto con la composición puede aumentar aún más la idoneidad de la composición. En caso de aneurisma, se podría limitar el flujo sanguíneo al vaso debilitado e incorporar una molécula vasoactiva para posibilitar la remodelación de la vasculatura alrededor del vaso debilitado. La modificación del plastificante de fibrina puede permitir el control fino de la absorción de agua, el hinchamiento, la degradación y la liberación de los agentes terapéuticos.

Ejemplo IV: Administración local de fármacos

- 55 El uso de la composición como vehículo de administración local de fármacos para tratar estados patológicos tales como enfermedades cardiovasculares, enfermedades degenerativas de disco, úlceras pépticas sangrantes o en el tratamiento de tumores. La composición se puede inyectar como un líquido o un gel preformado en el tejido afectado, junto al mismo o a cierta distancia de éste. La administración local específica del material evitaría la necesidad de administrar una alta

5 dosis sistémica para lograr niveles de dosis eficaces en el tejido, reduciendo así la probabilidad de toxicidad. También es posible que la composición tenga una función mecánica además de liberar un agente terapéutico. Por ejemplo, en una úlcera péptica sangrante, la composición de la invención se puede inyectar junto a la úlcera, donde actuará mecánicamente para limitar el flujo sanguíneo a ese área. Este efecto se mejoraría mediante la administración local del vasoconstrictor epinefrina. Similarmente, la formulación se podría utilizar para proporcionar apoyo mecánico en caso de reparación de discos degenerativos y administrar simultáneamente agentes antiinflamatorios o esteroideos.

10 Citotoxinas y/o anticuerpos, analgésicos, anticoagulantes, compuestos antiinflamatorios, composiciones antimicrobianas, citoquinas, fármacos, factores de crecimiento, interferones, hormonas, lípidos, proteínas de hueso desmineralizado o proteínas morfogenéticas óseas, factores inductores de cartilago, oligonucleótidos, polímeros, polisacáridos, polipéptidos, inhibidores de la proteasa, vasoconstrictores, vasodilatadores, vitaminas y minerales (Patente RE39192), las propiedades materiales mejoradas de la presente invención y la capacidad para adaptar las tasas de liberación (Figura 1) hacen que ésta sea más adecuada como vehículo de administración local de fármacos. Las clases adecuadas de agentes terapéuticos incluyen, de forma no exclusiva, agentes vasoactivos, agentes neuroactivos, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, anestésicos y relajantes musculares, esteroides, 15 antibióticos, anticoagulantes, agentes antiinflamatorios, agentes antiproliferativos, agentes antiulcerosos, antivirales, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, agentes profilácticos, antígenos y anticuerpos. La patente WO 2005086697 y la patente US 6605294 muestran una lista de un conjunto completo de agentes terapéuticos que podrían ser administrados de este modo.

REIVINDICACIONES

1. Composición inyectable para su uso como material de relleno de lúmenes en tejidos blandos o de huecos en tejidos blandos, que incluye
 - un componente (a) que comprende fibrinógeno;
- 5 un componente (b) que comprende trombina o un agente inductor de gelificación o agente inductor de coagulación para el componente (a);
 - un componente (c) que comprende al menos un plastificante; y
 - un componente (d) que comprende micropartículas con un diámetro medio de 0,01 - 200 μm ; oscilando la cantidad de micropartículas entre el 10 y el 45% en peso de la composición total.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque las micropartículas son micropartículas que contienen calcio.
3. Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque comprende además un agente de contraste de rayos X.
- 15 4. Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque comprende además un agente de contraste seleccionado de entre el grupo consistente en agentes de contraste de rayos X, agentes de contraste de CT y agentes de contraste de MRI.
- 20 5. Composición según la reivindicación 1, 2, 3 o 4, caracterizada porque comprende además un componente adicional seleccionado de entre el grupo consistente en factores de crecimiento, agentes quimioterapéuticos, agentes farmacológicos y agentes biológicamente activos tales como antibióticos seleccionados entre el grupo consistente en aminoglicósidos, carbacefems, carbapenems, cefalosporinas, glicopéptidos, macrólidos, monobactams, penicilinas, polipéptidos, sulfonamidas y tetracilidas solubles en agua y solubles en disolventes orgánicos, y plata particulada/coloidal o bismuto-tioles; factores de crecimiento y agentes biológicamente activos seleccionados entre el grupo consistente en factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor transformante del crecimiento alfa (TGF-[alfa]), factor transformante del crecimiento beta (TGF-[beta]), factor de crecimiento celular endotelial humano (ECGF), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), proteína morfogenética ósea (BMP), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento de tipo insulina (IGF) y/o factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); agentes terapéuticos seleccionados entre el grupo consistente en citotoxinas, anticuerpos, analgésicos, anticoagulantes, compuestos antiinflamatorios, composiciones antimicrobianas, citoquinas, interferones, hormonas, lípidos, proteínas de hueso desmineralizado, factores inductores de cartilago, oligonucleótidos, polímeros, polisacáridos, polipéptidos, inhibidores de la proteasa, vasoconstrictores, vasodilatadores, vitaminas y minerales, agentes vasoactivos, agentes neuroactivos, anestésicos, relajantes musculares, esteroides, anticoagulantes, agentes antiinflamatorios, agentes antiproliferativos, agentes antiulcerosos, antivirales, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, agentes profilácticos, antígenos y anticuerpos.
- 25 6. Composición según las reivindicaciones 1 y 5, caracterizada porque el componente adicional puede estar incluido en el fibrinógeno, en la trombina o en un agente inductor de gelificación o inductor de coagulación para el componente (a), en el plastificante o en las micropartículas.
- 30 7. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el componente de fibrinógeno contiene una o más de las siguientes proteínas seleccionadas entre el grupo consistente en fibronectina y proteínas derivadas de plasma.
- 35 8. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el componente de fibrinógeno comprende al menos una proteína seleccionada de entre el grupo consistente en factor XIII, proteasas, inhibidores de proteasa y mezclas de las mismas.
- 40 9. Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el componente (b) contiene las micropartículas.
- 45 10. Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque la micropartícula es una micropartícula de fosfato de calcio.
- 50 11. Composición según la reivindicación 1, 2 o 9, caracterizada porque el agente de contraste es un compuesto orgánico que contiene yodo.

12. Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque el compuesto orgánico contiene un elemento de las tierras raras, preferentemente gadolinio.
13. Composición según las reivindicaciones 3 u 11, caracterizada porque el agente de contraste se selecciona entre el grupo consistente en diatrizoato, iodecol, iodixanol, iofratol, iogulamida, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromida, iotrol, ioversol, ioxaglato y metrizamida y mezclas de los mismos.
14. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad de plastificante en la composición oscila entre el 10 y el 80% de la formulación final, preferentemente entre el 15 y el 60% p/v de la formulación final, de forma especialmente preferente entre el 20 y el 40% p/v de la formulación final.
15. Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque la partícula que contiene calcio se selecciona entre el grupo consistente en fosfato tricálcico, fosfato alfa-tricálcico, fosfato beta-tricálcico, fosfato de calcio, una forma polimórfica de fosfato de calcio, hidroxiapatita, carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfato alfa-tricálcico, fosfato beta-tricálcico y mezclas de los mismos.
16. Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque las micropartículas tienen un diámetro medio de 0,01 μm - 100 μm , preferentemente de 0,01 μm - 50 μm .
17. Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el peso de las micropartículas corresponde al 30 - 40% p/p de la composición total.
18. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene fibrinógeno en una cantidad de 10 - 200 mg/ml, preferentemente de 25 mg/ml - 50 mg/ml.

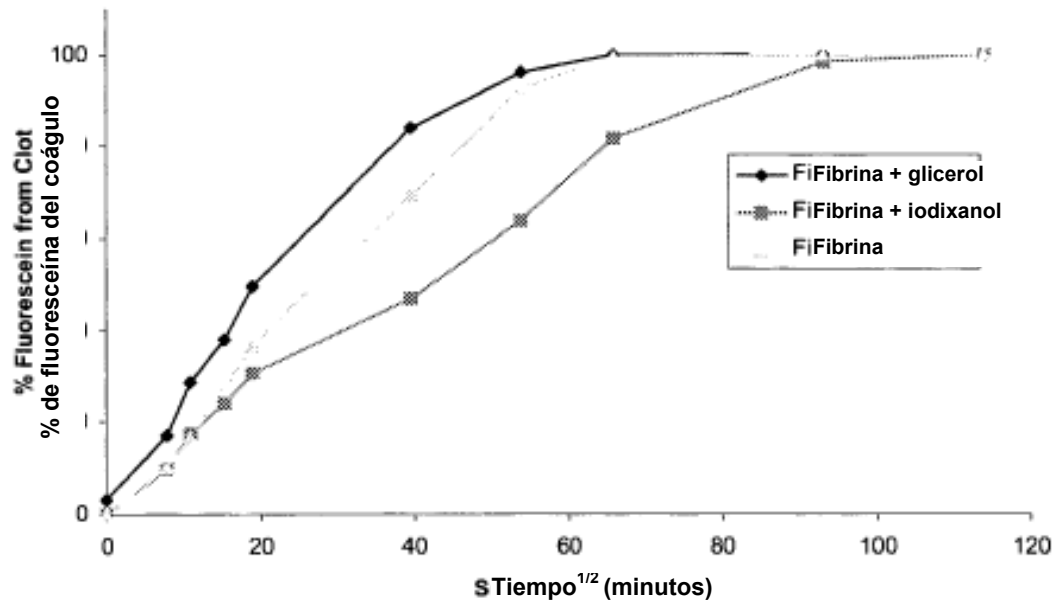


Fig 1.

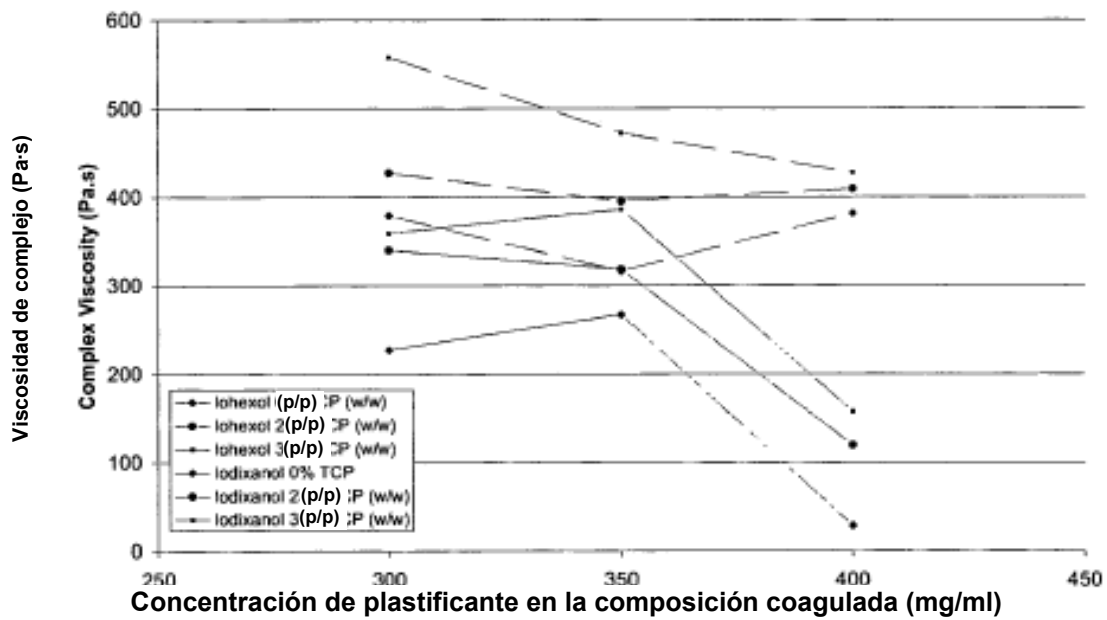


Fig 2.

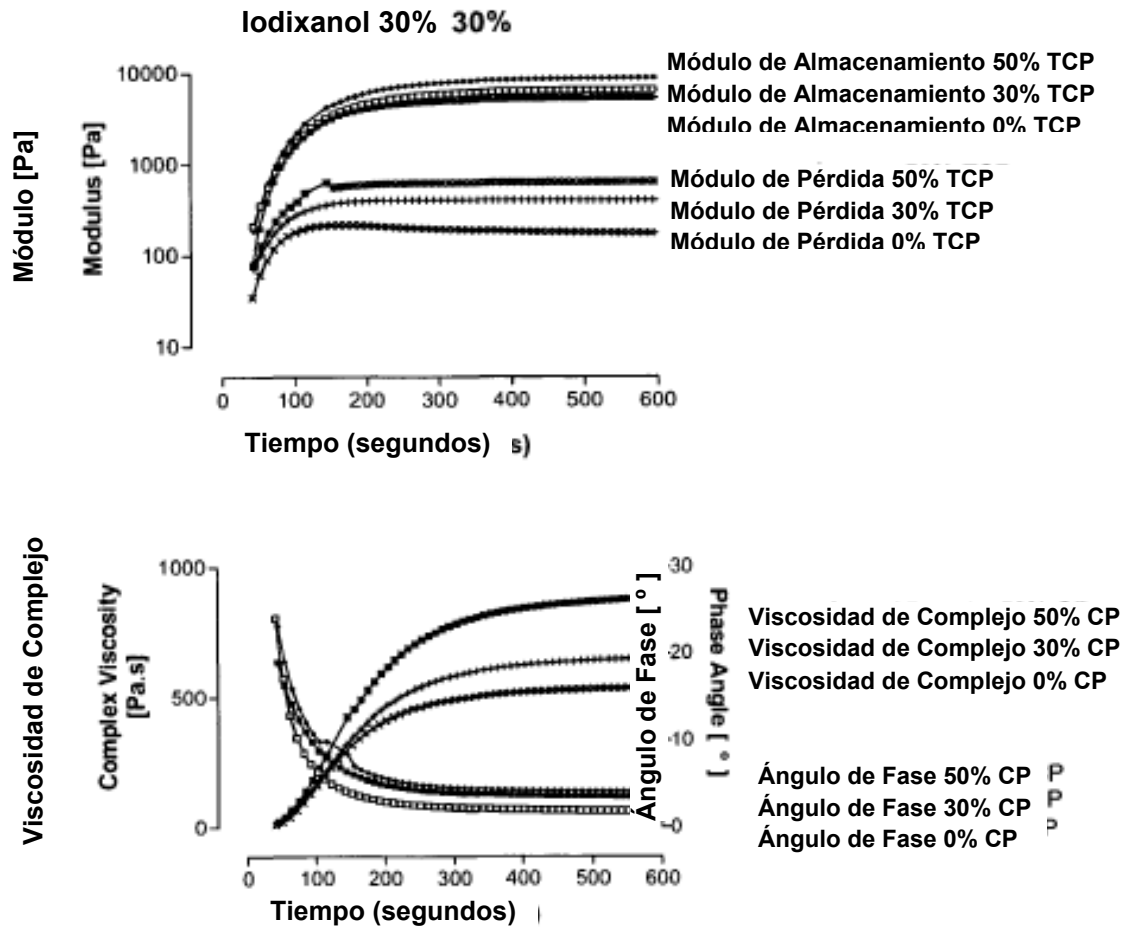


Fig 3.