

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 361**

51 Int. Cl.:
A61L 27/14 (2006.01)
A61L 27/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08780977 .8**
96 Fecha de presentación: **25.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2187981**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2010**

54 Título: **Hemoderivados con agentes de unión**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2012

73 Titular/es:
**BIOMET MANUFACTURING CORP.
56 E. BELL DRIVE
WARSAW, IN 46581-0587, US**

72 Inventor/es:
**ENYART, Hillary;
HOEPFNER, Jacy;
LEACH, Michael;
STEGER, Shon y
SUNDARAMURTHY, Sona**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 388 361 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

Hemoderivados con agentes de unión.

FUNDAMENTO DE LA INVENCIÓN.

5 La presente invención se refiere de un modo general a hemoderivados con un agente de unión, y más en particular a soluciones de hemoderivados con un agente de unión de proteína que, cuando se mezclan con un agente hemostático, forman un material no-líquido.

10 Los pegamentos biológicos se utilizan en varias aplicaciones distintas, tales como el control de pérdidas de sangre durante procedimientos quirúrgicos o para procedimientos tales como la angioplastia. Los pegamentos biológicos pueden utilizarse también para la prevención de adherencias cuando está cicatrizando una herida, para rellenar los huecos en un tejido o para aumentar la cicatrización. La adición de agentes celulares, biológicos o farmacéuticos al pegamento biológico, o el uso de un andamiaje con el pegamento biológico, pueden hacer que aumente el rendimiento de pegamentos biológicos para aplicaciones específicas.

15 Entre los pegamentos biológicos más conocidos están los pegamentos basados en fibrina. Los pegamentos basados en fibrina aprovechan las propiedades fisiológicas de la fibrina, como el hecho de que la conversión del fibrinógeno en fibrina produce un coágulo de fibrina estable. Una importante ventaja de los pegamentos basados en fibrina es que pueden ser autólogos, usando la propia sangre de un paciente como fuente del fibrinógeno en el pegamento basado en fibrina. Sin embargo, un problema en el uso de plasma o sangre, en particular cuando se concentran para dar lugar a un aumento de la concentración de fibrinógeno, es la presencia de albúmina. Algunos estudios experimentales han sugerido que los concentrados de plasma alcanzan la máxima resistencia mecánica a aproximadamente el triple de concentración. Después de llegar a este punto, el material puede hacerse cada vez más pegajoso con un incremento de la cohesión mínimo. Se cree que la albúmina presente con el fibrinógeno es en parte responsable de este comportamiento mecánico.

20 Así pues, sería deseable tener un pegamento basado en fibrina, que tenga una mayor resistencia mecánica en comparación los pegamentos de fibrina derivados de la sangre existentes.

25 El documento WO 2005061018 describe andamiajes de hidrogel que comprenden fibrinógeno pegilado.

Sería además deseable tener un pegamento a base de fibrina más cohesivo que no sea pegajoso, o para el cual pueda ser controlado el grado de pegajosidad alterando la formulación para que se adapte a la aplicación deseada.

SUMARIO DE LA INVENCION.

30 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un biomaterial no líquido que comprende una solución de hemoderivado que comprende un material derivado de sangre y un agente de unión de proteína, teniendo el agente de unión de proteína una funcionalidad de al menos dos, y un agente hemostático incluyendo una trombina elegida entre al menos una entre trombina autóloga, trombina xenogénica y trombina recombinante, en donde la trombina es de 10 U/mL a 1000 U/mL con respecto a la solución de hemoderivado, en donde al mezclar la solución de hemoderivado y el agente hemostático se forma el biomaterial no líquido; y en donde el agente de unión de proteína es polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidina), poli(etiloxazolina), polímeros de bloques polietilenglicol-co-polipropilenglicol, copolímeros de los mismos o combinaciones de los mismos. El material derivado de la sangre puede ser al menos parcialmente derivado de la sangre entera, a partir de materiales derivados de la sangre entera, o de sangre que contiene aspirados de tejido o sus derivados, tales como, pero sin limitarse a ellos, aspirado de médula ósea. El material derivado de la sangre puede ser plasma, plasma concentrado, plasma rico en plaquetas, plasma pobre en plaquetas, sangre, aspirado de médula ósea, células concentradas de aspirado de médula ósea con plasma, o combinaciones de los mismos. El biomaterial no líquido puede ser utilizado como sellante quirúrgico, soporte de sutura, controlador del flujo sanguíneo, agente de reducción de la adherencia, agente preventivo de la adherencia, soporte de tejido, relleno de tejido, andamiaje de tejidos o células, apósito para heridas o una combinación de los mismos.

45 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un biomaterial no líquido que comprende mezclar un material derivado de la sangre y un agente de unión de proteína, para producir una solución de hemoderivado, en donde el agente de unión de proteína tiene una funcionalidad de al menos dos, y mezclar la solución de hemoderivado con un agente hemostático para formar el biomaterial no líquido. El método puede comprender además filtrar al menos uno entre el material derivado de la sangre o la solución de hemoderivado antes de mezclar la solución de hemoderivado con el agente hemostático. Alternativamente o adicionalmente, el método puede comprender concentrar el material derivado de la sangre, en donde el material derivado de la sangre se concentra desde aproximadamente 1 vez hasta aproximadamente 8 veces.

55 En otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un método para producir un biomaterial no líquido a partir de un producto de plasma concentrado, que comprende introducir el producto de plasma en un dispositivo para la concentración de plasma, comprendiendo el dispositivo un agente de unión de proteína que tienen una funcionalidad de al menos dos, mezclar el producto de plasma con el agente de unión de proteína en el dispositivo para la

concentración de plasma, formar una solución de plasma, concentrar la solución de plasma, retirar la solución de plasma concentrado del dispositivo de concentración de plasma, y mezclar la solución de plasma concentrado con un agente hemostático para formar el biomaterial no líquido. El método puede comprender además mezclar el producto de plasma con el agente de unión de proteína en una primera cámara del dispositivo para la concentración de plasma, formar una solución de plasma, filtrar la solución de plasma a través de un filtro que separa la primera cámara de una segunda cámara, y concentrar la solución de plasma en la segunda cámara. Alternativamente o adicionalmente, el método puede comprender además poner sangre entera con tratamiento anti-coagulante o el aspirado de médula ósea en un dispositivo para separar el producto de plasma de la sangre entera, obtener el producto de plasma de la sangre y retirar el producto de plasma del dispositivo antes de poner el producto de plasma en el dispositivo para la concentración de plasma.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un biomaterial no líquido a partir de un producto de plasma, que comprende poner la sangre entera o el aspirado de médula ósea en una primera cámara de un dispositivo de separación de sangre, separar el producto de plasma de la sangre entera en una segunda cámara del dispositivo para la separación de sangre, en donde la segunda cámara comprende un agente de unión de proteína que tiene una funcionalidad de al menos 2, mezclar el producto de plasma y el agente de unión de proteína en la segunda cámara, formar una solución de plasma, retirar la solución de plasma del dispositivo de separación de la sangre, y mezclar la solución de plasma con un agente hemostático para formar un biomaterial no líquido.

En un aspecto más de la presente invención, se proporciona un método de aplicar un biomaterial no líquido a un paciente sometido a un procedimiento quirúrgico, que comprende extraer sangre entera o aspirado de médula ósea del paciente, ya sea antes o durante el procedimiento, aislar al menos un material derivado de la sangre a partir de la sangre entera o del aspirado de médula ósea, mezclar el material derivado de la sangre con un agente de unión de proteína con una funcionalidad de al menos dos, formar una solución de hemoderivado, mezclar la solución de hemoderivado con un agente de polimerización para formar un biomaterial no líquido, ya sea *in situ* en la zona de la intervención quirúrgica, o *ex situ*, y luego suministrarlo al sitio del procedimiento quirúrgico.

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se harán más fáciles de entender haciendo referencia a la siguiente descripción y a las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN.

La descripción detallada que sigue es uno de los mejores modos de llevar a cabo la invención que se contemplan en la actualidad. La descripción no debe tomarse en un sentido limitante, sino que se hace solamente con el propósito de ilustrar los principios generales de la invención, ya que el alcance de la invención se define mejor por las reivindicaciones adjuntas.

En términos generales, la presente invención proporciona un biomaterial no líquido que puede comprender una solución de hemoderivado y un agente hemostático, en el que el biomaterial no líquido puede ser formado mezclando la solución de hemoderivado con el agente hemostático. La solución de hemoderivado puede comprender un material derivado de la sangre y un agente de unión de proteína, en donde el material derivado de la sangre puede ser sangre, aspirado de médula ósea o un producto de plasma tal como plasma, plasma pobre en plaquetas, o plasma rico en plaquetas. El agente de unión de proteína puede tener una funcionalidad de al menos dos, donde los grupos funcionales pueden permitir el enlace covalente del agente de unión de proteína a las proteínas de la solución de hemoderivado. La unión del agente de unión de proteína a las proteínas puede hacer aumentar la resistencia mecánica, reducir o eliminar cualquier pegajosidad, y proporciona un pegamento de fibrina con propiedades de manipulación superiores. El biomaterial no líquido de la presente invención puede ser utilizado como sellante quirúrgico, soporte de sutura, controlador del flujo de sangre, agente reductor de la adherencia, agente preventivo de la adherencia, soporte de tejido, relleno de tejido, un andamiaje para tejidos o células, o como apósito para heridas.

En una realización, el biomaterial no líquido puede comprender una solución de hemoderivado y un agente hemostático, donde el biomaterial no líquido puede formarse mezclando la solución de hemoderivado con el agente hemostático. La solución de hemoderivado puede comprender un hemoderivado y un agente de unión de proteína que tiene una funcionalidad de al menos dos. En una realización ilustrativa, el material derivado de la sangre puede ser, pero sin que suponga limitación, sangre, aspirado de médula ósea, células concentradas procedentes de aspirado de médula ósea con plasma, un producto de plasma tal como plasma, plasma concentrado, plasma rico en plaquetas, plasma pobre en plaquetas, o combinaciones de los mismos. Se apreciará que el material derivado de la sangre se puede derivar de otras fuentes distintas de la sangre entera tales como, pero sin que suponga una limitación, aspirados que contienen sangre. El material derivado de la sangre puede ser derivado al menos en parte de sangre entera, a partir de materiales derivados de la sangre entera, o de los aspirados de tejido que contienen sangre o sus derivados, un ejemplo no limitante de los cuales es el aspirado de médula ósea. El material derivado de la sangre procedente de aspirados de tejido puede comprender células adicionales procedentes de aspirado de tejido. Un ejemplo no limitante pueden ser células madre procedentes de aspirado de médula ósea. El material derivado de la sangre puede ser autólogo o alogénico. Las ventajas de utilizar materiales autólogos son bien conocidas en la técnica, incluyendo la disminución del riesgo de una reacción inmunogénica adversa y/o la exposición a materiales de hemoderivados contaminados o enfermos.

El material derivado de la sangre se puede utilizar en concentraciones fisiológicas o puede ser concentrado. En una realización ilustrativa del material derivado de la sangre, se concentra a partir de 1 vez a aproximadamente 8 veces. En otra realización ilustrativa, el material derivado de la sangre se concentra desde aproximadamente 1,5 veces a aproximadamente 4 veces. El hecho de concentrar el material derivado de la sangre puede hacer que aumente la concentración de fibrinógeno, lo que a su vez puede dar como resultado un biomaterial no líquido con una mayor resistencia mecánica. Alternativamente, la solución de hemoderivado puede concentrarse en vez del material derivado de la sangre, o además. En una realización ilustrativa, el material derivado de la sangre puede ser mezclado con el agente de unión de proteína para formar la solución de hemoderivado y entonces se puede concentrar la solución de hemoderivado, por ejemplo, desde aproximadamente 1 vez a aproximadamente 8 veces, o desde aproximadamente 1,5 veces a aproximadamente 4 veces.

El material derivado de la sangre o la solución de hemoderivado puede ser concentrados por cualquier método conocido en la técnica. En una realización ilustrativa, el material derivado de la sangre o la solución de hemoderivado pueden ser concentrados utilizando un concentrador centrífugo tales como los descritos en la solicitud de patente de EE.UU. nos. de serie 11/342.982 y 11/342.761, publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. US 2006175268 y US 2006175242. En una realización ilustrativa alternativa, el material derivado de la sangre o la solución de hemoderivado pueden concentrarse en un sistema de cámara que contiene esferas, tal como el que se describe en la Patente de EE.UU. nº 6.905.612.

El material derivado de la sangre puede comprender además un anticoagulante. La presencia de un anticoagulante evitaría que el material derivado de la sangre forme un biomaterial no líquido antes de ser mezclado con el agente hemostático. También puede ser deseable añadir un anticoagulante para algunos métodos de aislamiento de un producto de plasma a partir de la sangre entera. Un dispositivo para separar la sangre entera en diversos componentes se describe en la Solicitud de Patente EE.UU. nº de serie 11/442.631 (incorporado al presente texto como referencia). También hay varios sistemas disponibles comercialmente que pueden permitir la rápida producción de plasma a partir de sangre entera. Los ejemplos no limitantes puede ser GPS[®] II o [™]Vortech. Estos sistemas permiten la rápida producción de plasma y posteriormente el biomaterial no líquido de la presente invención durante una cirugía u otros procedimientos médicos.

También puede ser deseable añadir Ca^{2+} u otro material que contrarreste cualquier anticoagulante que pueda estar presente en la solución de hemoderivado. El Ca^{2+} puede ser añadido a la solución de hemoderivado o al agente hemostático. En una realización, la fuente de Ca^{2+} es una sal de calcio. Tales materiales son bien conocidos en la técnica. En una realización ilustrativa, el agente hemostático está en una solución de CaCl_2 .

El material derivado de la sangre se mezcla con un agente de unión de proteína, en donde el agente de unión de proteína tiene una funcionalidad de al menos dos. El agente de unión de proteína puede estar en forma de un líquido o un sólido cuando se mezcla con el material derivado de la sangre. En una realización ilustrativa, el agente de unión de proteína tiene una funcionalidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 4. En otra realización ilustrativa, el agente de unión de proteína tiene una funcionalidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 8. La funcionalidad es una expresión del número de grupos funcionales que se encuentran en el agente de unión de proteína, disponibles para interactuar con las proteínas del material derivado de la sangre. Aunque no necesariamente, puede ser deseable tener grupos funcionales que interactúan preferentemente con otras proteínas distintas del fibrinógeno. Alternativamente, si el agente de unión de proteína se une al fibrinógeno, puede unirse de forma tal que no inhiba la conversión del fibrinógeno en fibrina.

Los grupos funcionales pueden elegirse para que reaccionen selectivamente con tioles o aminas, o pueden ser no específicos. Los grupos funcionales que reaccionan con tioles puede ser, pero sin limitarse a ellos, vinil sulfona, N-etil maleimida, disulfuro de yodoacetamida y disulfuro de ortopiridilo. Alternativamente, los grupos funcionales que reaccionan específicamente con aminas pueden ser, pero sin limitarse a ellos, aldehídos. Los grupos funcionales que son no selectivos puede ser, pero sin limitarse a ellos, ésteres activos, epóxidos, carbonilimidazol, carbonatos de nitrofenilo, tresilato, mesilato, tosilato e isocianato. En una realización ilustrativa, los grupos funcionales de los agentes de unión de proteína pueden ser capaces de unirse a los grupos amino libres de las proteínas de los materiales derivados de sangre. A título de ejemplo no limitante, la albúmina de suero tiene un importante número de restos de lisina. Del mismo modo, otras proteínas de la sangre, como las inmunoglobulinas, pueden tener restos de lisina disponibles para la unión. Por consiguiente, puede ser deseable tener un agente de unión de proteína con grupos funcionales que puedan unirse a los restos de lisina disponibles de la albúmina de suero de otras proteínas de la sangre comunes. En un ejemplo de realización, el grupo funcional puede ser un éster de N-hidroxisuccinimida.

El agente de unión de proteína es un polímero hidrófilo biocompatible elegido entre el grupo consistente en poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidina, poli(etiloxazolina), polímeros de bloques poli(etilenglicol)-co-poli(propilenglicol), o combinaciones de los mismos. En un ejemplo de realización, el polímero hidrófilo puede ser poli(etilenglicol) o poli(óxido de etileno). Adicionalmente, el polímero puede ser lineal o puede ser de brazos múltiples (multi-ramificados). En una realización ilustrativa, un polímero de brazos múltiples puede comprender al menos tres brazos. En otra realización ilustrativa, un polímero de brazos múltiples puede tener de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 brazos. En otra realización ilustrativa más, el agente de unión de proteína puede comprender un glutarato de poli(etilenglicol) succinimidilo de 4-brazos o un glutarato de poli(óxido de etileno) succinimidilo de 4-brazos.

El agente de unión de proteína puede tener un peso molecular de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 30.000. En una realización ilustrativa, el agente de unión de proteína puede tener un peso molecular de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 25.000.

5 La concentración del agente de unión de proteína con relación a la solución de hemoderivado puede depender de la naturaleza del agente de unión de proteína, incluyendo la funcionalidad y la reactividad de los grupos funcionales, y/o de la concentración de la solución de material derivado de la sangre y/o de hemoderivado. En una realización ilustrativa, la concentración de agente de unión de proteína puede ser de aproximadamente 0,25 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml con respecto a la solución de hemoderivado. En otra realización ilustrativa, la concentración de la solución de proteína de unión puede ser de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml. Está dentro de la capacidad de un profesional experto en la técnica la determinación de la cantidad óptima de agente de unión de proteína sin una excesiva experimentación.

15 La solución de hemoderivado se mezcla con un agente hemostático para producir el biomaterial no líquido de la presente invención. Un material no líquido puede ser cualquier material que no sea un verdadero fluido tal como se determina a simple vista. Materiales no líquidos pueden ser, pero sin limitarse a ellos, sólidos, geles, hidrogeles o semi-sólidos. El agente hemostático puede catalizar la formación del biomaterial no líquido o puede ser una parte integral del biomaterial. Los agentes hemostáticos de acuerdo con la presente invención pueden catalizar la formación del biomaterial no líquido. Los agentes hemostáticos pueden activar la cascada de la coagulación en los materiales derivados de la sangre de la solución de hemoderivado. Adicionalmente, los agentes hemostáticos pueden activar las plaquetas. En un ejemplo ilustrativo, el agente hemostático puede catalizar la conversión del fibrinógeno en fibrina. Los agentes hemostáticos son la trombina. La trombina se elige entre al menos trombina autóloga, trombina xenogénica, trombina humana recombinante o una combinación de las mismas. La trombina autóloga se puede obtener utilizando un dispositivo de procesamiento de la trombina, tal como, pero sin limitarse al mismo, el dispositivo TMTPD. Tales dispositivos se describen en las patentes de EE.UU. nos. 6.274.090, 6.472.162 y 7.056.722.

25 La cantidad o concentración de agente hemostático variará basándose en el reactivo, la solución de hemoderivado y el periodo de tiempo deseado para formar el material no líquido. Por ejemplo, en aplicaciones quirúrgicas un cirujano vascular puede desear la formación rápida del biomaterial no líquido con el fin de detener una hemorragia. En un ejemplo de realización, el biomaterial no líquido de la presente invención se forma en no más de un minuto. Alternativamente, un cirujano plástico, por ejemplo, puede desear una formación más lenta del material no líquido para dar tiempo a la reposición de un colgajo o un injerto. El profesional experto puede ser capaz, sin experimentación excesiva, de determinar la cantidad de agente hemostático necesaria para la aplicación deseada. En un ejemplo de realización, el agente hemostático puede ser trombina y puede ser de aproximadamente 10 U/ml a aproximadamente 1000 U/ml con relación a la solución de hemoderivado. Alternativamente, la trombina puede ser de aproximadamente 50 U/ml a aproximadamente 200 U/ml con respecto a la solución de hemoderivado.

35 En una realización, el biomaterial no líquido puede comprender agentes farmacéuticos o biológicos. Los ejemplos no limitantes de agentes farmacéuticos pueden ser, pero sin limitarse a ellos, antibióticos tales como, pero sin limitarse a ellos, gentamicina, tobramicina, minociclina, rifampicina, vancomicina, bacitracina, una combinación de minociclina y rifampicina, o combinaciones de los mismos. Otros ejemplos no limitantes de agentes farmacéuticos pueden ser, pero sin limitarse a ellos, productos antibacterianos tales como, pero sin limitarse a ellos, plata, mientras que las quinolonas, oxazolidinonas, sulfamidas o combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de agentes biológicos pueden ser, pero sin limitarse a ellos, factores de crecimiento tales como, pero sin limitarse a ellos, FGFs, VEGF, PDGF, GDFs, CDGFs o combinaciones de los mismos, o las proteínas morfogénicas del hueso, tales como, pero sin limitarse a ellas, BMP 2, BMP 4, BMP 5, BMP-6, BMP 7, BMP 12, BMP 14, BMP 15, heterodímeros de las mismas o combinaciones de las mismas. Alternativamente, el biomaterial no líquido puede comprender células. En un ejemplo de realización, las células pueden ser células regenerativas de tejidos tales como, pero sin limitarse a ellas, condrocitos, células osteogénicas, células endoteliales, células progenitoras endoteliales, células epiteliales, cardiomiocitos, dermatocitos, células del músculo liso y combinaciones de las mismas. Alternativamente, las células pueden comprender, pero sin limitarse a ellas, células madre, osteoblastos, fibroblastos, eritrocitos, leucocitos, adipocitos o combinaciones de las mismas.

50 En otra realización, los agentes farmacéuticos, agentes biológicos o células puede añadirse a cualquiera de los componentes que forman el biomaterial no líquido. Por ejemplo, los agentes farmacéuticos, agentes biológicos o células pueden ser añadidos al material derivada de la sangre, la solución de hemoderivados, el agente de unión de proteína o el agente hemostático. Alternativamente, las células pueden ser procedentes del tejido aspirado y estar presentes en el material derivado de la sangre. En una realización ilustrativa, las células, tales como células madre derivadas de la médula ósea, pueden ser derivadas del aspirado de tejido que contiene sangre, mientras que un material derivado de la sangre, tal como plasma, también se puede derivar del mismo aspirado de tejido que contiene sangre. Alternativamente, los agentes farmacéuticos, agentes biológicos y las células pueden ser exógenos al biomaterial no líquido y sus componentes. En una realización ilustrativa alternativa, se pueden derivar de aspirado de médula ósea células tales como células madre derivadas de la médula ósea, mientras que el material derivado de la sangre, tales como, pero sin limitarse al mismo, el plasma, se pueden derivar de sangre entera.

60 En una realización, el biomaterial no líquido puede ser integrado con al menos una parte de un andamiaje poroso. El andamiaje poroso puede comprender una pluralidad de poros. Adicionalmente, el andamiaje poroso puede com-

prender calcio, un polímero biocompatible reabsorbible o semi-reabsorbible, colágeno, hueso procesado, metal biocompatible, o una combinación de los mismos. El material no líquido puede ser formado dentro de al menos una parte de los poros del andamiaje poroso. En un ejemplo de realización, el andamiaje poroso puede ser un tejido o andamiaje de células a través del cual puede producirse el crecimiento celular a lo largo del tiempo, y en el que el andamiaje puede ser integrado con un tejido corporal, o reemplazado por el mismo. En otra realización ejemplar, el andamio poroso puede ser un soporte de tejido en el que puede comprender una propiedad mecánica característica diseñada para imitar, aumentar o reemplazar la totalidad o una parte de un tejido corporal. En otro ejemplo de realización más, el andamiaje poroso puede estar presente en una superficie de un dispositivo implantable. En todos los ejemplos de realización se contempla que el biomaterial no líquido de la presente invención pueda ser utilizado en combinación con el andamiaje poroso, bien sea como agente terapéutico, como agente fijador, o como ambos.

También se proporcionan métodos para preparar el biomaterial no líquido de la presente invención. En una realización, se mezclan un material derivado de la sangre y un agente de unión de proteína que tiene una funcionalidad de al menos dos, para formar una solución de hemoderivado. El agente de unión de proteína puede ser añadido al material derivado de la sangre como un sólido, una suspensión o una solución. El material derivado de la sangre y el agente de unión de proteína se pueden mezclar por cualquier medio conocido en la técnica. En una realización ilustrativa, el material derivado de la sangre puede ser extraído a una jeringilla que comprende el agente de unión de proteína. El material derivado de la sangre y el agente de unión de proteína se pueden mezclar después por transferencia entre dos jeringuillas, formando la solución de hemoderivado. Alternativamente, el material derivado de la sangre y el agente de unión de proteína pueden mezclarse en un recipiente por un sistema de agitación mecánica, agitación y/o ultrasonidos.

En otra realización, el material derivado de la sangre y/o la solución de hemoderivado se pueden usar en concentraciones fisiológicas, o se pueden concentrar. En una realización ilustrativa el material derivado de la sangre se concentra desde 1 vez hasta aproximadamente 8 veces. En otra realización ilustrativa, el material derivado de la sangre se concentra desde aproximadamente 1,5 veces a aproximadamente 4 veces.

El material derivado de la sangre o la solución de hemoderivado pueden ser concentrados por cualquier método conocido en la técnica. En una realización ilustrativa, el material derivado de la sangre o la solución de hemoderivado pueden concentrarse en un dispositivo de concentración tal como un concentrador centrífugo. Ejemplos de concentradores centrífugos se describen en la Solicitud de Patente de EE.UU. Nos. de Serie 11/342.982 y 11/342.761. En una realización ilustrativa alternativa, el material derivado de la sangre o la solución de hemoderivado pueden concentrarse en un sistema de cámara que contiene esferas, tal como el descrito en la Patente de EE.UU. nº 6.905.612.

En otra realización, el material derivado de la sangre puede ser un producto de plasma tal como, pero sin limitarse a ellos, plasma, plasma pobre en plaquetas o plasma rico en plaquetas. El producto de plasma puede ser concentrado y los métodos de la presente invención pueden comprender además introducir el producto de plasma en un dispositivo de concentración de plasma tal como los listados anteriormente. En un ejemplo de realización, el producto de plasma se introduce en un dispositivo de concentración de plasma tal como, pero sin limitarse al mismo, el Plasmax™. En otro ejemplo de realización, el dispositivo comprende el agente de unión de proteína dentro de una primera cámara donde se introduce el producto de plasma. El producto de plasma y el agente de unión de proteína se pueden mezclar a continuación para formar una solución de plasma. La solución de plasma se puede concentrar a continuación en el dispositivo. En una realización ilustrativa, el dispositivo puede comprender una diversidad de esferas capaces de concentrar el producto de plasma. Un ejemplo no limitante de tales esferas pueden ser esferas de gel de concentración deshidratadas para eliminar el agua de la solución de plasma, concentrando de esta forma la solución de plasma. La solución de plasma puede concentrarse de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 8 veces, o de aproximadamente 1,5 veces a aproximadamente 4 veces. Después de la concentración, la solución de plasma puede ser sacada del dispositivo y ser mezclada con un agente hemostático para formar el biomaterial no líquido.

En todas las realizaciones descritas para la presente invención, la retirada de la solución de hemoderivado o solución de plasma de un dispositivo puede comprender sacar la solución de hemoderivado o solución de plasma ya sea a un dispositivo discreto distinto o bien a un dispositivo de suministro antes de ser mezclada con el agente de polimerización. En un ejemplo de realización, la solución de hemoderivado o solución de plasma pueden ser retiradas de un dispositivo a un dispositivo de suministro tal como una punta de mezcla en donde se conecta la punta de mezcla a una jeringuilla u otro que comprende el agente hemostático.

En otra realización, la solución de material derivado de la sangre y/o de hemoderivado pueden ser filtradas antes de mezclar la solución de hemoderivado con el agente hemostático. El filtro puede ser tal que se eliminen una o más de la materia en partículas, esferas de concentración, o proteínas. En una realización ilustrativa, el filtro puede ser de 0,1 μm a aproximadamente 100 μm o desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 50 μm . En otra realización ilustrativa, si se desea una solución concentrada de hemoderivado, después de introducir el material derivado de la sangre en el dispositivo de concentración, el material derivado de la sangre puede ser mezclado con el agente de unión de proteína en una primera cámara del dispositivo para la concentración de plasma, formando la solución de hemoderivado. La solución de hemoderivado puede ser después filtrada en una segunda cámara a través de un filtro que separa la primera cámara de una segunda cámara, donde la solución de hemoderivado puede ser concentrada.

Se apreciará que la mezcla con el agente de unión de proteína, la filtración, y la concentración pueden hacerse todo ello en un solo dispositivo. La solución de plasma concentrada puede ser retirada del dispositivo para concentración de plasma, y ser mezcla con un agente hemostático para formar el biomaterial no líquido de la presente invención.

5 En una realización alternativa, el dispositivo puede comprender concentrando el agente de unión de proteína en una segunda cámara, separada de la primera cámara en la que puede ser introducido el material derivado de la sangre. El material derivado de la sangre puede luego filtrarse en la segunda cámara a través de un filtro que separa la primera cámara de la segunda cámara. El material derivado de la sangre filtrado puede ser mezclado con el agente de unión de proteína en la segunda cámara para proporcionar la solución de hemoderivado. La solución de hemoderivado puede ser concentrada y retirada del dispositivo de concentración, y se mezcla con un agente hemostático para formar el biomaterial no líquido de la presente invención. Alternativamente, la solución de hemoderivado puede ser filtrada a través de un segundo filtro en una tercera cámara, bien sea antes o bien después de ser concentrada.

10 En otra realización alternativa, el material derivado de la sangre puede ser introducido en una primera cámara del dispositivo de concentración y a continuación puede ser concentrado. Después de la concentración, el material derivado de sangre concentrado puede ser filtrado en una segunda cámara del dispositivo de concentración, donde la segunda cámara puede comprender el agente de unión de proteína. El material derivado de sangre concentrado filtrado puede ser mezclado con el agente de unión de proteína en la segunda cámara para proporcionar la solución de hemoderivado. La solución de hemoderivado puede ser concentrada y/o filtrada antes de que pueda ser retirada del dispositivo de concentración, y ser mezclada con el agente hemostático.

15 Los métodos de la presente invención pueden comprender además la obtención de productos de plasma a partir de la sangre entera o aspirado de médula ósea. En otra realización, la sangre entera con tratamiento anti-coagulante o el aspirado de médula ósea se pueden introducir en un dispositivo tal como, pero sin limitarse al mismo, el dispositivo descrito en la solicitud de patente de EE.UU. nº de serie 11/442.631 que puede ser capaz de separar los productos de plasma a partir de la sangre entera. Un ejemplo comercial de tal dispositivo puede ser el GPS ® II. El producto de plasma se puede obtener de la sangre o del aspirado de médula ósea, puede ser retirado del dispositivo y ser introducido en un dispositivo para concentrar productos de plasma. Alternativamente, el producto de plasma puede ser utilizado para hacer el biomaterial no líquido de la presente invención sin concentrar.

20 El biomaterial no líquido de la presente invención puede ser aplicado a un paciente durante un procedimiento quirúrgico. En tal caso, se contempla que el biomaterial no líquido pueda hacerse en la sala de operaciones durante el procedimiento quirúrgico. Alternativamente, la sangre o el aspirado de médula ósea autólogos o alogénicos pueden ser recogidos antes del procedimiento quirúrgico y la solución de hemoderivado o la solución de plasma se pueden preparar con anterioridad a la cirugía. En una realización, la sangre o el aspirado de médula ósea pueden ser extraídos del paciente, ya sea antes o durante el procedimiento quirúrgico, y puede ser aislado un material derivado de la sangre. El material derivado de la sangre puede ser aislado en un marco de tiempo que comienza con la extracción de sangre y que termina con la aplicación quirúrgica y la formación del biomaterial no líquido. En un ejemplo no limitante, el material derivado de la sangre se puede aislar en un marco de tiempo que dura no más de aproximadamente una hora. En otro ejemplo no limitante, el material derivado de la sangre se puede aislar en un marco de tiempo que dura no más de aproximadamente treinta minutos. El material derivado de la sangre puede ser mezclado entonces con el agente de unión de proteína como se describe en el presente texto, para formar una solución de hemoderivado o una solución de plasma. Cualquiera de las soluciones se mezcla entonces con un agente hemostático para formar el biomaterial no líquido en el sitio de la intervención quirúrgica. El biomaterial no líquido, puede ser formado y suministrado al sitio usando un mezclador estático, una punta o una boquilla. El hemoderivado o la solución de plasma pueden ser pulverizados o aplicados a la zona quirúrgica por otro método, casi al mismo tiempo que la mezcla con el agente hemostático a formar *in situ*. En un ejemplo de realización, el material no líquido se forma no más allá de un minuto después de mezclar la solución de hemoderivado y agente hemostático. Alternativamente, el biomaterial no líquido puede ser formado *ex situ* y después ser aplicado a la zona quirúrgica. El biomaterial no líquido puede ser utilizado como sellante quirúrgico, apoyo de sutura, controlador del flujo de sangre, agente reductor de la adherencia, agente preventivo de la adherencia, soporte de tejido, relleno de tejido, andamiaje de tejidos o células, apósito para heridas, o una combinación de los mismos.

30 En una realización alternativa, el biomaterial no líquido se puede aplicar con un andamiaje poroso. En un ejemplo de realización, el andamiaje poroso puede ser implantado en el sitio quirúrgico y el biomaterial no líquido puede ser suministrado posteriormente al sitio donde puede ser integrado en al menos una porción del andamiaje poroso. En un ejemplo de realización alternativa, el andamiaje poroso y el biomaterial no líquido pueden ser suministrados al sitio quirúrgico al mismo tiempo, donde el biomaterial no líquido puede ser integrado con al menos una porción del andamiaje poroso.

35 En una realización ilustrativa, el biomaterial no líquido puede ser utilizado como agente hemostático. Si el uso deseado para el producto es la hemostasia, el cirujano puede optar por aplicar el producto con una punta de pulverización, una punta de aerosol o una punta de goteo. Puede elegirse normalmente una punta de pulverización para áreas filtrantes de la hemorragia grandes, mientras que por lo general una punta de goteo puede ser elegida para los puntos pequeños de sangrado más específicos. Después del procesamiento de la sangre, la solución de hemoderivado o solución de plasma pueden ser transferidas a un dispositivo de suministro. Antes de aplicar el producto al

sitio de la hemorragia, el sitio se puede secar lo más posible. El cirujano puede entonces aplicar el producto con la punta adecuada.

5 En otra realización ilustrativa, el biomaterial no líquido de la presente invención puede ser utilizado para sellar las anastomosis. Además de promover la curación, el biomaterial no líquido puede actuar como soporte para mantener el fluido dentro del canal y evitar la fuga fuera del mismo. Para la anastomosis vascular, el suministro de sangre al sitio de la anastomosis puede ser pinzado, y los dos extremos de una anastomosis pueden ser asegurados mediante una sutura. Para anastomosis intestinal, el intestino puede ser asegurado/pinzado para evitar escapes. La nueva sección del intestino posicionada nuevamente o la porción del intestino resecada, pueden conectarse y suturarse. Después de asegurar la anastomosis, el sitio se puede secar lo máximo posible. Una vez formada la solución de hemoderivado o la solución de plasma, puede ser transferida a un dispositivo de suministro junto con el agente hemostático. Puede usarse una punta de goteo para aplicar el hemoderivado alrededor de la anastomosis. Se puede dejar el producto un tiempo para conseguir una resistencia suficiente antes de soltar las pinzas.

15 En otra realización ilustrativa adicional, el biomaterial no líquido de la presente invención puede ser utilizado para la reducción de adherencias. El biomaterial no líquido puede actuar como una barrera entre dos capas de tejido para evitar que cicatricen o curen juntas. Las adherencias puede ser un riesgo en casi todas las cirugías, pero el biomaterial no líquido de la presente invención puede ser usado más comúnmente en cirugía de la columna vertebral, cirugías generales y OBGYN para reducir adherencias. Para estos tipos de cirugías, puede ser deseable cubrir una zona grande con el biomaterial no líquido. Esto puede lograrse usando una punta de pulverización o boquilla, que suministra eficazmente pequeñas gotas sobre un área grande. En particular con la columna vertebral, puede ser de desear la limitación del espesor del material aplicado, y se facilita mediante una punta de pulverización.

20 En otra realización ilustrativa más, el biomaterial no líquido de la presente invención puede ser utilizado como sellante quirúrgico. La función del sellante puede ser mantener una barrera y taponar orificios en un tejido. La función del sellante quirúrgico puede solaparse con las aplicaciones de hemostasia, anastomosis, o de prevención de las adherencias. Entre las aplicaciones de sellado más importantes puede estar la reparación de la duramadre (ya sea la duramadre craneal o la duramadre espinal). Después de la cirugía craneal o espinal, o en ciertas condiciones infrecuentes, puede ser normal tener un desgarró o una abertura en la duramadre. Para reparar la duramadre puede utilizarse un sellante para cubrir el sitio de aplicación con el fin de evitar que el líquido cefalorraquídeo (CSF: Cerebro Spinal Fluid) escape a través de las aberturas de la duramadre y para ayudar a la curación. En esta aplicación, también puede usarse el sellante dural para ayudar a las suturas, como complemento a los parches duros, o para sellar orificios alrededor de la sutura a través, bien sea de la duramadre, o bien de los parches duros. Se puede utilizar una punta de pulverización para obtener una cobertura bien dispersa, aunque puede utilizarse un planteamiento más específico (como una punta de goteo) si se señala como objetivo un desgarró específico o si es limitada la exposición quirúrgica al sitio.

Desde luego, se ha de entender que lo que antecede se refiere a ejemplos de realizaciones de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un biomaterial no líquido que comprende:
 - una solución de hemoderivado que comprende material derivado de la sangre y un agente de unión de proteína, teniendo el agente de unión de proteína una funcionalidad de al menos dos;
 - 5 un agente hemostático que incluye una trombina elegida entre al menos una trombina autóloga, una trombina xenogénica, y una trombina recombinante, en donde la trombina es de 10 U/ml a 1000 U/ml con respecto a la solución de hemoderivado; en donde al tener lugar el mezclado de la solución de hemoderivado y el agente hemostático se forma el biomaterial no líquido; y
 - 10 en donde el agente de unión de proteína es polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidina), poli(etiloxazolina), polímeros de bloques polietilenglicol-co-polipropilenglicol, copolímeros de los mismos o combinaciones de los mismos
2. El biomaterial no líquido según la reivindicación 1ª, en el que el material derivado de la sangre es plasma, plasma rico en plaquetas, o plasma pobre en plaquetas.
3. El biomaterial no líquido según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1ª y 2ª, en el que el material derivado de la sangre se concentra desde aproximadamente 1 vez a aproximadamente 8 veces.
- 15 4. El biomaterial no líquido de una cualquiera o más de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que el agente de unión de proteína es poli(etilenglicol) o poli(óxido de etileno), en donde el poli(etilenglicol) o el poli(óxido de etileno) tienen un peso molecular de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 30.000.
5. El biomaterial no líquido según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1ª a 4ª, en el que el agente de unión de proteína tiene una funcionalidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 8.
- 20 6. El biomaterial no líquido según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1ª a 5ª, en el que el agente de unión de proteína comprende al menos un grupo funcional, comprendiendo el grupo funcional un éster o un aldehído.
7. El biomaterial no líquido según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en el que el agente de unión de proteína comprende al menos un grupo funcional, comprendiendo el grupo funcional un éster activo de N-hidroxisuccinimida.
- 25 8. El biomaterial no líquido según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1ª a 7ª, en el que el agente de unión de proteína tiene una concentración de aproximadamente 0,25 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml con respecto a la solución de hemoderivado.
9. El biomaterial no líquido según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1ª a 8ª, en el que el agente hemostático convierte el fibrinógeno en el material derivado de la sangre en fibrina.
- 30 10. El biomaterial no líquido según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1ª a 9ª, en el que el biomaterial no líquido es un sellante quirúrgico, un soporte de sutura, un controlador del flujo de sangre, un agente reductor de la adherencia, un agente de prevención de las adherencias, un soporte de tejido, un relleno de tejido, un andamiaje de tejidos o células, un apósito para heridas o una combinación de los mismos.
- 35 11. El biomaterial no líquido según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1ª a 10ª, en el que el biomaterial no líquido comprende células regeneradoras del tejido.
12. El biomaterial no líquido según la reivindicación 11ª, en el que las células regeneradoras de los tejidos comprenden condrocitos, células osteógenas, células endoteliales, células progenitoras endoteliales, células epiteliales, cardiomiocitos, dermatocitos, células de la musculatura lisa o combinaciones de las mismas.
- 40 13. El biomaterial no líquido según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1ª a 12ª, en el que el biomaterial no líquido comprende además un agente farmacológico o biológico.
14. El biomaterial no líquido según las reivindicaciones 1ª a 13ª, en el que el biomaterial no líquido se produce:
 - mezclando un material derivado de la sangre y un agente de unión de proteína para producir una solución de hemoderivado, en donde el agente de unión de proteína tiene una funcionalidad de al menos dos; y
 - 45 mezclando la solución de hemoderivado con un agente hemostático para formar el biomaterial no líquido.
15. El biomaterial no líquido según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1ª a 14ª, en el que el biomaterial no líquido se forma no más de un minuto después de mezclar la solución de hemoderivado y el agente hemostático.