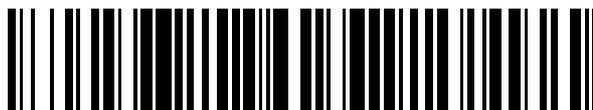


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 578**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 33/38 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04759928 .7**

96 Fecha de presentación: **16.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1617850**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.01.2006**

54 Título: **Vehículo de administración para iones plata para su utilización en el tratamiento de la menorragia**

30 Prioridad:

16.04.2003 US 463255 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

12.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

12.12.2012

73 Titular/es:

**ABLATION PRODUCTS LLC (100.0%)
400 GLOUCESTER STREET
ENGLEWOOD, NJ 07631, US**

72 Inventor/es:

NEUWIRTH, ROBERT, S.

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 392 578 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

Vehículo de administración para iones plata para su utilización en el tratamiento de la menorragia.

Referencia cruzada a una solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica los derechos de la solicitud de patente provisional US nº 60/463.255, presentada el 16 de abril de 2003.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere de manera general a vehículos para administrar agentes necrosantes de tejidos. Más específicamente, la invención se refiere a perlas inertes que presentan un compuesto liberador de ión plata, tal como nitrato de plata, depositado sobre el mismo, y adecuado para administrar una cantidad cauterizante de tejido de iones plata en el endometrio de un útero de mamífero para el tratamiento de la menorragia.

Antecedentes de la invención

15 Los aparatos y métodos para el necrosado del endometrio de un útero de mamífero, útiles en el tratamiento de procedimientos de esterilización con sangrado excesivo (menorragia) y tratamiento del cáncer, son conocidos en la técnica. Se han utilizado tratamientos térmicos y criogénicos en dichas técnicas de necrosado y típicamente implican la aplicación directa o indirecta de calor o frío en el tejido que debe tratarse.

20 Además de los tratamientos térmicos y criogénicos, también se conocen métodos que implican la aplicación de compuestos químicos cáusticos dentro del cuerpo humano para tratar la menorragia, conseguir la esterilización y tratar cánceres. La utilización de compuestos químicos cáusticos como agentes localmente destructivos se ha intentado aunque su uso ha sido limitado por cuestiones de seguridad y control de la administración de diversos agentes, así como otros problemas debidos a los métodos de aplicación, por ejemplo la colocación a ciegas de un compuesto químico sólido particular. Por ejemplo, tal como describen Babcock W., *Chemical Hysterectomy*, Jnl. Obstet. & Gyn. 7:693, 1924, la aplicación de tiras de gasa empapadas en una solución saturada de cloruro de cinc en las paredes uterinas se informa de que se ha utilizado para inducir amenorrea, provocar esterilidad y tratar tumores. Sin embargo, este procedimiento presenta varias desventajas. La aplicación de las tiras de gasa es un procedimiento a ciegas. La gasa empapada en cloruro de cinc se empaqueta en el útero hasta que el médico nota que la cavidad se encuentra llena. Las tiras se dejan colocadas durante un periodo de tiempo predeterminado y después se sacan. La introducción y extracción respecto de la cavidad uterina de las tiras de gasa cáustica comportan necesariamente un riesgo sustancial de infección y de contacto con las paredes vaginales, en donde el compuesto cáustico puede dañar el tejido vaginal y otros tejidos que no son la diana del tratamiento. Por consiguiente, la utilización con éxito de esta metodología requiere habilidad y experiencia sustanciales, lo que limita la disponibilidad del procedimiento a las mujeres con acceso a personal médico altamente capacitado.

35 La utilización de agentes cáusticos tales como el nitrato de plata, el cloruro de cinc y el sulfato de cobre se ha estudiado para la utilización en la esterilización química mediante cauterización química de los conductos de Falopio. Sin embargo, tal como se expone en Richart R., *Female Transcervical Sterilization*, capítulo 3, Harper & Row, 1983, aunque se consiga una necrosis tubal masiva con la aplicación de nitrato de plata, permanece abierta una proporción significativa de los conductos de Falopio. Al utilizar composiciones para la liberación sostenida de los agentes cáusticos, se descubrió que el control de la liberación de los agentes cáusticos era insuficiente para evitar efectos secundarios inaceptables. Además, la utilización de agentes cáusticos fuertes, tales como ácidos y álcalis, requeriría la utilización concomitante de agentes neutralizadores igualmente fuertes, cuya utilización también está cargada de riesgos. La utilización de dichos agentes también obliga al médico a titular la neutralización del agente cáustico dentro del útero y conductos de Falopio del paciente.

45 Neuwirth describe un método particularmente efectivo para tratar la menorragia, que implica la administración de una pasta que contiene nitrato de plata en la cavidad uterina y distribuir la pasta en la misma. Ver, por ejemplo, las patentes US nº 6.197.351, nº 6.187.346, nº 6.165.492 y nº 5.891.457, las exposiciones relevantes de las cuales se incorporan como referencia en la presente memoria. El nitrato de plata provoca la necrosis del endometrio, lo que a su vez detiene el sangrado uterino excesivo asociado a la menorragia. Tras el tratamiento, el nitrato de plata cáustico se neutraliza eficazmente mediante la administración de una solución de cloruro sódico, habitualmente solución salina fisiológica, en la cavidad uterina. El cloruro sódico reacciona con el nitrato de plata, formando cloruro de plata insoluble (no cáustico). A continuación, se lava el cloruro de plata del útero conjuntamente con cualquier tejido necrosado suelto presente en el útero.

55 La administración del nitrato de plata en forma de pasta tal como describe Neuwirth requiere cierto cuidado para garantizar que la pasta no entre en contacto prolongado con tejidos que no se requiere cauterizar, tales como los conductos de Falopio. Por lo tanto, existe una necesidad de vehículos mejorados para una administración más precisa del nitrato de plata en la cavidad uterina para implementar la cauterización química del endometrio. La presente invención proporciona dichos vehículos de administración mejorados.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a un vehículo de administración para un compuesto liberador de iones plata, para la utilización en el tratamiento de la menorragia y que comprende una pluralidad de perlas fisiológicamente inertes portadoras de una cantidad necrosante de tejido de un compuesto liberador de iones plata soluble en agua. Las formas de realización preferidas del vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia de la invención se indican en las reivindicaciones dependientes 2 a 23. Las perlas pueden estar realizadas en cualquier material fisiológicamente inerte, tal como un polímero, una cerámica o acero inoxidable. La composición liberadora de iones plata puede ser una sal inorgánica de plata soluble en agua, una sal orgánica de plata soluble en agua y un agente oxidante soluble en agua similar. Una sal inorgánica de plata soluble en agua preferente es el nitrato de plata, que puede administrarse en forma de nitrato de plata sustancialmente puro, o como nitrato de plata en combinación con un ligante o diluyente fisiológicamente tolerable. Una sal orgánica de plata soluble en agua preferente es el acetato de plata, y similares, solo o en combinación con un ligante o diluyente fisiológicamente aceptable. Entre los ligantes adecuados se incluyen los ligantes poliméricos sintéticos fisiológicamente tolerables, los ligantes polisacáridos y similares. Entre los diluyentes pueden incluirse otras sales solubles en agua, tales como el nitrato de potasio y similares.

Las perlas son preferentemente de forma sustancialmente esférica y presentan un diámetro medio comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 milímetros, más preferentemente de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 milímetros. Preferentemente las perlas presentan un tamaño sustancialmente uniforme.

Preferentemente cada perla es portadora de una composición que contiene por lo menos aproximadamente 20 miligramos, más preferentemente entre aproximadamente 50 miligramos y aproximadamente 150 miligramos de un compuesto liberador de iones plata, tal como nitrato de plata, acetato de plata y similar, en cada perla.

Las perlas portadoras de una composición liberadora de iones plata resultan útiles en el tratamiento de la menorragia de un útero de mamífero. Las perlas se administran en el útero mediante un catéter y se distribuyen en toda la cavidad uterina mediante masaje uterino o manipulación similar. Los iones plata se administran en el endometrio y provocan la necrosis del tejido endometrial, así como de parte del miometrio. Los iones plata que permanecen dentro de la cavidad uterina pueden a continuación neutralizarse, habitualmente con una solución de cloruro sódico administrada en el útero mediante catéter. A continuación las perlas se recuperan del útero, por ejemplo mediante succión, lavado, extracción mecánica o método similar.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una utilización de una pluralidad de perlas fisiológicamente inertes portadoras de una cantidad necrosante de tejido de una fuente sólida de iones plata, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la menorragia, en la que la composición farmacéutica debe administrarse en la cavidad uterina de un paciente que sufre menorragia, masajeadando el útero para distribuir las perlas en el mismo y las perlas deben mantenerse en contacto con el revestimiento endometrial del útero durante un tiempo suficiente para necrosar el tejido endometrial, la cavidad uterina debe lavarse con una solución salina con el fin de neutralizar cualesquiera iones plata presentes en la cavidad uterina, y las perlas deben recuperarse del útero del paciente. Se indican formas de realización preferidas de la utilización de la invención en las reivindicaciones dependientes 25 a 27.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos, la figura 1 es una vista de una sección transversal de una perla que presenta una composición que contiene nitrato de plata recubierta sobre la superficie exterior de la perla.

La figura 2 es una vista de una sección transversal de una perla porosa que presenta una composición que contiene nitrato de plata depositada dentro de los poros de la perla.

La figura 3 es una fotografía de una sección de tejido muscular vacuno que muestra las posiciones de dos perlas portadoras de nitrato de plata sobre las mismas y una región circundante de necrosis.

La figura 4 es una fotografía de la misma sección de tejido muscular vacuno tal como la mostrada en la figura 3, aunque tras la neutralización con solución salina fisiológica tras la eliminación de las perlas.

La figura 5 es una sección de tejido muscular vacuno obtenida en el plano 5-5 de la figura 4, y

la figura 6 es una sección del tejido muscular vacuno obtenida en el plano 6-6 de la figura 4.

50 Descripción detallada de las formas de realización preferidas

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "necrosis" y las variaciones gramaticales del mismo se refieren a la muerte de células en un tejido. La expresión "necrosis química" y las variaciones gramaticales de la misma se refieren a la necrosis resultante del contacto con un agente químico cáustico. Las expresiones "fisiológicamente inerte" y "fisiológicamente tolerable" tal como se utilizan en la presente memoria y en las

reivindicaciones adjuntas en las referencias a materiales o componentes químicos de los vehículos de administración de la presente invención se refieren a que el material o componente químico no produce una reacción fisiológica adversa en el paciente al encontrarse presente en la cavidad uterina del paciente. Entre las reacciones fisiológicas adversas se incluyen, por ejemplo, reacciones alérgicas y otras reacciones sistémicas, inflamación local no atribuible al nitrato de plata, y similares.

La presente invención proporciona un vehículo adecuado para la administración de una fuente de iones plata, tal como nitrato de plata y similar, en la cavidad uterina de un paciente que sufre menorragia, con el fin de necrosar químicamente el endometrio. El vehículo de administración comprende una pluralidad de perlas fisiológicamente inertes que portan una fuente sólida de iones plata. La fuente sólida de iones plata se adhiere firmemente a las perlas, aunque las perlas liberan fácilmente una composición portadora de iones plata al entrar en contacto las perlas con el endometrio uterino húmedo. La fuente sólida de iones plata puede utilizarse para recubrir la superficie externa de una perla o puede encontrarse presente por lo menos parcialmente dentro de una perla porosa.

Preferentemente las perlas son de forma sustancialmente esférica y presentan un diámetro medio comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 milímetros, más preferentemente de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 milímetros.

Las perlas pueden ser de cualquier material fisiológicamente inerte que pueda satisfacer los requisitos normativos gubernamentales, tales como los requisitos de la Food and Drug Administration de Estados Unidos para los dispositivos médicos introducidos dentro de la cavidad uterina. La perla puede estar compuesta de un polímero fisiológicamente inerte, tal como poliestireno, polietileno, polipropileno, nilón, polietilentereftalato (PET), poliuretano, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, y similares. Alternativamente, las perlas pueden realizarse en una cerámica fisiológicamente inerte o de acero inoxidable. Las perlas pueden ser perforadas, espongiiformes, porosas o no porosas. Las perlas porosas pueden ser perlas de espuma polimérica, tales como perlas de espuma de polipropileno o de espuma de polietileno, o pueden ser perlas que presenten poros o perforaciones mecanizadas, poros moldeados, y similares. Preferentemente, las perlas son perlas de nilón, poliestireno o polipropileno, presentando más preferentemente una gravedad específica inferior a 1, de manera que las perlas pueden eliminarse fácilmente de la cavidad uterina tras el tratamiento, mediante lavado con una solución salina o método similar. Las perforaciones o surcos en las perlas, en caso de encontrarse presentes, pueden incrementar la carga de compuesto liberador de iones plata, tal como nitrato de plata, transportado por las perlas. Por ejemplo, las perlas pueden incluir una o más perforaciones completas que pueden rellenarse con una composición liberadora de iones plata. Alternativamente, las perlas pueden presentar cavidades u hoyos en la superficie de las perlas para contener en los mismos fuente adicional de iones plata. Las perlas de poliuretano reticulado también resultan adecuadas.

Los vehículos de administración de iones plata de la presente invención pueden fabricarse mediante una diversidad de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las perlas pueden recubrirse con una composición fundida de nitrato de plata, tal como nitrato de plata sustancialmente puro, o una mezcla de nitrato de plata y hasta aproximadamente 25 por ciento en peso de un diluyente, tal como nitrato de potasio, preferentemente no más de aproximadamente 20 por ciento en peso de nitrato potásico, más preferentemente no más de aproximadamente 5 por ciento en peso de nitrato potásico. La composición fundida de nitrato de plata puede depositarse sobre las perlas mediante pulverización, por ejemplo mediante pulverización de una composición fundida de nitrato de plata sobre un lecho fluido de perlas. Las perlas también pueden recubrirse mediante combinación de las perlas con una composición fundida de nitrato de plata en un horno giratorio, una mezcladora de tornillo, y similar. El nitrato de plata puro se funde a una temperatura de aproximadamente 212°C. Al depositar sobre una perla una composición fundida de nitrato de plata, preferentemente la perla presenta una temperatura de ablandamiento o un punto de fusión superior al punto de fusión de la composición de nitrato de plata.

Alternativamente, una composición acuosa que contiene una fuente de iones plata, tal como una sal inorgánica de plata soluble en agua, por ejemplo nitrato de plata, sulfato de plata, perclorato de plata, permanganato de plata y similar, o una sal orgánica de plata soluble en agua, por ejemplo acetato de plata, monohidrato de lactato de plata y similar, conjuntamente con un ligante pueden depositarse sobre las perlas y secarse, proporcionando vehículos de administración de iones plata de la presente invención. La composición acuosa puede ser una pasta o un líquido que contiene un ligante espesante (por ejemplo un dextrano y similar), tales como los indicados en la patente US nº 6.197.351 de Neuwirth, las exposiciones relevantes de la cual se incorporan en la presente memoria como referencia. Entre otros ligantes adecuados se incluyen cualquier ligante fisiológicamente tolerable, tal como ligantes y espesantes poliméricos sintéticos (por ejemplo polímeros poloxámeros, polímeros carbómeros, polivinilpirrolidona, y similares), gelatina, gelatina endurecida, polisacáridos (por ejemplo dextranos, celulosa microcristalina, metilcelulosa, goma xantano, goma guar, y similares) y agentes espesantes y de unión similares, con la condición de que sean de un grado adecuado para la utilización en preparaciones intrauterinas. Los ligantes, portadores, diluyentes, desintegrantes y similares farmacéuticamente aceptables se indican en Remington's Pharmaceutical Sciences, 14a edición, Mack Publishing Co., páginas 1650 a 1653, 1970, las exposiciones relevantes del cual se incorporan en la presente memoria como referencia en el grado pertinente.

En un método de recubrimiento preferente, la composición que contiene nitrato de plata puede ser una composición acuosa que comprende nitrato de plata y un ligante polimérico, tal como polivinilpirrolidona, y similares. La composición puede aplicarse en las perlas de cualquier manera adecuada. Preferentemente la composición se

- aplica como recubrimiento uniforme que presenta una estructura superficial relativamente lisa y un grosor relativamente constante. Por ejemplo, la composición puede aplicarse en las perlas mediante la utilización de una pistola de pulverización neumática, mediante inmersión y métodos similares. Idealmente la pulverización es continua, con un secado sustancialmente concurrente, de manera que las perlas no se mojen excesivamente (exceso de humedad) y se adhieran entre sí. El recubrimiento recién pulverizado de nitrato de plata se seca con la máxima rapidez para evitar la aglomeración de las perlas. Entre otros métodos adecuados se incluyen la utilización de procedimientos de lecho fluidizado para recubrir las perlas con una composición de nitrato de plata. También resultan adecuados los tambores de recubrimiento modificados (por ejemplo unidades cilíndricas horizontalmente giratorias con una pared perforada) para el recubrimiento de las perlas con nitrato de plata.
- En otra forma de realización preferente, puede añadirse nitrato de plata sólido, en forma de polvos o de cristales finos, a modo de relleno a un fundido de polímero, opcionalmente con un agente de soplado, durante el procedimiento de preparación de las perlas. Las perlas de polímero relleno de nitrato de plata pueden a continuación extraerse para formar un vehículo de administración de nitrato de plata que comprende una perla porosa con nitrato de plata dispersado en la misma. Preferentemente la perla es hinchable con agua o permeable al agua, de manera que el nitrato de plata en el interior de la perla puede liberarse al entrar en contacto las perlas con el endometrio en el útero. Alternativamente, puede embeberse una perla preformada, porosa, hinchable en agua o permeable en agua en una solución acuosa de nitrato de plata.

La figura 1 es una vista en sección transversal de un vehículo de administración de nitrato de plata 10, que comprende una perla polimérica 12, tal como una perla de polipropileno o poliestireno, que presenta una capa 14 de nitrato de plata depositada en polivinilpirrolidona depositada sobre la superficie de la perla 12. La figura 2 es una vista de una sección transversal de un vehículo de administración de nitrato de plata 20 que comprende una perla polimérica porosa 22 que presenta nitrato de plata 24 dentro de los poros de la perla 22.

Las perlas porosas preferentemente presentan una estructura de celdas abiertas y están compuestas de un polímero hidrofílico que es permeable al agua, tal como nilón o poliuretano, por ejemplo, o que presentan superficies que son hidrofílicas.

Los agentes de soplado que pueden utilizarse para formar materiales poliméricos porosos son bien conocidos en la técnica. Los agentes de soplado y métodos de fabricación adecuados de materiales poliméricos expandidos se indican en Frados, *Plastics Engineering Handbook of the Society of Plastics Industry, Inc.*, capítulo 20, Van Nostrand Reinhold Co., New York, páginas 499 a 599, 1976. Entre los agentes de soplado adecuados se incluyen, por ejemplo, agentes de soplado químicos tales como azobisisobutironitrilo, azodicarbonamida, y similares, y gases tales como dióxido de carbono, nitrógeno, y similares.

La pluralidad de perlas administradas en el útero incluye una cantidad suficiente de iones plata para producir el nivel de necrosis endometrial deseado por el médico que lleva a cabo el tratamiento. Los iones plata (Ag^+) liberados reaccionan en las células con fracciones tales como proteínas, sulfuros, cloruros y similares, que son vitales para el metabolismo celular y de esta manera inician la necrosis. Preferentemente se administra un número suficiente de perlas en la cavidad uterina para proporcionar una cantidad total de iones plata comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 25 mg/cm^2 y aproximadamente 150 mg/cm^2 de endometrio, preferentemente de entre aproximadamente 50 mg/cm^2 y aproximadamente 100 mg/cm^2 de endometrio.

Para una cavidad uterina humana de tamaño normal, se introducen de una vez preferentemente entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25 iones plata que presentan un diámetro externo de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 milímetros. Más preferentemente se introducen aproximadamente 20 de dichas perlas en la cavidad uterina de una vez.

En el caso del nitrato de plata, preferentemente cada perla puede liberar una cantidad de nitrato de plata comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 150 miligramos, más preferentemente de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 150 miligramos.

La presente invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: preparación de perlas portadoras de $AgNO_3$

A. Preparación de soluciones de recubrimiento

Se preparó la solución de recubrimiento A mediante disolución de aproximadamente 1 gramo de nitrato de plata en aproximadamente 4 mililitros de agua y añadiendo a la misma una solución de aproximadamente 0,4 gramos de polivinilpirrolidona (K-120) en aproximadamente 4 mililitros de agua.

La solución de recubrimiento B se preparó mediante la adición de aproximadamente 4 mililitros de etanol desnaturalizado al 70% a aproximadamente 8 mililitros de solución de recubrimiento A.

B. Recubrimiento de perlas

- 5 (i) Se sumergieron en solución de recubrimiento A durante aproximadamente 2 minutos perlas de polipropileno que presentaban un diámetro de aproximadamente 3 milímetros y perlas de poliestireno perforadas que presentaban un diámetro de aproximadamente 5 milímetros, se extrajeron de la solución de recubrimiento y se secaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Las perlas de poliestireno perforadas presentaban una única perforación completa sustancialmente cilíndrica que presentaba un diámetro de aproximadamente 1 milímetro en cada perla.
- 10 (ii) Las perlas de polipropileno y poliestireno tales como las indicadas en (i) se sumergieron en la solución de recubrimiento B durante aproximadamente 2 minutos, se extrajeron de la solución de recubrimiento y se secaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
- 15 (iii) Las superficies de las perlas de polipropileno y poliestireno perforado tales como las indicadas en (i), anteriormente, se rasparon para crear rugosidad y las perlas se recubrieron a continuación con una solución de recubrimiento A tal como se ha indicado en (i), anteriormente. La superficie de cada perla se hizo rugosa haciendo rodar la perla bajo una lima utilizando un movimiento oscilatorio circular (aproximadamente 25 oscilaciones) seguido del rodado de la perla bajo una placa de esmeril utilizando un movimiento oscilatorio circular (aproximadamente 50 oscilaciones).
- 20 (iv) Las perlas de polipropileno y de poliestireno de superficies rugosas indicadas en (iii), anteriormente, se sumergieron en solución de recubrimiento B durante aproximadamente 2 minutos, se extrajeron de la solución de recubrimiento y se secaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. A continuación, se introdujeron nuevamente las perlas en la solución de recubrimiento B durante aproximadamente 1 minuto, se extrajeron y se secaron durante 10 minutos adicionales. Finalmente, las perlas recubiertas dos veces se devolvieron a la solución de recubrimiento B durante aproximadamente 1 minuto, se extrajeron de la solución y se secaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.

25 Ejemplo 2: necrosis de tejido con perlas portadoras de AgNO₃

Se colocaron perlas portadoras de nitrato de plata preparadas en el Ejemplo 1 sobre la superficie de tejido muscular vacuno (solomillo). También se colocaron perlas sin recubrimiento de nitrato de plata sobre el tejido a modo de controles negativos, al igual que un cristal de nitrato de plata puro (de aproximadamente 1 mm de diámetro por 3 mm de longitud; a modo de control positivo).

30 La superficie del tejido bajo cada perla se observó a intervalos de aproximadamente 5 minutos durante un total de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 20 minutos. Se registró en cada tiempo el grado de necrosis del tejido bajo cada perla. Se evaluó el grado de necrosis de la manera siguiente:

35 picado ligeramente visible de la superficie del tejido (+); picado moderado de la superficie del tejido con ligero ennegrecimiento del mismo (++); picado significativo con ennegrecimiento moderado del tejido (+++); picado severo con ennegrecimiento total del tejido (++++); y picado severo con ennegrecimiento total del tejido y extensión más allá del punto de contacto (+++++).

Tabla 1. Necrosis de tejido

| Lote de perlas | Tiempo (minutos) | | | |
|------------------------------|------------------|------|-------|------------------|
| | 5 | 10 | 15 | 20 |
| Cristal de AgNO ₃ | +++ | ++++ | +++++ | N/A |
| Control de PP | --- | --- | --- | --- |
| Control de PS | --- | --- | --- | --- |
| Superficie lisa | | | | |
| PP (i) | + | N/D | ++ | ++ |
| PS (i) | + | N/D | ++ | ++ |
| PP (ii) | + | ++ | +++ | N/A ^c |
| PS (ii) | ++ | +++ | ++++ | N/A ^a |

| Superficie rugosa | | | | |
|-------------------|----|-----|------|------------------|
| PP (iii) | ++ | +++ | ++++ | N/A ^a |
| PS (iii) | ++ | +++ | ++++ | N/A ^a |
| PP (iv) | + | + | ++ | N/A ^a |
| PS (iv) | + | ++ | +++ | N/A ^a |

--- = no se observa necrosis; PP = polipropileno; PS = poliestireno

^a = la perla penetró en el tejido hasta una profundidad de aproximadamente 1/2 del diámetro de la perla.

^b = la perla penetró en el tejido hasta una profundidad de aproximadamente 1/4 del diámetro de la perla.

5 ^c = la perla penetró en el tejido hasta una profundidad de aproximadamente 1/3 del diámetro de la perla.

N/A = no determinado

10 En la Tabla 1 se registró el grado de necrosis del tejido observado para cada tipo de perla. Los datos en la Tabla 1 indican que las perlas recubiertas con nitrato de plata tales como las indicadas en la presente memoria proporcionan un vehículo efectivo para la administración de una cantidad de nitrato de plata necrosante de tejido en tejido de mamífero.

Ejemplo 3: necrosis de tejido con perlas de acrilonitrilo-butadieno-estireno

15 Dos perlas de acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS) (diámetro externo de 4 mm) recubiertas con una mezcla de nitrato de plata y nitrato potásico (total de 50 mg; proporción en peso de AgNO₃:KNO₃ de 95:5) se insertaron en tejido muscular vacuno (solomillo). El tejido muscular vacuno se precalentó a 37°C en un baño de agua caliente y después se expuso a las perlas recubiertas durante 20 minutos a 37°C y presión ambiente. Las perlas se mantuvieron en contacto directo con el tejido muscular vacuno durante este periodo de tiempo de manera que se simulasen las condiciones en la cavidad uterina. Las dos perlas recubiertas en el tejido muscular vacuno se separaron por aproximadamente 10 milímetros.

20 Tras 20 minutos, se cortó y abrió el tejido muscular vacuno para revelar el tejido que había estado en contacto con la superficie portadora de AgNO₃ de las perlas de ABS. Se muestra en la figura 3 el grado de necrosis alcanzado. Se midió que el radio de necrosis (región gris claro) que circundaba cada perla era de aproximadamente 10 mm y se extendía en la distancia completa entre las dos perlas. También se observaron algunas regiones blancas que se cree eran de precipitado de cloruro de plata.

25 El espécimen de músculo vacuno tratado de esta manera se lavó a continuación con una alícuota de solución salina fisiológica (10 ml, solución al 0,9% p/v de cloruro sódico en un litro de agua) para neutralizar los iones plata (Ag⁺) presentes y para que precipitase en forma de cloruro de plata (AgCl). Se muestra en la figura 4 la apariencia del espécimen después de la neutralización.

30 Las regiones gris claro observadas en la figura 3 se observó que se encontraban cubiertas por un precipitado blanco. Esto indica que algunos de los iones plata liberados de las perlas todavía no habían difundido al interior del tejido muscular vacuno.

35 Con el fin de evaluar adicionalmente el grado de necrosis producido por las dos perlas portadoras de nitrato de plata, el espécimen se cortó a lo largo del plano 5-5 de la figura 4, es decir, al través de la línea media del surco dejado por las perlas, y después se dobló nuevamente sobre sí mismo. Se muestra en la figura 5 la apariencia de esta sección. Se midió que la profundidad de la necrosis era de aproximadamente 3 mm. Se observó que la parte necrosada era más dura que las partes circundantes no necrosadas, indicando una posible fijación del tejido además de la oxidación del miso por el nitrato de plata.

40 A continuación, el espécimen mostrado en la figura 5 se cortó perpendicularmente a la dirección mostrada en la figura 5 y tal como se indica en la figura 4, siguiendo el plano 6-6. Se muestra en la figura 6 la apariencia de esta sección particular. La región necrosada es sustancialmente igual a la observada en la figura 5 e indica que el nitrato de plata había difundido al interior del tejido desde las perlas recubiertas a sustancialmente la misma velocidad y hasta sustancialmente la misma profundidad en torno a la perla.

La descripción proporcionada anteriormente debe considerarse ilustrativa pero no limitativa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Vehículo de administración para un compuesto liberador de iones plata, para la utilización en el tratamiento de la menorragia y que comprende una pluralidad de perlas fisiológicamente inertes portadoras de una cantidad necrosante de tejido de un compuesto liberador de iones plata soluble en agua.
2. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 1, en el que las perlas se seleccionan de entre el grupo que consiste en perlas poliméricas, perlas cerámicas y perlas de acero inoxidable.
- 10 3. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 2, en el que las perlas poliméricas se seleccionan de entre el grupo que consiste en perlas de poliestireno, perlas de polietileno, perlas de polipropileno, perlas de nilón, perlas de poliuretano, perlas de copolímero de etileno/acetato de vinilo y perlas de polietilentereftalato.
4. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 3, en el que las perlas de polipropileno son perlas de polipropileno expandido, o perlas de polipropileno sólido.
- 15 5. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 3, en el que las perlas de poliestireno son perlas de poliestireno perforado.
6. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 3, en el que las perlas de polietileno son perlas de polietileno expandido.
- 20 7. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 1, en el que el compuesto liberador de iones plata es el nitrato de plata y es depositado sobre la superficie de las perlas.
8. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 7, en el que por lo menos una parte del nitrato de plata se encuentra contenido dentro de las perlas.
- 25 9. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 1, en el que las perlas son sustancialmente esféricas y presentan un diámetro medio en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 milímetros, preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 4 milímetros.
10. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 1, en el que el compuesto liberador de iones plata es una sal de plata inorgánica soluble en agua, o una sal de plata orgánica soluble en agua.
- 30 11. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 10, en el que la sal de plata inorgánica soluble en agua se selecciona de entre el grupo que consiste en nitrato de plata, perclorato de plata y permanganato de plata.
12. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 10, en el que la sal de plata orgánica soluble en agua es acetato de plata o monohidrato de lactato de plata.
- 35 13. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 1, en el que el compuesto liberador de iones plata es el nitrato de plata y se encuentra presente como una composición que comprende por lo menos aproximadamente 75 por ciento en peso de nitrato de plata.
14. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 1, en el que el compuesto liberador de iones plata es el nitrato de plata y se encuentra presente como una composición que comprende por lo menos aproximadamente 95 por ciento en peso de nitrato de plata.
- 40 15. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 14, en el que el nitrato de plata se encuentra presente como una composición que comprende hasta aproximadamente 5 por ciento en peso de nitrato potásico.
- 45 16. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 1, en el que las perlas contienen aproximadamente 20 a aproximadamente 150 miligramos, preferentemente aproximadamente 50 a aproximadamente 150 miligramos de nitrato de plata por perla.
17. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 1, en el que el compuesto liberador de iones plata es el nitrato de plata y se encuentra presente en una matriz de unión fisiológicamente tolerable.
- 50 18. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 17, en el que la matriz de unión se selecciona de entre el grupo que consiste en un ligante polimérico sintético, un ligante

gelatina, un ligante polisacárido y una combinación de los mismos.

19. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 18, en el que la matriz de unión es un polisacárido.

5 20. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 19, en el que el polisacárido es un dextrano.

21. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 18, en el que la matriz de unión es un polímero sintético.

22. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 21, en el que el polímero sintético es la polivinilpirrolidona.

10 23. Vehículo de administración para la utilización en el tratamiento de la menorragia según la reivindicación 1, en el que las perlas fisiológicamente inertes son porosas.

15 24. Utilización de una pluralidad de perlas fisiológicamente inertes portadoras de una cantidad necrosante de tejido de una fuente de iones plata sólida para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la menorragia, en la que la composición farmacéutica debe administrarse en la cavidad uterina de un paciente que sufre menorragia; el útero debe masajearse para distribuir las perlas en el mismo y las perlas deben mantenerse en contacto con el revestimiento endometrial del útero durante un tiempo suficiente para necrosar el tejido endometrial; la cavidad uterina debe lavarse con una solución salina para neutralizar cualesquiera iones plata presentes en la cavidad uterina, y las perlas deben recuperarse del útero del paciente.

20 25. Utilización según la reivindicación 24, en la que la fuente de iones plata es una sal de plata inorgánica soluble en agua o una sal de plata orgánica soluble en agua.

26. Utilización según la reivindicación 24, en la que la fuente de iones plata es el nitrato de plata.

27. Utilización según la reivindicación 24, en la que la composición farmacéutica está destinada a la administración de iones plata en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 25 mg/cm² a aproximadamente 150 mg/cm², preferentemente aproximadamente 50 mg/cm² a aproximadamente 100 mg/cm² de endometrio.

25

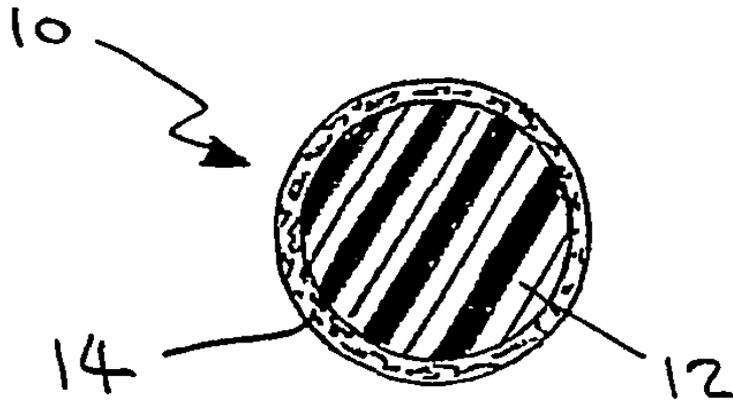


FIGURA 1

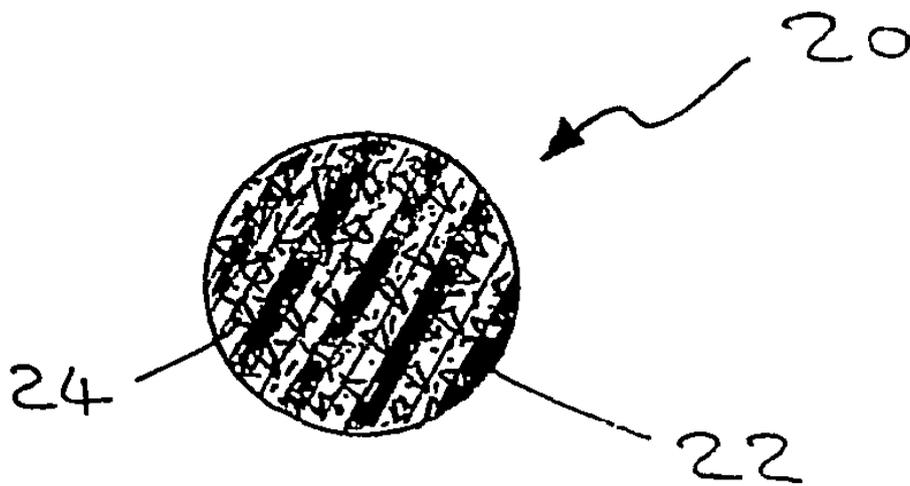


FIGURA 2

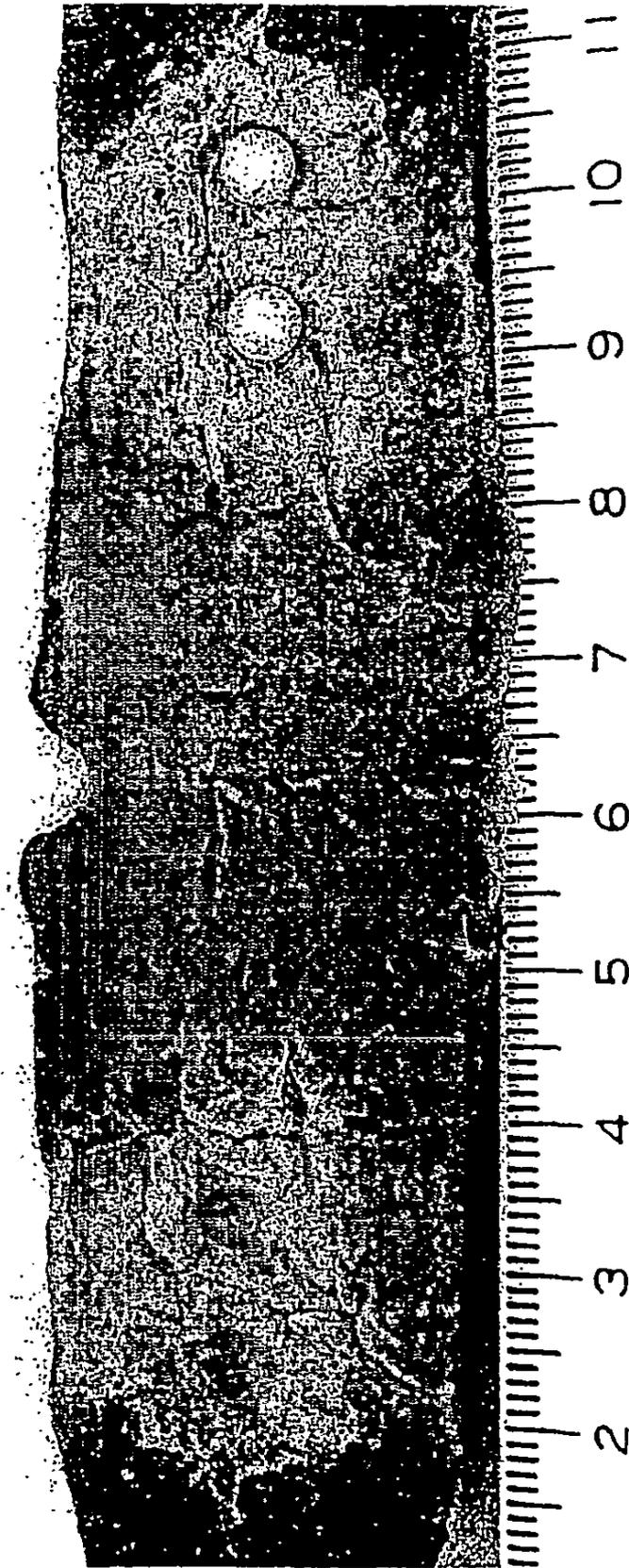


FIGURA 3

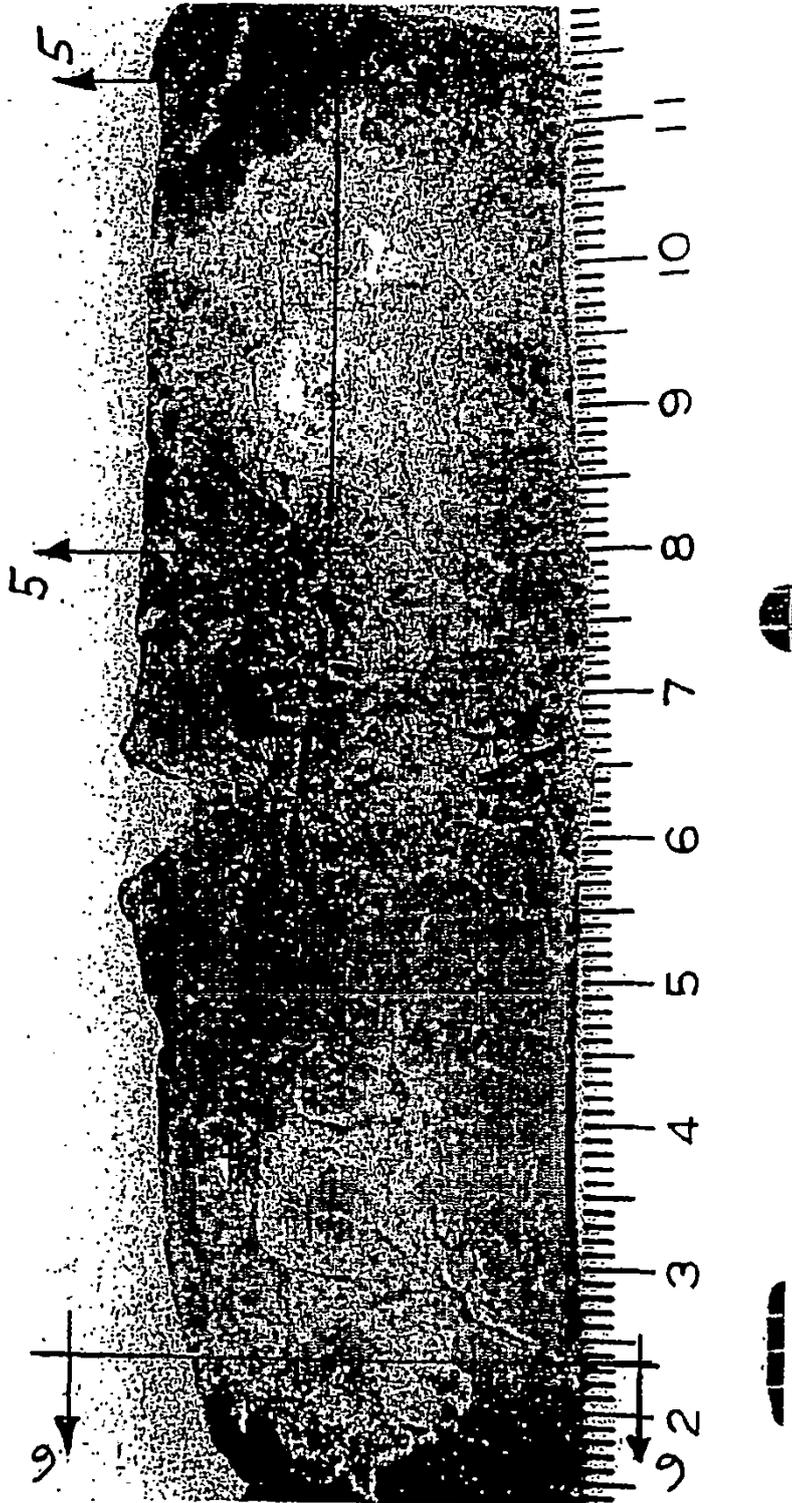


FIGURA 4



FIGURA 5

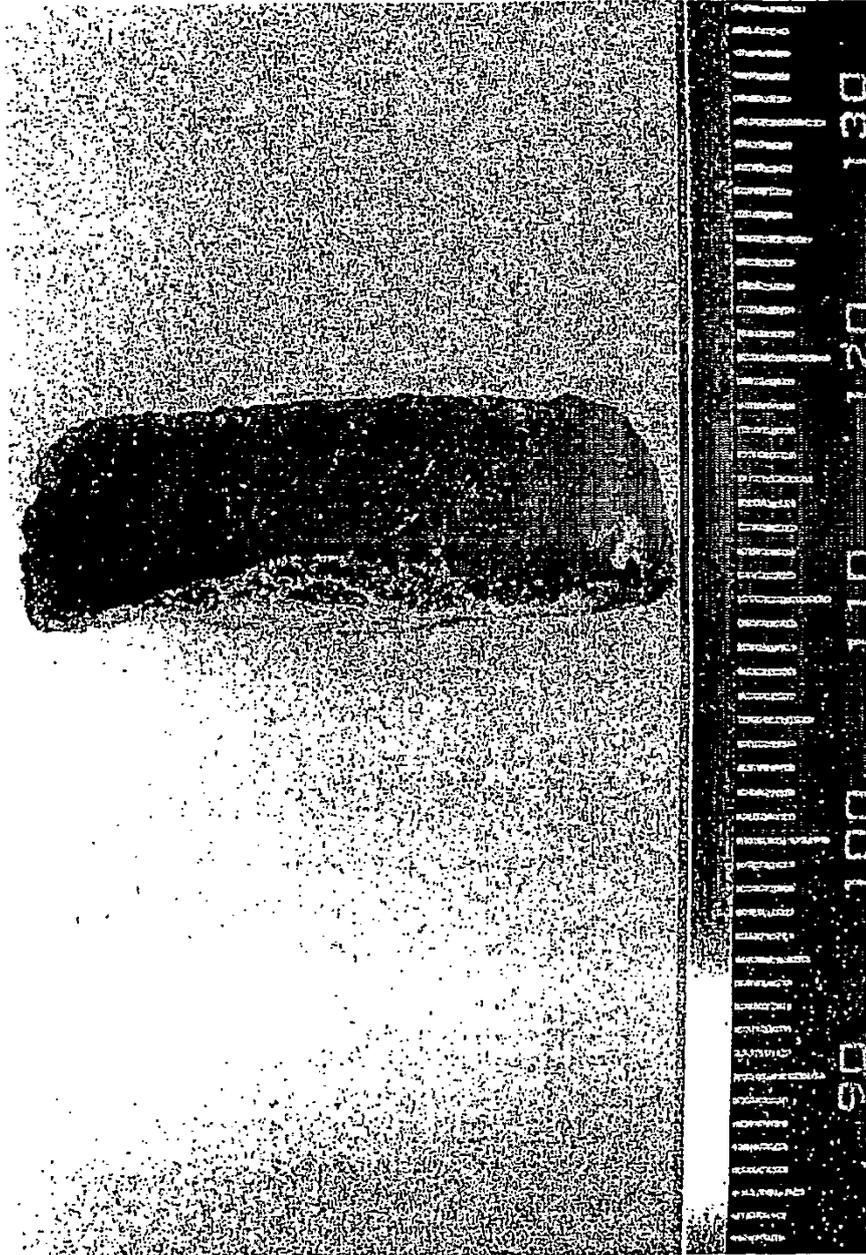


FIGURA 6