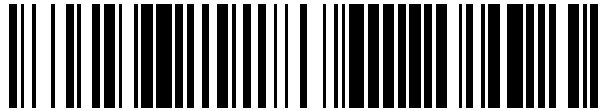


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 757**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 31/683 (2006.01)

A61K 31/685 (2006.01)

A61K 31/688 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2003 E 08170973 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2177212**

54 Título: **Cuerpos lamelares para emplear en tratamientos terapéuticos**

30 Prioridad:

03.04.2002 GB 0207653

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.06.2013

73 Titular/es:

**LAMELLAR BIOMEDICAL LIMITED (100.0%)
STERLING HOUSE 20 RENFIELD STREET
GLASGOW STRATHCLYDE G2 5AP, GB**

72 Inventor/es:

DOBBIE, JAMES

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 409 757 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

Cuerpos lamelares para emplear en tratamientos terapéuticos.

Esta invención se refiere a constructos fosfolipídicos que actúan como cuerpos lamelares sustitutos en cavidades corporales, vasos sanguíneos, conductos y tejidos para modificar el depósito y la eliminación de fibrina extra e intravascular para fines terapéuticos.

Muchos animales poseen una cavidad celómica que separa el intestino de otras estructuras. El peritoneo, al igual que la pleura y el pericardio, es un derivado de la cavidad celómica. En los animales más primitivos, que sólo constan de una pared corporal cilíndrica que contiene un intestino tubular, resulta esencial la separación de las dos partes mediante un derivado antiadherente de la cavidad celómica si el peristaltismo va a mantener un flujo de nutrición desde un extremo del intestino hasta el otro. La supresión del peristaltismo a través de la adherencia del intestino a la pared corporal es incompatible con la vida, por lo que desde el comienzo de la evolución, ha sido imprescindible proporcionar una superficie antiadherente entre estas estructuras vitales. En el ser humano, las adherencias peritoneales resultan de cualquier causa, ya se deban a cirugía, a inflamación crónica del organismo o endometriosis, exponen al individuo a consecuencias nefastas.

En los animales primitivos, la cavidad celómica está bajo la constante y grave amenaza de entrada de microorganismos o moléculas nocivas procedentes del entorno externo, o bien a través del intestino o bien de la pared corporal. El peligro para la vida es rápido, así como la propagación libre de un agente invasor por todo el celoma. Por tanto, se desarrolló una respuesta defensiva inmediata mediante la cual se espesa el líquido de la cavidad para prevenir la fuga y para atrapar a los microorganismos invasores. Este acontecimiento se logra mediante la polimerización de una proteína soluble (proto-fibrinógeno) para dar una red voluminosa. La ciencia médica y la biología en general siguen desconociendo en su mayor parte el sitio original y el fin del mecanismo elaborado y ahora sumamente desarrollado de coagulación en los sistemas vasculares de los vertebrados superiores. Esto ha dado como resultado que no se haya percibido que este sistema de coagulación se desarrolló conjuntamente con otro sistema de mantenimiento igualmente vital de propiedades antiadherentes de las superficies de revestimiento interior de la cavidad celómica, que es el sistema secretor de cuerpos lamelares descubierto recientemente. La enorme cantidad de investigación sobre el mecanismo de coagulación ha sido casi exclusivamente vasculocéntrico y hasta ahora la falta de investigación sobre el mecanismo de coagulación en cavidades serosas ha dado como resultado que no se haya reconocido del papel crucial del sistema de cuerpos lamelares en la gelificación de fibrina por todo el cuerpo.

Adherencias quirúrgicas posoperatorias

Se reconoce ampliamente en la comunidad quirúrgica que las adherencias peritoneales constituyen una complicación extremadamente común de la cirugía abdominal y pélvica, dando lugar a una morbimortalidad significativa y a una pérdida no deseada de tiempo de operación y de gasto para los servicios sanitarios en todo el mundo. Sin embargo, hasta hace poco, la falta de buenos datos epidemiológicos, combinada con una incapacidad para prevenir eficazmente la formación de adherencia, ha limitado el ímpetu de llevar a cabo una investigación seria de este trastorno.

En el mundo desarrollado, la causa más común de adherencias peritoneales es la cirugía abdominal, en la que la causa principal de obstrucción del intestino delgado es la formación de adherencia tras la cirugía previa. De hecho, durante todo este siglo se ha producido un aumento continuo en los casos de obstrucción intestinal debido a adherencias, desde el 7% en 1930 hasta el 64% en 1969, lo que refleja la creciente frecuencia de cirugía abdominal en la población en general. Ahora se reconoce que las adherencias son responsables de una morbilidad significativa, de pérdida de trabajo y de gasto para los servicios sanitarios en todo el mundo. Con el desarrollo reciente de la cirugía mínimamente invasiva, se esperaba que las adherencias fueran un tema del pasado. Sin embargo, no ha sido así.

Un reciente estudio epidemiológico ha proporcionado datos estadísticos exactos y detallados sobre los incidentes de las adherencias, evidenciando la gravedad del problema. Este estudio se llevó a cabo por el Surgical and Clinical Adhesions Research (SCAR) Group (Grupo de investigación sobre adherencias clínicas y quirúrgicas) utilizando datos validados de la base de datos de enlace con historias clínicas del Servicio de Salud Nacional Escocés. Identificó a pacientes que se sometieron a cirugía abdominal o pélvica en 1986 que no tenían historia de cirugía en los cinco años anteriores. Entonces se realizó un seguimiento de los pacientes durante diez años y se revisaron los nuevos ingresos posteriores y se clasificaron los desenlaces según el grado de adherencia. El 5,7% de todos los nuevos ingresos se clasificaron como producidos indiscutiblemente por adherencias. Un 28,9% adicional volvió a ingresar con signos y síntomas de obstrucción subaguda que se creyó producida lo más probablemente por adherencias. En Escocia, en 1994, un total de 4199 ingresos para una población de 5 millones estuvieron directamente relacionados con adherencias. Estas cifras destacan una proporción notable de ingresos relacionados con las adherencias, cuando se comparan con cifras similares de otras intervenciones quirúrgicas esenciales comunes, tales como operaciones de artroplastia de cadera (4394), revascularización coronaria (4020) o cirugía de hemorroides (4226) durante el mismo periodo de tiempo y la misma población.

5 Un efecto adicional de las adherencias es la dificultad y el tiempo que lleva diseccionarlas antes de continuar con una operación. Un estudio de la carga de trabajo incluyó a 120 pacientes que se sometieron de nuevo a una operación de laparotomía estimó un aumento medio de 24 minutos en el tiempo total de la operación debido a las adherencias intraabdominales de la cirugía anterior. También hay un peligro intraoperatorio de adherenciotomía, tal como se demostró en 274 pacientes que se sometieron de nuevo a laparotomía en los que se identificó un riesgo del 21% de perforación del intestino.

Con respecto a la mortalidad, la obstrucción intestinal es la consecuencia más grave de las adherencias. Se ha demostrado que de los pacientes que requieren una nueva operación abdominal, del 30% al 41% tienen obstrucción intestinal relacionada con adherencias.

10 Se debe observar que las consecuencias clínicas de las adherencias no están limitadas simplemente al intestino. Las adherencias son la causa principal de infertilidad secundaria en la mujer y son responsables de dolor pélvico y abdominal sustancial y de incomodidad.

15 La incidencia de adherencias posoperatorias cada vez es más inaceptable para las comunidades sanitarias en todo el mundo. Sin embargo, recientes avances en la biología molecular de cavidades serosas han proporcionado por fin información exacta sobre la etiopatogenia de las adherencias, lo que permite estrategias basadas en la evidencia para su prevención durante cualquier intervención quirúrgica en cualquiera de los derivados de la cavidad celómica. Estas nuevas medidas preventivas implican la comprensión de la formación y la eliminación de la fibrina en las cavidades serosas. El conocimiento actual supone que los únicos factores son elementos moleculares y celulares implicados en la gelificación de la fibrina y en la fibrinólisis. En la presente invención se puede observar que la secreción de cuerpos lamelares desempeña un papel principal tanto en la estructura física del depósito de fibrina como en la velocidad y el grado de su eliminación. La presente invención utiliza este conocimiento para proporcionar usos terapéuticos de disoluciones de cuerpos lamelares.

El papel de la fibrina en la respuesta inflamatoria aguda

25 El fibrinógeno es una proteína soluble, de fase aguda y los niveles temporalmente aumentados en la sangre y en los líquidos tisulares son consecuencias de reacciones inflamatorias. El contacto con factores pro-coagulantes produce la polimerización del fibrinógeno para formar un gel fibrinoso.

A principios del siglo XX, los patólogos describieron y definieron la secuencia de acontecimientos en la respuesta inflamatoria aguda. Los cambios reactivos implicaban tres procesos secuenciales:

1. Cambios en el calibre vascular y en el flujo de sangre.
- 30 2. Aumento en la permeabilidad vascular y formación de exudado inflamatorio rico en proteínas.
3. Escape de leucocitos de los vasos hacia los espacios tisulares extravasculares.

35 Un acontecimiento inicial en los espacios tisulares es la aparición de fibrina identificada mediante una variedad de técnicas histoquímicas. Los estudios histológicos iniciales reconocieron que la fibrina representaba un intento para separar mediante la formación de una pared la zona infectada o dañada, así como para proporcionar una "estructura principal" de fibras en el tejido edematoso congestionado para ayudar al movimiento ameboideo de los leucocitos que migran hacia el interior. Cuando se consideraba la respuesta inflamatoria aguda, una desaparición inicial y ordenada de la fibrina presagiaba un desenlace satisfactorio para la respuesta inflamatoria, ya que el líquido tisular en exceso se iba filtrando en el sistema linfático y se desarmaba la estructura principal de fibrina.

40 Por tanto, el resultado óptimo de una respuesta inflamatoria aguda es la restitución completa de la estructura y la función normales del tejido afectado. Este proceso se denomina resolución o cicatrización por primera intención. En el proceso de resolución, la tarea principal es la eliminación de los desechos celulares y de la fibrina. Sin embargo, si se forman depósitos pesados de fibrina durante las fases iniciales de la inflamación aguda, puede que no se eliminen completamente en el plazo de algunos días por las enzimas fibrinolíticas del exudado inflamatorio. La consecuencia de este fallo puede ser profunda, ya que la fibrina que no se elimina rápidamente se somete a un proceso denominado organización. Los macrófagos migran hacia la fibrina, seguidos de cerca por el crecimiento de nuevos capilares y fibroblastos para formar un tejido conocido como tejido de granulación. Cuando el tejido de granulación madura, se sustituye finalmente por un tejido firme, denso y fibroso denominado más comúnmente tejido cicatricial. Cuando el tejido de granulación entre dos superficies tisulares u órganos opuestos se transforma mediante este proceso, el tejido fibroso denso que une las entidades anteriormente separadas se denomina adherencia. Este proceso también se conoce como cicatrización por segunda intención y las adherencias pueden comprometer gravemente la función normal en el sitio de la respuesta inflamatoria aguda original.

50 En la era anterior a los antibióticos, los signos y síntomas clínicos de los exudados fibrinosos en respuesta a las infecciones bacterianas constituían la mayor parte de la práctica médica diaria. El sonido de un roce de fricción escuchado con la auscultación del tórax significaba un exudado fibrinoso grueso, la respuesta inflamatoria aguda de la pleura a la infección pulmonar subyacente, como en la neumonía neumocócica. Los roces de fricción pericárdica también eran comunes, no sólo en respuesta a diversas infecciones, sino también en la uremia y en la fiebre

reumática. Con la desaparición completa de muchos tipos de enfermedades a medida que la medicina ha avanzado, la actual generación de investigadores no apreció el papel reconocido anteriormente del depósito fibrinoso en la mayoría de los estados patológicos. Una excepción a esta regla han sido los biólogos moleculares que trabajan en el campo de los trastornos reumatoides, en el que el efecto extremadamente incapacitante de la conversión de los depósitos de fibrina extravasculares en tejido fibroso denso sigue siendo un centro de atención de la investigación en curso.

En las dos últimas décadas se han producido avances considerables en la biología molecular del mesotelio, en su reacción a la lesión y la inflamación y en su reparación y generación. Una fina monocapa mesotelial que descansa sobre una membrana basal cubre la totalidad de los órganos abdominales (viscerales) y la pared de la cavidad abdominal (parietal). En un adulto, su superficie mide hasta 2 m², presentando una gran área que actúa como membrana semipermeable para el intercambio de agua y solutos de bajo peso molecular. La cavidad peritoneal humana existe en la vida normal como un espacio potencial estando las superficies opuestas separadas por sólo 5 µm. Por lo tanto, no contiene más de 50 ml de líquido estéril, transparente, con un peso específico bajo y un contenido en proteínas bajo. El fibrinógeno no está presente y por lo tanto, el líquido seroso no coagulará.

La respuesta inflamatoria local del peritoneo es similar a la de otros tejidos, pero el revestimiento interior del peritoneo es único porque presenta una gran superficie de exudación y absorción. El revestimiento interior se puede separar para alojar muchos litros de líquido. En los sitios de irritación, hay una salida de líquido hacia la cavidad peritoneal con un alto contenido en proteínas. Este exudado contiene fibrinógeno que polimeriza para dar fibrina sólida en contacto con un factor tisular local liberado por el mesotelio o los leucocitos. Las placas del exudado fibrinoso que se forman en la superficie inflamada pegan entre sí el intestino, el intestino medio y el epiplón adyacentes. El proceso de adherencia está facilitado enormemente por la inhibición del peristaltismo que permite que las asas intestinales y el epiplón permanezcan sin alterar mientras la fibrina sumamente adherente separa progresivamente con una pared la zona dañada. Aunque este proceso se ha desarrollado para localizar la infección y detener su propagación a través de toda la cavidad peritoneal, se produce inevitablemente la misma respuesta cuando se abre quirúrgicamente el peritoneo en condiciones estériles.

Por lo tanto, como parte de la respuesta inflamatoria, el mesotelio tiene una poderosa capacidad pro-coagulante a través de su producción local de factor tisular. Éste, cuando se libera hacia el exudado peritoneal, inicia una cascada que conduce a la polimerización del fibrinógeno para dar fibrina sólida. Esto se equilibra mediante una capacidad fibrinolítica igualmente poderosa cuando los tejidos peritoneales normales contienen niveles medibles de plasminógeno que puede convertirse en plasmina mediante la secreción de activador de plasminógeno tisular. Estos procesos constituyen sistemas en cascada finamente equilibrados mediante activadores e inhibidores.

En este caso, la investigación del solicitante ha demostrado que la gelificación de la fibrina resulta profundamente afectada cuando se produce en un entorno que contiene cuerpos lamelares. Los cuerpos lamelares constituyen un último descubrimiento en la biología moderna, produciéndose su identificación ultraestructural y su asociación con la importante función de la secreción pulmonar de surfactante en 1975. Por tanto, la presencia de cuerpos lamelares dentro de los neumocitos tipo II siguió sin detectarse hasta que el tejido pulmonar, cuando se fijó en una mezcla poco común de glutaraldehído y ácido tánico, reveló que las vacuolas no estaban vacías, sino que contenían de hecho configuraciones geométricas sorprendentes de lamelas densamente osmiofilas, estrechamente empaquetadas. Ahora, se ha establecido firmemente la formación intracelular de lamelas fosfolípídicas, su almacenamiento vacuolar como cuerpos lamelares maduros y la liberación exocitótica de la superficie luminal de los neumocitos tipo II como surfactante pulmonar.

Hasta el día de hoy, se cree ampliamente que la cualidad de lubricante del líquido disperso presente en la cavidad peritoneal se debe únicamente a la baja concentración de glicosaminoglicanos que difunden pasivamente desde los capilares subyacentes hacia la cavidad. Debido a la escasa resolución del microscopio óptico, se creyó durante mucho tiempo que la célula mesotelial era una célula pasiva sencilla del revestimiento interior. El primer estudio realizado con microscopía electrónica del peritoneo humano reveló que la célula mesotelial tenía un contenido subcelular complejo con una organización secretora característica. Tras la observación de la estrecha concordancia ultraestructural entre las células mesoteliales y los neumocitos tipo II, los estudios demostraron que el mesotelio sintetizaba fosfatidilcolina, el principal constituyente del surfactante pulmonar, en cantidades iguales a las producidas por el pulmón. Posteriormente, cuando se aplicaron al peritoneo técnicas de fijación especializadas desarrolladas para la conservación de los cuerpos lamelares, se encontraron estructuras idénticas en todas y cada una de las células mesoteliales. Aunque originalmente se creía que era exclusiva de los alvéolos pulmonares, pronto se estableció que la secreción exocitótica de cuerpos lamelares en asociación con proteína A tensioactiva es un sistema biológico ampliamente extendido situado en el revestimiento interior mesotelial de todas las cavidades serosas y presente a menor densidad en una variedad de otros tejidos por todo el cuerpo.

La presente investigación del solicitante indica que los cuerpos lamelares desempeñan funciones de surfactante, lubricante, repelente al agua y transporte. En las cavidades serosas, su principal función parecería ser la reducción sumamente eficaz de la fricción a través de rodamientos de rodillos y de bola autolubrificantes que se forman y se vuelven a formar constantemente entre superficies opuestas.

Se puede observar que sería ventajoso proporcionar un método de prevención de formación de adherencias entre

superficies durante intervenciones quirúrgicas.

También sería ventajoso proporcionar un método de disolución de cualquier coágulo sanguíneo y de prevención de la coagulación.

5 Un primer objeto de la presente invención es proporcionar un método de prevención o tratamiento de adherencias durante la cirugía.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método de disolver coágulos sanguíneos en formación, formados y maduros (es decir, formados hace muchos días).

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar métodos que se puedan poner en práctica fácilmente durante intervenciones quirúrgicas.

10 Según un primer aspecto de la presente invención, se proporcionan cuerpos lamelares que comprenden fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en el tratamiento de un trastorno pulmonar que acarrea una respuesta inflamatoria.

15 Según un segundo aspecto, se proporciona una disolución de cuerpos lamelares que comprende fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol, que contiene compuestos antiestrógenos para el tratamiento de la endometriosis peritoneal.

Según un tercer aspecto, se proporciona una disolución de cuerpos lamelares que comprende fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol, que contiene agentes quimioterapéuticos antitumorales para uso en el tratamiento de metástasis en las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica.

20 Según un cuarto aspecto, se proporciona una disolución de cuerpos lamelares que comprende fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en el tratamiento de la inflamación articular aguda.

En realizaciones, se puede combinar la disolución de cuerpos lamelares del cuarto aspecto con una medicación antiinflamatoria.

25 Según un quinto aspecto, se proporcionan cuerpos lamelares que comprenden fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en el tratamiento de la otitis media.

Según un sexto aspecto, se proporciona una disolución de cuerpos lamelares que comprende fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en el tratamiento de la escarificación y en la prevención de la adherencia de las articulaciones.

30 Según un séptimo aspecto, se proporcionan cuerpos lamelares que comprenden fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en el tratamiento de trastornos pulmonares en que se produce exudación intraalveolar de fibrina.

35 Según un octavo aspecto, se proporcionan cuerpos lamelares que comprenden fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol en combinación con surfactantes que contienen factores de propagación para el establecimiento de un adecuado intercambio gaseoso, para uso en el tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina.

Según un noveno aspecto, se proporcionan cuerpos lamelares que comprenden fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en tratamientos en combinación con diálisis peritoneal.

40 Según un décimo aspecto, se proporcionan cuerpos lamelares que comprenden fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol en combinación con diálisis peritoneal para uso en el tratamiento de la peritonitis esclerosante.

45 Según un undécimo aspecto, se proporciona una disolución de cuerpos lamelares que comprende fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en el tratamiento de hematomas.

También se describe una composición farmacéutica para la prevención de la formación de coágulos de fibrina.

También se describe una composición farmacéutica para la modificación de coágulos de fibrina.

También se describe una composición farmacéutica para la prevención de adherencias.

También se describe una composición farmacéutica para el tratamiento de adherencias.

- También se describe una composición farmacéutica para la prevención de coágulos intravasculares.
- También se describe una composición farmacéutica para la modificación de coágulos intravasculares.
- Preferiblemente, los cuerpos lamelares se proporcionan en una disolución.
- 5 Preferiblemente, los cuerpos lamelares se proporcionan en combinación con cualquier vehículo o excipiente farmacéutico convencional.
- Preferiblemente, los cuerpos lamelares se proporcionan en combinación con hialuronano y/o sulfato de condroitina B.
- Opcionalmente, los cuerpos lamelares son cuerpos lamelares sintéticos.
- Una opción adicional es que los cuerpos lamelares procedan de una fuente natural.
- 10 Aún una opción adicional es que se use una mezcla de cuerpos lamelares naturales y sintéticos.
- Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de un aerosol.
- Preferiblemente, la composición se aplica a intervalos de 30 minutos.
- Preferiblemente, la concentración de dosificación de los cuerpos lamelares en la composición es de 10×10^9 por ml.
- Preferiblemente, los cuerpos lamelares incorporan otros agentes activos.
- 15 Preferiblemente, los cuerpos lamelares incorporan compuestos antiestrógeno.
- Preferiblemente, los cuerpos lamelares pueden incorporar además agentes quimioterapéuticos antitumorales.
- También se describe un uso de cuerpos lamelares para la preparación de un agente para la prevención de la formación de coágulos de fibrina.
- 20 También se describe un uso de cuerpos lamelares para la preparación de un agente para la modificación de coágulos de fibrina, la prevención de adherencias o la prevención de coágulos intravasculares.
- Preferiblemente, el uso de cuerpos lamelares es durante intervenciones quirúrgicas.
- Preferiblemente, los cuerpos lamelares se pulverizan sobre la zona que se va a tratar.
- También se describe un procedimiento para fabricar un medicamento destinado a la prevención de la formación de coágulos de fibrina o a la modificación de coágulos de fibrina, caracterizado porque se usan cuerpos lamelares.
- 25 También se describe un método para prevenir la formación de coágulos de fibrina o modificar los coágulos de fibrina mediante la administración de cuerpos lamelares.
- También se describe un método para prevenir o tratar las adherencias quirúrgicas mediante la administración de cuerpos lamelares al sitio de la cirugía o a las adherencias.
- 30 También se describe un método para prevenir o modificar coágulos intravasculares mediante la administración de cuerpos lamelares.
- Con el fin de proporcionar una mejor comprensión de la presente invención, ahora se describirán las realizaciones y los usos de la invención a modo de ejemplo únicamente y con referencia a las figuras siguientes, en las que:
- la Figura 1 es una representación esquemática del gusano primitivo que muestra la separación del intestino de la pared corporal mediante la cavidad celómica;
- 35 la Figura 2 es una representación esquemática del aspecto del mesotelio y los neumocitos tipo II que demuestra la estrecha similitud de disposiciones ultraestructurales entre los tipos celulares;
- la Figura 3 es una representación esquemática basada en cortes en serie de mesotelio parietal humano que ilustra la forma y la disposición de estructuras lamelares;
- 40 la Figura 4 es una representación esquemática basada en la reconstrucción tridimensional de micrografías electrónicas en serie de mesotelio peritoneal humano normal fijado en mezcla de glutaraldehído y ácido tánico preparada recientemente para preservar una bicapa fosfolípida;
- la Figura 5 es un diagrama simplificado basado en la reconstrucción tridimensional de la Figura 4, que muestra la mecánica del sistema de lubricación de cuerpos lamelares; y

la Figura 6 es una representación esquemática de los cambios histopatológicos secuenciales observados en el desarrollo de una respuesta inflamatoria aguda en el peritoneo.

Se debe observar que a lo largo de este documento, la expresión "cuerpos lamelares" se refiere tanto a cuerpos lamelares que se producen naturalmente como a sintéticos.

5 En un peritoneo normal, las superficies mesoteliales están separadas por una fina película de líquido (de 4 μm a 5 μm) que contiene cuerpos lamelares. El papel de esta capa es para la reducción de la fricción y para la estimulación del movimiento entre superficies opuestas, tal como se puede observar en las Figuras 4 y 5. En respuesta a la inflamación aguda, a este sistema de lubricación se opone directamente la formación de fibrina, cuyo fin principal es la estimulación de la adherencia y la reducción del movimiento en el locus. Por lo tanto, se deduce inevitablemente
10 que estos dos sistemas están en un estado de equilibrio biológico ya que, tras la resolución de una respuesta inflamatoria aguda, la fibrina se elimina totalmente y vuelve la capa de lubricación, junto con el movimiento y la función.

15 En una situación en la que el acceso frecuente a la cavidad peritoneal a través de la inserción o la extracción de catéteres, y el drenaje y la infusión de cuatro veces al día de 8 a 10 litros de líquido de diálisis en cientos de miles de pacientes, la cavidad peritoneal actuaba como un tubo de ensayo vivo en el que su reacción a una amplia variedad de estímulos era obvia tanto para el paciente como para el asesor médico. Llegó a quedar claro clínica y patológicamente que la exudación de fibrina era una característica frecuente de la terapia.

20 Se han ideado modelos "*in vitro*" relativamente sencillos para estudiar la gelificación de la fibrina. Dado que la polimerización del fibrinógeno soluble para dar fibrina polimérica es el acontecimiento fundamental en la formación de coágulos intravasculares, el establecimiento de un modelo libre de interferencias de otros elementos sanguíneos, tales como eritrocitos, leucocitos y plaquetas, es importante para estudiar el proceso en un entorno en el que el número de variables es limitado. Mediante el uso de un modelo de este tipo, se puede estudiar el efecto de adición o sustracción de reactivos individuales con mayor confianza en la fiabilidad de los hallazgos.

Modelos "*in vitro*" de redes de gel de fibrina y factores que influyen en su formación

25 La molécula de fibrinógeno es un dímero asimétrico con forma de varilla (de aproximadamente 10 x 45 nm). Con la activación, las moléculas de fibrinógeno polimerizan mediante asociación de extremo con extremo y de lado con lado, formando así protofibrillas. Las protofibrillas se asocian para formar fibras de fibrina y estas últimas se unen en haces de anchuras más grandes. Se cree que las protofibrillas se enrollan de manera helicoidal, reflejando una simetría de hélice autóctona en la propia molécula de fibrinógeno. Las fibras de fibrina también se enrollan y crecen
30 hasta un tamaño limitante. La limitación en el crecimiento se explica como una consecuencia del estiramiento de las protofibrillas cerca de la superficie de la fibra. Cuando la cantidad de energía necesaria para estirar una protofibrilla supera la energía disponible para la unión, entonces cesa el crecimiento lateral.

35 Los geles de fibrina hidratados se han estudiado mediante una variedad de métodos físico-químicos, mediante microscopía óptica y electrónica, permeación de líquidos y turbidez. Se encontró que los geles del fibrinógeno humano normal estaban compuestos de elementos de fibra lineales de tipo varilla, algunos de los cuales se originan a partir de nódulos más densos. El aumento de las concentraciones de trombina o fibrinógeno forma redes de gel que se vuelven más apretadas, con las hebras de la fibra más cortas y la porosidad disminuye. La porosidad del gel de la red también disminuye en los geles formados a fuerzas iónicas crecientes. Se sabe que la albúmina y el dextrano, cuando están presentes en el sistema de formación de gel, producen estructuras más porosas. Por tanto,
40 se cree que la albúmina está entre los determinantes para la formación de este tipo de estructura de gel en el plasma.

Efecto de los cuerpos lamelares sustitutos sobre la gelificación de fibrina en modelos "*in vitro*"

45 Se obtuvieron cuerpos lamelares sintéticos usando una mezcla de fosfolípidos (fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol en cloruro de sodio al 0,9%). Mediante microscopía electrónica de transmisión se demostró que el intervalo de tamaños de los cuerpos lamelares sintéticos y la configuración ultraestructural de las bicapas lamelares eran congruentes con los cuerpos lamelares que se producen naturalmente. También se sometieron a prueba los cuerpos lamelares sintéticos para determinar la esterilidad.

50 Se formaron coágulos de fibrina usando fibrinógeno humano y trombina humana. Se obtuvieron alícuotas del fibrinógeno a 2 mg por ml y de la trombina a una concentración final de 0,05 μg por ml en un tampón de Tris-HCl 0,5 M + cloruro de sodio 0,1 M + cloruro de calcio 0,018 M. A 200 μl de disolución de fibrinógeno se añadieron 25 μl de trombina, se mezcló y se dejó coagular durante 60 minutos. Entonces se recubrió el coágulo formado con 200 μl de tampón y se incubó durante una hora a 37 $^{\circ}\text{C}$.

55 La gelificación de fibrina se ve influida por la fuerza iónica de la disolución. Por tanto, el efecto de dilución de añadir cuerpos lamelares sintéticos obtenidos en cloruro de sodio al 0,9% se compensó mediante ajustes apropiados en las concentraciones de fibrinógeno y trombina. También se analizó y se caracterizó independientemente el efecto de los cambios en el equilibrio salino y en la estructura y la formación de coágulos. Los coágulos formados con y sin cuerpos lamelares sintéticos se obtuvieron inicialmente en crioviales especialmente adaptados para facilitar

eliminación fácil del coágulo. Los coágulos posteriores obtenidos para diferentes estudios se formaron en jeringuillas de 2 ml, 48 placas de microtitulación y cubetas de plástico semimicro.

Características macroscópicas de coágulos de fibrina habituales y coágulos formados en presencia de cuerpos lamelares sintéticos

5 Los coágulos de fibrina formados en el modelo "*in vitro*" eran de color blanco con una translucidez variable. Los coágulos que contenían cuerpos lamelares sintéticos también eran visiblemente más translúcidos que los coágulos habituales. No se adherían a superficies de plástico y de vidrio a diferencia de los coágulos habituales que eran fuertemente adherentes a superficies de plástico y de vidrio.

10 La diferencia entre los coágulos formados en condiciones habituales y los formados añadiendo concentraciones crecientes de cuerpos lamelares sintéticos está relacionada directamente con la porosidad del coágulo. A su vez, la densidad del coágulo es una función del grado de separación de las fibras de fibrina, que es dependiente de la concentración de los cuerpos lamelares sintéticos presentes al comienzo de la gelificación.

La estructura tridimensional del gel que refleja su densidad puede ser medida y expresada con exactitud de tres modos:

- 15
1. Ultraestructura de la red de fibrina mediante microscopía electrónica de barrido y de transmisión;
 2. Absorbancia de la luz transmitida a 62,0 nm; y
 3. Impedancia del paso de líquidos a través del gel.

20 Se investigaron los estudios de la evolución temporal del proceso dinámico de gelificación usando los tres métodos de medición. Estos demostraron que la adición de incluso cantidades pequeñas de cuerpos lamelares sintéticos alteró significativamente la evolución temporal de la polimerización del fibrinógeno para dar fibrina.

Morfología ultraestructural de coágulos de fibrina habituales y coágulos formados con cuerpos lamelares sintéticos

25 La morfología de los coágulos formados con diferentes concentraciones de cuerpos lamelares sintéticos, cuando se comparó con la de los coágulos habituales, proporcionó una percepción considerable sobre el efecto de los cuerpos lamelares sintéticos sobre la gelificación. Los coágulos examinados mediante microscopía electrónica de barrido y de transmisión se fijaron en mezcla de glutaraldehído al 2,5%, ácido tánico al 2% y se fijaron posteriormente en tetróxido de osmio al 1% con el fin de preservar los cuerpos lamelares sintéticos.

30 Con la microscopía electrónica de barrido, los coágulos habituales mostraron una red densa de fibras de fibrina sólidas ramificadas y entrelazadas. Adicionalmente, numerosos nódulos pequeños estaban distribuidos regularmente por todas las fibras. Los aspectos ultraestructurales tridimensionales, el espesor relativo y la separación de las fibras, junto con los nódulos, eran estrechamente similares a los encontrados en muchas biopsias peritoneales de peritoneo humano que muestran fibrina depositada recientemente. Se fijaron las biopsias peritoneales y los coágulos "*in vitro*" y se procesaron de forma idéntica. Por tanto, la estrecha concordancia ultraestructural entre la formación de coágulos de fibrina "*in vitro*" y la formación de fibrina extravascular peritoneal "*in vivo*" da un crédito considerable a, y por consiguiente confianza en, los resultados de la información derivada del modelo "*in vitro*".

35

La microscopía electrónica de transmisión de coágulos de fibrina habituales mostró fibrillas finas, moderadamente osmiófilas, dispuestas en haces separados entre sí por espacios despejados regulares. De nuevo, los aspectos ultraestructurales eran estrechamente similares a los observados "*in vivo*" en las biopsias peritoneales de pacientes con diálisis.

40 La microscopía electrónica de barrido de coágulos de fibrina formados con diferentes concentraciones de cuerpos lamelares sintéticos mostró una arquitectura tridimensional significativamente diferente de la observada en los coágulos de fibrina habituales. Las fibras de fibrina eran más gruesas, más irregulares y más desiguales que las observadas en los coágulos habituales. Los espacios dentro de la red eran mayores debido a la separación más amplia de las fibras.

45 Las micrografías electrónicas de transmisión de coágulos de fibrina formados con cuerpos lamelares sintéticos mostraron un aspecto ultraestructural radicalmente diferente al encontrado en los coágulos habituales. Mientras que en los coágulos habituales, la geometría era exclusivamente una de las fibras de fibrina dispuestas en una red rectilínea, en los coágulos formados con cuerpos lamelares sintéticos las fibras mostraban configuraciones geométricas adicionales que eran curvilíneas o circulares, reflejando la naturaleza vesicular de los cuerpos lamelares sintéticos. Tal como se muestra mediante la microscopía electrónica de barrido, la red era más suelta debido al ensanchamiento de los espacios entre las fibras.

50

Absorbancia de la luz transmitida a 62,0 nm

Los dos reactivos, el fibrinógeno y la trombina, son solubles en solución electrolítica para dar un líquido transparente

- con sólo absorbancia mínima de la luz. El proceso dinámico de polimerización confiere una opacidad o una turbidez que aumenta con el tiempo hasta un límite. Este proceso se puede registrar con exactitud en un espectrofotómetro mediante la medición de la absorbancia de la luz a 62,0 nm. En los coágulos de fibrina habituales hay un rápido desarrollo de la turbidez que alcanza un máximo dentro de un periodo relativamente corto. Los cuerpos lamelares sintéticos poseen baja turbidez al igual que los cuerpos lamelares naturales. La adición de cuerpos lamelares sintéticos al mismo tiempo que el mezclado de trombina y fibrinógeno produce un coágulo que muestra un patrón significativamente diferente de absorbancia de la luz del que se observa en el procedimiento de formación de coágulos habitual. La turbidez se desarrolla más lentamente, y tras alcanzar una meseta a un máximo, inferior al observado en el coágulo de fibrina habitual, la turbidez vuelve a disminuir hasta niveles básicos durante un periodo de 24 horas. Las observaciones de la turbidez indican que los cuerpos lamelares sintéticos alteran extremadamente el proceso de formación de coágulos, tanto cronológica como estructuralmente, lo que se refleja en la alteración en la tasa y en la manera de polimerización del fibrinógeno para dar fibrina. Esto muestra que la incorporación de cuerpos lamelares sintéticos en un coágulo en formación da como resultado su disolución tras de 24 horas a 5 días, dependiendo del volumen y de la concentración de cuerpos lamelares sintéticos y del volumen del coágulo.
- 5
- 10
- 15 Impedancia del paso de líquidos a través de coágulos de fibrina habituales y coágulos formados con cuerpos lamelares sintéticos
- La comparación entre las velocidades de flujo de un líquido a través de redes de gel es una medición del tamaño de poro relativo en la prueba de material. Se puede formar en una jeringuilla de 2 ml un experimento sencillo llevado a cabo usando un coágulo de fibrina habitual y un coágulo de fibrina que contiene cuerpos lamelares sintéticos. Se colocó un papel filtro Whatman sobre la base de la jeringuilla para cubrir la abertura. A una presión fija, se puede medir la velocidad de paso del tampón a través de la jeringuilla. Esto muestra que el paso de líquido a través de un coágulo que contiene cuerpos lamelares sintéticos es al menos un 30% más rápido que en el coágulo de fibrina habitual, lo que indica un tamaño de poro significativamente mayor en coágulos formados en presencia de cuerpos lamelares sintéticos.
- 20
- 25 Efecto de la adición de una solución salina que contiene cuerpos lamelares sintéticos a coágulos de fibrina habituales formados previamente
- Usando las mismas concentraciones de cuerpos lamelares sintéticos que se incorporaron en coágulos de fibrina que se forman activamente, se llevaron a cabo experimentos en los que se recubrieron disoluciones de cuerpos lamelares sintéticos a diferentes intervalos de tiempo sobre coágulos de fibrina habituales formados previamente. Se encontró que a temperatura ambiente y a 37 °C, la aplicación de los cuerpos lamelares sintéticos dio como resultado una disolución del coágulo en de 24 horas a 5 días, dependiendo del volumen y de la concentración de cuerpos lamelares sintéticos y del volumen del coágulo. Los coágulos de fibrina en un sistema "in vitro" usando sólo trombina poseían uniones laterales no covalentes relativamente débiles entre las fibras. Para un factor 13 de red de fibrina estable (factor estabilizador de la fibrina), se requiere una transamidasa para efectuar la unión lateral a través de la formación de enlaces peptídicos.
- 30
- 35 Efecto de la adición de una solución salina que contiene cuerpos lamelares sintéticos sobre un coágulo de sangre completa humana formado previamente
- Se recoge sangre humana venosa extraída recientemente y se permite que coagule en tubos. Tras una hora, cuando se ha producido la retracción del coágulo, se decanta el suero y se añade una solución salina que contiene cuerpos lamelares sintéticos. Tras de 24 horas a 5 días, dependiendo del volumen y de la concentración de cuerpos lamelares sintéticos y del volumen del coágulo, se disuelve el coágulo casi completamente. Los coágulos envejecidos en tampón a 37 °C durante de 24 horas a 5 días también muestran un grado similar de disolución después de la exposición tras de 24 horas a 5 días a disoluciones que contienen cuerpos lamelares sintéticos.
- 40
- Modo de acción de los cuerpos lamelares sintéticos en la formación y la fragmentación de la fibrina
- 45 Los cuerpos lamelares representan un agente único para influir en la polimerización del fibrinógeno para dar fibrina durante el proceso activo, y también influyen en la fragmentación de la fibrina formada previamente. Su acción a este respecto es única, ya que no son enzimas proteolíticas. Los cuerpos lamelares sintéticos, como cuerpos lamelares sustitutos, son microcuerpos de 0,4 a 3 µm de diámetro, en comparación con las moléculas de proteína globular que son los participantes predominantes en las cascadas de coagulación y fibrinolítica.
- 50 Las investigaciones llevadas a cabo por el inventor indican que parte del modo de acción de los cuerpos lamelares sintéticos es secuestrar factores implicados en la coagulación mediante su unión a las bicapas fosfolipídicas. Dado que los cuerpos lamelares sintéticos son multilamelares y sumamente deformables, pueden formarse y volverse a formar cuando están en contacto entre sí. Esta propiedad de exponer una capa superficial que cambia constantemente confiere a los cuerpos lamelares sintéticos una capacidad masiva de adsorber y atrapar factores cruciales para la cascada de coagulación.
- 55 Tal como se mencionó anteriormente, la molécula de fibrinógeno es un dímero asimétrico con forma de varilla que, con la activación, polimeriza mediante asociación de extremo con extremo y de lado con lado, formando así protofibrillas. Las protofibrillas se asocian para formar fibras de fibrina y estas últimas se unen en haces de anchuras

más grandes. Las protofibrillas se enrollan de manera helicoidal. Las fibras de fibrina también se enrollan. El enrollamiento helicoidal determina el diámetro absoluto de las fibras de fibrina, porque la acreción de las fibras se detiene cuando la torsión de las fibras exteriores aumenta hasta el punto en que la cantidad y la energía necesarias para el estiramiento de las protofibrillas exteriores superan la energía disponible para la unión. El enrollamiento innato de las fibras de fibrina establece un límite en la agregación lateral y, por consiguiente, en el crecimiento radial. Se sabe que las fibras de fibrina se ajustan a una geometría rectilínea tridimensional en la red de fibrina. Aunque tanto las protofibrillas como las fibras se enrollan para conferir una resistencia máxima, las propias fibras no son curvas sino rectilíneas. Cuando se consideran coágulos de fibrina puros, el tamaño y la plasticidad de los cuerpos lamelares sintéticos les permiten filtrarse a través y entre las hebras de fibrina en el retículo en desarrollo. La presencia esférica dentro de una red de fibrina rectilínea en desarrollo impondrá una tensión estructural anómala sobre las fibrillas cuyo propio montaje en la polimerización depende del enrollamiento helicoidal. Por lo tanto, las fibras que se forman alrededor de microcuerpos curvilíneos estarán sometidas a una tensión mecánica adicional en la que la curvatura de las fibras creará un nivel de energía superior en las protofibrillas en el aspecto exterior de la que la energía de unión entre las protofibrillas. Esto dará como resultado fibras de tamaño significativamente reducido a través de la imposición de un nuevo límite inferior en el diámetro radial de las fibras. Por tanto, la presencia de cuerpos lamelares sintéticos dentro de un coágulo en desarrollo introducirá una tensión mecánica que limita la formación de redes de fibrina que se sostienen y se propagan por sí mismas.

Usos terapéuticos de disoluciones de lamelasoma natural y sintético

Dado que los cuerpos lamelares sintéticos imitan la acción de los cuerpos lamelares naturales, se pueden usar ambos como agentes terapéuticos para varios usos. La disolución de cuerpos lamelares sintéticos, con y sin adición de hialuronano y/o sulfato de condroitina B, proporciona un método de modificación del depósito y/o la eliminación de fibrina *in situ* en la mayoría de los tejidos, cavidades, vasos sanguíneos y conductos sin requerir enzimas fibrinolíticas proteolíticas o anticoagulantes que tienen efectos secundarios sistémicos potencialmente mortales. Por tanto, el papel clave de los cuerpos lamelares sintéticos o naturales en las terapias es que proporcionan la lisis o la modificación local dirigida de fibrina o de coágulos de sangre completa. Esto significa que se pueden usar cuerpos lamelares sintéticos en terapias en las que se requieren propiedades de antiadherencia o de anticoagulante.

En particular, se pueden usar cuerpos lamelares en el tratamiento de dos grupos principales de trastornos:

1. La restauración de la función y las estructuras normales en sitios sometidos a reacción inflamatoria aguda, a través de la eliminación de la fibrina extravascular para permitir la cicatrización por primera intención. Se pueden usar cuerpos lamelares para prevenir o para modificar la formación de tejido de granulación, evitando así la escarificación y la pérdida de función.
2. También se pueden usar cuerpos lamelares para tratar la formación de coágulos de sangre completa intravasculares y extravasculares. Los cuerpos lamelares sintéticos se usarán o bien para prevenir o bien para modificar la coagulación intravascular en segmentos confinados del árbol vascular. Esto se puede usar como medida preventiva en situaciones que implican cirugía vascular y manipulaciones dentro de un vaso, tales como la angioplastia coronaria, que dan como resultado actividad procoagulante y/o microémbolos en lechos capilares y arteriolas distales. Se pueden usar cuerpos lamelares sintéticos para tratar la trombosis intravascular inyectándolos en coágulos formados previamente en vasos de todos los calibres en el árbol arterial. También se pueden usar cuerpos lamelares sintéticos en disolución para licuar hematomas mediante inyecciones directas. Este tratamiento sería aplicable cuando la hinchazón local está produciendo una alteración funcional aguda o cuando la dispersión más rápida del hematoma mediante cuerpos lamelares sintéticos prevendría la cicatrización lenta por el tejido de granulación, produciendo la escarificación y la desfiguración.

Se pueden usar cuerpos lamelares sintéticos como agentes de antiadherencia en todas las formas de cirugía. En particular, los cuerpos lamelares en disolución se pueden usar en intervenciones quirúrgicas en las cavidades peritoneal, pleural, pericárdica, articular y cubiertas de tendones. También se pueden usar cuerpos lamelares en neurocirugía.

Ejemplo de cuerpos lamelares que se usan en operaciones en la cavidad peritoneal

En la cirugía abdominal abierta, se pulverizan ligeramente sobre las superficies del peritoneo visceral y parietal, en una zona lo más amplia posible, 2 ml de cuerpos lamelares sintéticos antes de llevar a cabo cualquier manipulación quirúrgica. Los cuerpos lamelares sintéticos con su fluido atrapado llegan a enredarse en la densa alfombra de superficie con microvellosidades de las células mesoteliales expuestas, antes de que comience el efecto nocivo del secado por aire. Una fina capa de cuerpos lamelares sintéticos protege el mesotelio del secado. Por lo tanto, los cuerpos lamelares sintéticos tienen *in situ* una densidad aumentada al comienzo de la operación, cuando el estímulo anómalo de abrir la cavidad induce la exudación de fibrinógeno y el depósito de fibrina sobre la superficie del revestimiento interior peritoneal expuesto. Por tanto, la fina red de fibrina que se desarrolla normalmente al comienzo de las intervenciones quirúrgicas tendrá lugar en un entorno de densidad aumentada de cuerpos lamelares sintéticos. Por lo tanto, los coágulos de fibrina extravasculares formados al inicio contendrán cuerpos lamelares sintéticos, dando como resultado la formación de una red de fibrina que es menos densa de lo normal y que estará

abierta a la degradación fibrinolítica mediante cuerpos lamelares sintéticos y el sistema fibrinolítico.

La dosis media que se pulveriza en cada ocasión cuando se usa es de 1 ml. La concentración ideal de cuerpos lamelares sintéticos es de 10×10^9 /ml. 100 microlitros de disolución de lamelasoma sintético pulverizados uniformemente cubrirán 1 m^2 de superficie peritoneal hasta una profundidad de $3 \mu\text{m}$. Según la naturaleza de la intervención quirúrgica, se debe pulverizar un 1 ml adicional de disolución de cuerpos lamelares sintéticos sobre toda la zona quirúrgica cada 30 minutos a lo largo de toda la intervención. Se deben pulverizar 2 ml finales de disolución de cuerpos lamelares sintéticos uniformemente alrededor del peritoneo inmediatamente antes de cerrar el abdomen. En una operación abdominal que dura 4 horas, el volumen total aplicado de disolución de cuerpos lamelares sintéticos es de 10 ml.

10 Las disoluciones de cuerpos lamelares sintéticos se deben usar en las laparotomías llevadas a cabo para tratar la adherenciotomía de una manera similar a la descrita para la cirugía abdominal abierta. De nuevo, en la cirugía abdominal laparoscópica que usa la técnica de neumoperitoneo, se debe pulverizar sobre el peritoneo una dosis media de 1 ml al comienzo de la operación y a una media de cada 30 minutos a lo largo de toda la intervención.

15 Los cuerpos lamelares sintéticos que se pulverizan en la cavidad peritoneal se eliminan posoperatoriamente mediante drenaje a través de los opérculos del sistema linfático en ambas zonas abovedadas del diafragma, pasando a través del conducto torácico hacia la circulación general. Los cuerpos lamelares sintéticos se fagocitan fácilmente (al igual que los cuerpos lamelares naturales) mediante el sistema reticuloendotelial. La carga obtenida a través del uso de una dosis media total de 10 ml en una operación de cuatro horas no produciría sobrecarga del sistema reticuloendotelial. Además de esta vía de dispersión de cuerpos lamelares sintéticos, hay otros dos modos
20 principales de captación en el metabolismo. Al igual que ocurre con cuerpos lamelares naturales, los cuerpos lamelares sintéticos se fagocitan por macrófagos peritoneales que reciclan los fosfolípidos, como ocurre en los alvéolos pulmonares, para la absorción por el mesotelio como un sustrato para producir nuevos cuerpos lamelares. Por tanto, cualquier exceso de cuerpos lamelares sintéticos en el periodo posoperatorio proporciona una gran reserva de sustrato fosfolipídico para soportar altos niveles de producción de cuerpos lamelares. El mantenimiento
25 de la secreción de cuerpos lamelares en el periodo posoperatorio inicial no sólo sirve para la regulación por disminución de la formación de fibrina extravascular, sino que mejora el papel antiadherente en reducir la fricción entre las capas del peritoneo.

De manera característica, las regiones de unión entre células mesoteliales están inclinadas. Por tanto, las células mesoteliales se solapan. Los núcleos de las células mesoteliales muestran características nucleares específicas
30 encontradas en las células sometidas a extremos de estiramiento. Por tanto, el mesotelio, en las zonas en las que su circunferencia normal puede expandirse hasta 10 veces, debe someterse a grandes aumentos en el área superficial con el fin de mantener una cubierta celular intacta. Los cuerpos lamelares secretados en la superficie luminal por el mesotelio pasan entre las células hacia las regiones de unión, en las que se ubican en el peritoneo normal. Su presencia regular en las regiones de unión alargadas, inclinadas, sirve como una función importante para permitir el deslizamiento sin fricciones entre los bordes celulares para permitir el estiramiento sin exponer las zonas desnudas
35 entre las células. Proporcionar un exceso de cuerpos lamelares sintéticos en el periodo posoperatorio, en el que el tejido submesotelial inflamado muestra diversos grados de edema y estiramiento del mesotelio subyacente, sirve como una protección añadida importante frente a la ruptura y la separación de la capa de células mesoteliales y frente la continuación de la exudación posoperatoria de fibrinógeno y la formación de fibrina.

40 Operaciones en otras cavidades serosas

Los procedimientos que usan cuerpos lamelares en disolución son aplicables en la prevención de adherencias durante la cirugía llevada a cabo en las cavidades pericárdica y pleural. En el pasado, no se prestó atención a la aparición de adherencias pericárdicas a la pared torácica, ya que no se consideraba que la interferencia con los movimientos cardíacos fuera perjudicial para la función cardíaca. Además, se creía que una única operación
45 cardíaca abierta era todo lo que un paciente individual requeriría en el resto de su vida. Sin embargo, más recientemente, las series de operaciones cardíacas se han vuelto cada vez más comunes. Esto significa que el tiempo invertido por el cirujano en la disección laboriosa de adherencias entre el corazón y la pared torácica anterior se ha añadido considerablemente tanto al tiempo como a la dificultad en limpiar la zona antes de llevar a cabo una operación. La administración de disolución de cuerpos lamelares al abrir la cavidad pericárdica se puede llevar a
50 cabo como en las operaciones abdominales, con una pulverización inicial de 1 ml sobre el pericardio parietal y visceral.

También se pueden usar disoluciones de cuerpos lamelares en la cirugía pulmonar para mantener una pleura móvil libremente. En varios trastornos y situaciones quirúrgicas, la adherencia pleural puede ser beneficiosa y por lo tanto, no se usarían disoluciones de cuerpos lamelares. Sin embargo, una pleura móvil libre de adherencias puede ser
55 importante cuando hay implantación tumoral pleural y se debe mantener el acceso a toda la cavidad para la administración de quimioterapia intrapleural. En particular, las implantaciones tumorales que contienen fibrina densa producen adherencias densamente colagenosas que secuestran depósitos metastásicos inaccesibles a los agentes antitumorales.

Incorporación de otros agentes terapéuticos en disoluciones de cuerpos lamelares

- 5 La presente invención también engloba la opción de incorporar otros agentes activos en y dentro de los cuerpos lamelares para efectuar y proporcionar un beneficio terapéutico dirigido durante la cirugía. Por ejemplo, en la endometriosis peritoneal, se pueden preparar cuerpos lamelares para que contengan compuestos antiestrógenos que servirán para suprimir el epitelio endometrial, así como para suprimir la formación de fibrina densa focal tras la adherenciotomía.
- 10 Además, se pueden usar cuerpos lamelares que contienen agentes quimioterapéuticos antitumorales durante operaciones en pacientes con carcinomatosis abdominal, ya que los depósitos tumorales peritoneales se implantan clásicamente en zonas desnudas del peritoneo, llegando a enredarse en coágulos de fibrina y formando adherencias densas que contienen zonas de refugio de depósitos tumorales metastásicos. Esta estrategia terapéutica también es aplicable a las cavidades pleural y pericárdica.
- 15 Disoluciones de cuerpos lamelares usadas en cirugía de articulaciones sinoviales y cubiertas de tendones
- Se pueden usar disoluciones de cuerpos en cirugía abierta y artroscópica para modificar el depósito de fibrina y para estimular la cicatrización por primera intención suprimiendo la escarificación y previniendo las adherencias en articulaciones. De manera apropiada, se deben usar volúmenes reducidos de disolución de cuerpos lamelares, dependiendo del tamaño del espacio articular.
- 20 Se pueden usar disoluciones de cuerpos lamelares en operaciones en tendones para pulverizar sobre superficies viscerales cuando estén expuestas, así como pulverizando sobre los aspectos exteriores de la cubierta del tendón para prevenir la formación de coágulos de fibrina densa.
- Uso de disoluciones de cuerpos lamelares en neurocirugía
- 25 En la cirugía del sistema nervioso periférico, las disoluciones de cuerpos lamelares y las pulverizaciones se deben usar cuando la cirugía se lleva a cabo en el perineurio.
- En la cirugía intracraneal e intrarraquídea, las meninges también se someten a reacción inflamatoria aguda a la interferencia quirúrgica, como en otras cavidades corporales. Cuando la exudación de fibrina puede dar como resultado la escarificación con efectos disfuncionales, el uso de disolución de cuerpos lamelares es una opción. Asimismo, el líquido cefalorraquídeo también contiene cuerpos lamelares secretados por el epéndimo. Por lo tanto, las operaciones para aliviar el bloqueo intracisternal pueden beneficiarse del uso de disoluciones de cuerpos lamelares para contrarrestar cualquier actividad procoagulante estimulada por la cirugía que, en caso contrario, invertiría el desenlace deseado de la intervención quirúrgica.
- 30 En la artritis reumatoide, la inflamación aguda es el procedimiento patológico cíclico que conduce a la destrucción de las articulaciones. En la inflamación aguda, hay una exudación masiva de fibrinógeno desde los vasos hiperpermeables del sinovio inflamado, sumamente vascular. Por tanto, la fibrina se deposita en los tejidos periarticulares y en el espacio articular. En la artritis reumatoide, la fibrina puede constituir hasta el 34% del volumen del líquido sinovial en el que está presente como los denominados copos y granos de arroz, mientras que capas estratificadas gruesas cubren la totalidad de las superficies articulares. Las redes de fibrina también se infiltran ampliamente por todos los tejidos periarticulares. El depósito generalizado repetido de fibrina en el tejido de granulación y en los espacios articulares da como resultado la cicatrización por segunda intención, lo que conduce a adherencias fibrosas, escarificación y obliteración del espacio articular. Vale la pena mencionar que el depósito intraarticular de fibrina también es una característica de otros tipos de inflamación articular aguda, como en la gota, la pseudogota y la enfermedad de Reiters.
- 35 Las inyecciones intraarticulares de disolución de cuerpos lamelares se pueden usar en la inflamación articular aguda para prevenir la formación de coágulos de fibrina densa y para estimular la disolución y la fragmentación de fibrina. Esto se puede llevar a cabo conjuntamente con la administración de medicación antiinflamatoria.
- Usos terapéuticos de cuerpos lamelares (sintéticos o naturales) en trastornos del oído medio y de la trompa de Eustaquio
- 45 La trompa de Eustaquio conecta las cavidades del oído medio con la faringe. Su única función es la equalización de la presión de aire en ambos lados del tímpano. Si la trompa de Eustaquio está bloqueada, se eleva la presión del aire en el oído medio, produciendo la disminución creciente de la agudeza auditiva. En 1982 se descubrió que las células del revestimiento interior en la trompa de Eustaquio secretaban surfactante pulmonar. Hasta el día de hoy, los otorrinolaringólogos no aprecian ampliamente que este hallazgo poco común es de crucial importancia en la causalidad de la enfermedad en esta parte del cuerpo. La propiedad de surfactante de los cuerpos lamelares secretados en este conducto ha dificultado quizá su comprensión de que el papel principal de la secreción de cuerpos lamelares no es la de un surfactante, sino la de proporcionar superficies antiadherentes que pueden desbloquear los exudados y trombos de fibrina.
- 50 La trompa de Eustaquio cuida una función vital en la supervivencia de un animal protegiendo la agudeza auditiva tanto del predador como de la presa. En los homínidos, la reciente adopción de la posición erguida ha dado como resultado un drenaje inferior al óptimo del oído medio, dado que ha habido un tiempo evolutivo insuficiente para la
- 55

- 5 modificación de un sistema habitual en todos los cuadrúpedos de un cráneo horizontal y un movimiento hacia delante constante. Esta deficiencia anatómica, junto con la reciente agrupación de las especies en grandes grupos, ha dado como resultado una situación en la que la otitis media con derrame u "otitis media adhesiva" es una epidemia actual que afecta hasta una tercera parte de todos los niños en algún momento del inicio de sus vidas (Bull P. D. en "Diseases of the ear, nose and throat"; Blackwell Science Ltd., Oxford, 1996, páginas 57-60). Este estado se debe a la acumulación de líquido, a menudo viscoso, dentro de la fisura del oído medio a través del bloqueo de la trompa de Eustaquio y al escaso drenaje resultante en la faringe. Esto conduce a sordera conductiva significativa lo que produce una alteración educacional y del desarrollo.
- 10 La patología de este estado se deriva de la inflamación aguda de la trompa de Eustaquio a través de la extensión desde la faringe de una infección viral y/o bacteriana. Como en todos los sitios, el exudado inflamatorio agudo contiene una alta proporción de fibrina extravascular cuya función es localizar la infección y prevenir su propagación. De nuevo, el exudado fibrinoso masivo o persistente cicatrizará por segunda intención, produciendo fibrosis submucosa, sinequia luminal (adherencias finas), estrechamiento y bloqueo del conducto. Como en otros sitios, las secuelas patológicas se derivan de lo insostenible de la capacidad de los cuerpos lamelares para garantizar la eliminación inicial de la fibrina extravascular. Por tanto, el uso de disolución de cuerpos lamelares en un estadio inicial y apropiado, a través de la administración de modo continuo o intermitente mediante inyección directa o a través de arandelas que dan acceso al oído medio y a la trompa de Eustaquio modificará la fibrina en su formación mientras que también lisa el exudado fibrinoso anterior formado previamente.
- 15
- 20 Uso novedoso de cuerpos lamelares en el tratamiento de trastornos pulmonares
- Resultados de la nueva evaluación de fibrina en la patología pulmonar
- 25 Los hallazgos de las investigaciones "*in vitro*" llevadas a cabo con respecto a la presente invención de la acción biológica sumamente potente de los cuerpos lamelares sobre la formación y la eliminación de fibrina ha ocasionado una nueva evaluación crítica de la validez de los conceptos establecidos de la etiopatogenia de todos los trastornos pulmonares que implican una respuesta inflamatoria. Estos hallazgos revelan la existencia de un papel fundamental no reconocido hasta ahora de los cuerpos lamelares en la resolución satisfactoria de enfermedades pulmonares que implican inflamación aguda y su depósito inevitable de fibrina intraalveolar. A la inversa, ahora se puede predecir que cualquier trastorno que reduce la secreción de cuerpos lamelares pulmonares va a tener efectos patológicos graves en la resolución de la respuesta inflamatoria en virtud de que no potencia la eliminación inicial de fibrina, dando como resultado la cicatrización por segunda intención, tejido de granulación y fibrosis. Por tanto, el papel de los cuerpos lamelares como cuerpos lamelares sustitutos asume un potencial terapéutico novedoso para la mejor resolución de la mayoría, sino todos, los trastornos pulmonares en los que se produce la exudación intraalveolar de fibrina.
- 30
- Papel crucial de la arquitectura alveolar pulmonar en la naturaleza de la respuesta inflamatoria
- 35 Los alvéolos pulmonares poseen paredes microscópicamente finas, de 20 - 40 micrómetros de espesor, que contiene la red capilar rica. Si un agente que provoca una reacción inflamatoria logra pasar a través de las vías respiratorias proximales, tendrá lugar una reacción inflamatoria aguda en una región con una arquitectura microscópica sumamente delicada que delimita los alvéolos pulmonares. Por tanto, en virtud de la hipervascularidad de la estructura de panal de paredes finas del pulmón, es obvio que el efecto del derrame de fibrina en tal sitio tendría efectos inmediatos y catastróficos sobre la función pulmonar. Como en otros sitios, la inflamación aguda da como resultado la congestión vascular de la red de capilares en las paredes alveolares, lo que conduce a marginación de los granulocitos, aumento de la permeabilidad de las paredes de los vasos y derrame del exudado rico en fibrinógeno alrededor y a través del epitelio pulmonar hacia el espacio alveolar. Por tanto, se deposita fibrina alrededor de las paredes de los alvéolos pulmonares en una situación en la que los neumocitos tipo II secretan cuerpos lamelares como surfactante pulmonar.
- 40
- 45 Debido a la ausencia de cualquier conocimiento en el mundo biológico o médico del efecto de los cuerpos lamelares, tal como se demuestra por la investigación realizada con cuerpos lamelares sintéticos en la formación y la eliminación de fibrina, a partir de este momento, se debe considerar cualquier explicación actual del curso de la evolución o la resolución patológica de la respuesta inflamatoria en el pulmón.
- 50 Por lo tanto, según el papel de la fibrina en la respuesta inflamatoria aguda, considerado a la luz de la vulnerabilidad estructural y funcional de los alvéolos pulmonares, no puede ser una coincidencia que el pulmón fuera el primer sitio en el que se reconoció la secreción de cuerpos lamelares, y ahora se muestra que además de cualquiera que sean las propiedades de surfactante que proporcionan, los cuerpos lamelares tienen un profundo efecto en la formación y la eliminación de fibrina extravascular.
- 55 Enfermedad de la membrana hialina
- Los fosfolípidos tensioactivos que se acumulan en los pulmones durante la última fase de la gestación, disminuyen la tensión superficial del líquido pulmonar fetal y reducen la resistencia a la aireación debida a la capilaridad en las vías respiratorias más finas. Por tanto, debe estar presente una cantidad adecuada de surfactante pulmonar secretado como cuerpos lamelares en el nacimiento para el inicio y el mantenimiento de la respiración.

La falta de surfactante neonatal da lugar a un estado conocido a veces como síndrome disneico o a veces como enfermedad de la membrana hialina. Su causa más común es la prematuridad, en la que los neumocitos tipo II en el pulmón inmaduro no consiguen secretar una suficiencia de surfactante para establecer condiciones fisiológicas normales para el mantenimiento de la respiración. El concepto biológico básico que domina totalmente el entendimiento de la fisiopatología de este síndrome y que es responsable exclusivamente de la única estrategia terapéutica, es el papel del surfactante en el establecimiento de un intercambio gaseoso adecuado entre los alvéolos y los capilares pulmonares. No se reconoce ningún otro papel para la presencia de bicapas fosfolipídicas en los alvéolos pulmonares. Por tanto, todos los esfuerzos farmacéuticos se concentran en proporcionar surfactante en su forma más completa y natural para cumplir con todos los criterios físicos y con la mecánica pulmonar del intercambio gaseoso. Sin embargo, el nombre más antiguo de enfermedad de la membrana hialina señala históricamente la preocupación de los patólogos que acuñaron este término, sobre los sorprendentes hallazgos histológicos en los alvéolos pulmonares de los recién nacidos que mueren de este estado. El uso del término "membrana" indica una barrera física entre el aire alveolar y los vasos sanguíneos subyacentes. "Membrana hialina" fue un término patológico impreciso para el material acelular eosinófilo. La histoquímica moderna y la microscopía electrónica han demostrado que, de hecho, la membrana hialina consiste en su mayor parte en fibrina.

La investigación del solicitante ha demostrado que no sólo se requieren cuerpos lamelares para establecer las condiciones físicas apropiadas para el intercambio gaseoso, sino que los cuerpos lamelares son un elemento de equilibrio clave en la modificación del depósito y la eliminación de fibrina. Por tanto, se usarán cuerpos lamelares sintéticos o naturales y se aplicarán a las vías respiratorias y a los alvéolos de los recién nacidos para obtener la disolución de la membrana hialina (fibrina) como una parte clave de una terapia doble, junto con surfactantes que contienen factores de propagación para el establecimiento del intercambio gaseoso adecuado.

La mortalidad actual, pese al uso de surfactante, se debe al hecho de que estas preparaciones no suministran una densidad de fosfolípidos suficiente como para que los cuerpos lamelares lisen y fragmenten la membrana de fibrina que, si no se elimina, invalida completamente cualquier administración de fosfolípidos tensioactivos con factores de propagación.

Uso de cuerpos lamelares en la diálisis peritoneal

Frecuentemente se produce la exudación de fibrina desde el peritoneo en la diálisis peritoneal en respuesta a una amplia variedad de estímulos que provocan una respuesta inflamatoria. Estos incluyen infecciones bacterianas y fúngicas, endotoxinas, agentes antisépticos usados en los procedimientos de intercambio, que se han introducido en la ruta del líquido de diálisis, agentes farmacológicos añadidos al líquido de diálisis, por ejemplo, antibióticos. Como forma novedosa de tratamiento para prevenir las secuelas patológicas reconocidas que pueden dar como resultado el abandono de esta terapia de mantenimiento de la vida, se puede usar la infusión intraperitoneal de una disolución que contiene una alta concentración de cuerpos lamelares sintéticos para disolver la fibrina formada y para modificar la fibrina en formación, para prevenir la formación de fibrosis peritoneal y la formación de adherencias intraabdominales, adherencias del epiplón al catéter peritoneal y el bloqueo del catéter.

Cuando se está retirando a un paciente de diálisis peritoneal, se deben infundir disoluciones de cuerpos lamelares sintéticos por catéter en el peritoneo tras el cese de la diálisis. Esto es para prevenir la formación de adherencias entre zonas de la superficie peritoneal que se han despojado de la cubierta de células mesoteliales.

La peritonitis esclerosante, una complicación poco frecuente pero grave de la diálisis peritoneal, en la que la pérdida global de mesotelio que conduce a pérdida de producción intraperitoneal de cuerpos lamelares y a exudación global de fibrina da como resultado adherencias generalizadas que no se pueden eliminar mediante intervención quirúrgica. Esta complicación habitualmente mortal se debe tratar ahora mediante infusiones por catéter de disoluciones de cuerpos lamelares sintéticos en el peritoneo. Al comienzo de este estado, el paciente debe recibir diálisis continua en la que el líquido de diálisis contiene una cantidad valorada de cuerpos lamelares sintéticos. Si se va a llevar a cabo la adherenciotomía quirúrgica generalizada, la exposición a las disoluciones de cuerpos lamelares sintéticos debe comenzar intraoperatoriamente y se debe continuar bajo monitorización ecográfica abdominal regular hasta que se regenera una capa de células mesoteliales a partir de células madre para cubrir las superficies disecadas de partida del peritoneo visceral y parietal, durante un periodo que debe oscilar desde doce hasta veinte días.

Producción de cuerpos lamelares sintéticos

En este documento se ha tratado el uso de cuerpos lamelares sintéticos y a continuación se proporciona información relacionada un método para llevar esto a cabo. En esta invención se construyen microcuerpos multilamelares fosfolipídicos usando fosfolípidos específicos en proporciones similares a las encontradas en cuerpos lamelares en tejidos normales. La característica clave que distingue los microcuerpos multilamelares fosfolipídicos descritos en la presente solicitud de los liposomas es su bajo contenido o ausencia de colesterol. En las aplicaciones biomédicas, los liposomas, como constructos sintéticos, están diseñados principalmente para la contención compartimental y la conservación de productos farmacéuticos y agentes diversos. Por lo tanto, se construyen con altos niveles de colesterol lo que confiere estabilidad de membrana y baja porosidad, imitando las membranas celulares de los mamíferos. Por lo tanto, se deduce que la concentración de colesterol en la bicapa es el factor determinante clave de la semivida circulatoria para los liposomas diseñados como vehículos farmacológicos. El efecto inhibitorio del

- 5 colesterol en la captación de liposomas por parte del sistema linforreticular, tal como se mide en el hígado y en el bazo, está bien establecido (Patell H. M. *et al.*, 1983). En el contraste directo, los microcuerpos multilamelares fosfolipídicos, modelados según las propiedades de los cuerpos lamelares, se captan fácilmente por las células fagocíticas y como en el caso de los liposomas con bajo contenido en colesterol, se eliminan rápidamente de la circulación por el tejido linforreticular.
- Los constituyentes fosfolipídicos principales de los cuerpos lamelares son fosfatidilcolina (PC), esfingomielina (SPH), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS), fosfatidilinositol (PI) y lisolecitina (LPC). La composición de fosfolípidos de los cuerpos lamelares muestra una ligera variación según la célula de origen.
- 10 La PC es el fosfolípido principal en los cuerpos lamelares, independiente del sitio de origen. La concentración de PC en porcentaje varía desde aproximadamente el 70% en el lavado pulmonar hasta el 45% en el líquido sinovial (Refs). El siguiente fosfolípido en la concentración de clasificación es la SPH (5-15%). A continuación, PE, PS, PI, PG y LPC están presentes en concentraciones en porcentaje diversas, de un sólo dígito, en los cuerpos lamelares según el sitio de origen.
- 15 La composición de fosfolípidos y colesterol preferida para los microcuerpos multilamelares fosfolipídicos comprende: 54% de PC, 19% de SPH, 8% de PE, 4% de PS, 3% de PI y 10% de colesterol. Estos valores son medias y se ha encontrado el siguiente intervalo de composiciones en los cuerpos lamelares naturales (investigación privada): 44-60% de PC, 15-23% de SPH, 6-10% de PE, 2-6% de PS, 2-4% de PI y 4-12% de colesterol. Estas cifras son en porcentaje en peso.
- 20 También se puede incorporar LPC a los microcuerpos multilamelares en un 2% en peso, que se deduce del intervalo de 0-3% encontrado en los cuerpos lamelares naturales.
- 25 Naturalmente, se conocen bien vesículas fosfolipídicas en la forma de liposomas. Sin embargo, los expertos en la técnica obtienen liposomas con altas concentraciones de colesterol para mejorar su rigidez. Se debe considerar que los liposomas que contienen colesterol al 20% o inferior tienen un escaso contenido en colesterol (Love W. G. *et al.*, 1990). Los liposomas que incorporan una razón alta (50%) de colesterol, en los que es equimolar con los fosfolípidos, tienen una estructura sumamente estable (Kirby *et al.*, 1980; Senior *et al.*, 1982) y por tanto, hasta esta invención, que se sepa, no ha sido obvio intentar usar microcuerpos multilamelares con bajo contenido en colesterol. Se ha encontrado que el contenido en colesterol de los cuerpos lamelares derivados de alvéolos pulmonares contiene aproximadamente el 10% de colesterol (Schmitz G. y Muller J., 1991) (J. Lipid Research 32: 1539).
- 30 Es importante la presencia de esfingomielina en los cuerpos lamelares naturales y en los microcuerpos multilamelares fosfolipídicos reivindicados en la presente invención. Que se sepa, generalmente no se usa la esfingomielina en los liposomas y sirve para dar flexibilidad y blandura a los cuerpos lamelares. La tecnología de liposomas convencional enseña que es mejor la rigidez para la administración productos químicos; sin embargo, se ha encontrado que los microcuerpos multilamelares fosfolipídicos flexibles, con bajo contenido en colesterol, que contienen esfingomielina son ideales para la administración de antígeno a células presentadoras de antígenos.
- 35 Los microcuerpos multilamelares fosfolipídicos (cuerpos lamelares sintéticos) se preparan mediante una técnica similar a la usada para producir vesículas multilamelares agitadas a mano (New RRC, 1990). Se disuelve la mezcla de fosfolípidos, junto con el colesterol en los porcentajes dados en peso, en una mezcla de disolventes de cloroformo/metanol (2:1, volumen/volumen). Se introduce la disolución lipídica en un matraz de fondo redondo y se une a un evaporador giratorio. Se vacía el matraz y se hace girar a 60 r. p. m. en un baño de agua controlado termostáticamente a una temperatura de 30 °C hasta que se deposita una película lipídica seca. Se introduce nitrógeno en el matraz y se elimina el disolvente residual antes de su conexión a un liofilizador en el que se somete a un alto vacío a temperatura ambiente durante una hora. Tras liberar el vacío y tras una purga con nitrógeno, se añade solución salina que contiene solutos (antígeno seleccionado) para su atrapamiento. Se hidrata el lípido dentro del matraz, se purga con nitrógeno, se une al evaporador y se hace girar a 60 r. p. m. a temperatura ambiente
- 40 durante treinta minutos. Se deja reposar la suspensión durante dos horas a temperatura ambiente para completar el procedimiento de hinchamiento.
- 45 Por lo tanto, se puede observar que existen muchos usos para las disoluciones de cuerpos lamelares en intervenciones quirúrgicas. También se debe observar que las realizaciones dadas a conocer anteriormente son simplemente a modo de ejemplo de la invención, que puede ser materializada de muchas formas diferentes. Por lo tanto, los detalles descritos en esta memoria no han ser interpretados como restrictivos sino meramente como una
- 50 base para las Reivindicaciones y para enseñar a un experto en la técnica en lo que se refiere a los diversos usos de la presente invención de cualquier manera apropiada.

REIVINDICACIONES

1. Cuerpos lamelares que comprenden fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en el tratamiento de un trastorno pulmonar que acarrea una respuesta inflamatoria.
- 5 2. Una disolución de cuerpos lamelares que comprende fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol, que contiene compuestos antiestrógenos para el tratamiento de la endometriosis peritoneal.
- 10 3. Una disolución de cuerpos lamelares que comprende fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol, que contiene agentes quimioterapéuticos antitumorales para uso en el tratamiento de metástasis en las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica.
4. Una disolución de cuerpos lamelares que comprende fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en el tratamiento de la inflamación articular aguda.
5. La disolución de cuerpos lamelares de la Reivindicación 4 en combinación con una medicación antiinflamatoria.
- 15 6. Cuerpos lamelares que comprenden fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en el tratamiento de la otitis media.
7. Una disolución de cuerpos lamelares que comprende fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en el tratamiento de la escarificación y en la prevención de la adherencia de las articulaciones.
- 20 8. Cuerpos lamelares que comprenden fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en el tratamiento de trastornos pulmonares en que se produce exudación intraalveolar de fibrina.
- 25 9. Cuerpos lamelares que comprenden fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol en combinación con surfactantes que contienen factores de propagación para el establecimiento de un adecuado intercambio gaseoso, para uso en el tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina.
10. Cuerpos lamelares que comprenden fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en tratamientos en combinación con diálisis peritoneal.
- 30 11. Cuerpos lamelares que comprenden fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol en combinación con diálisis peritoneal para uso en el tratamiento de la peritonitis esclerosante.
12. Una disolución de cuerpos lamelares que comprende fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y colesterol para uso en el tratamiento de hematomas.

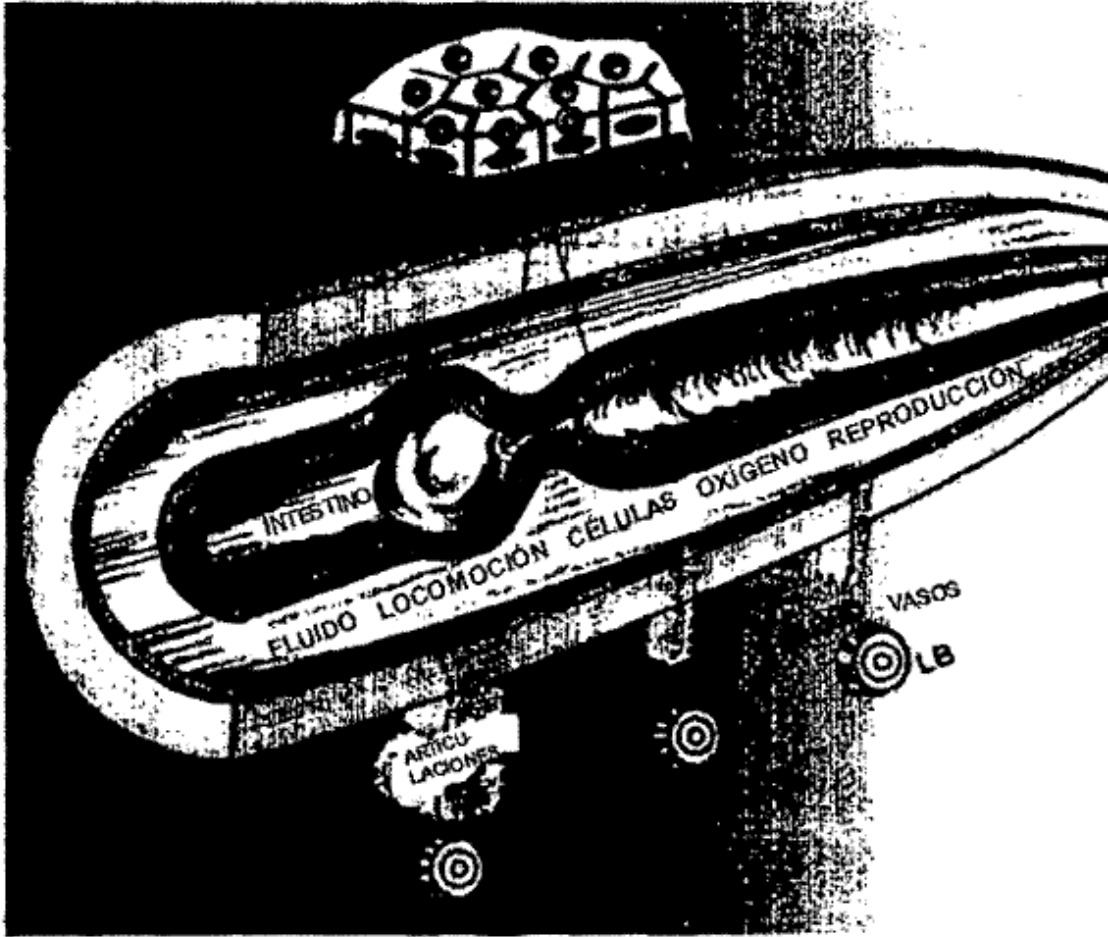


Fig. 1

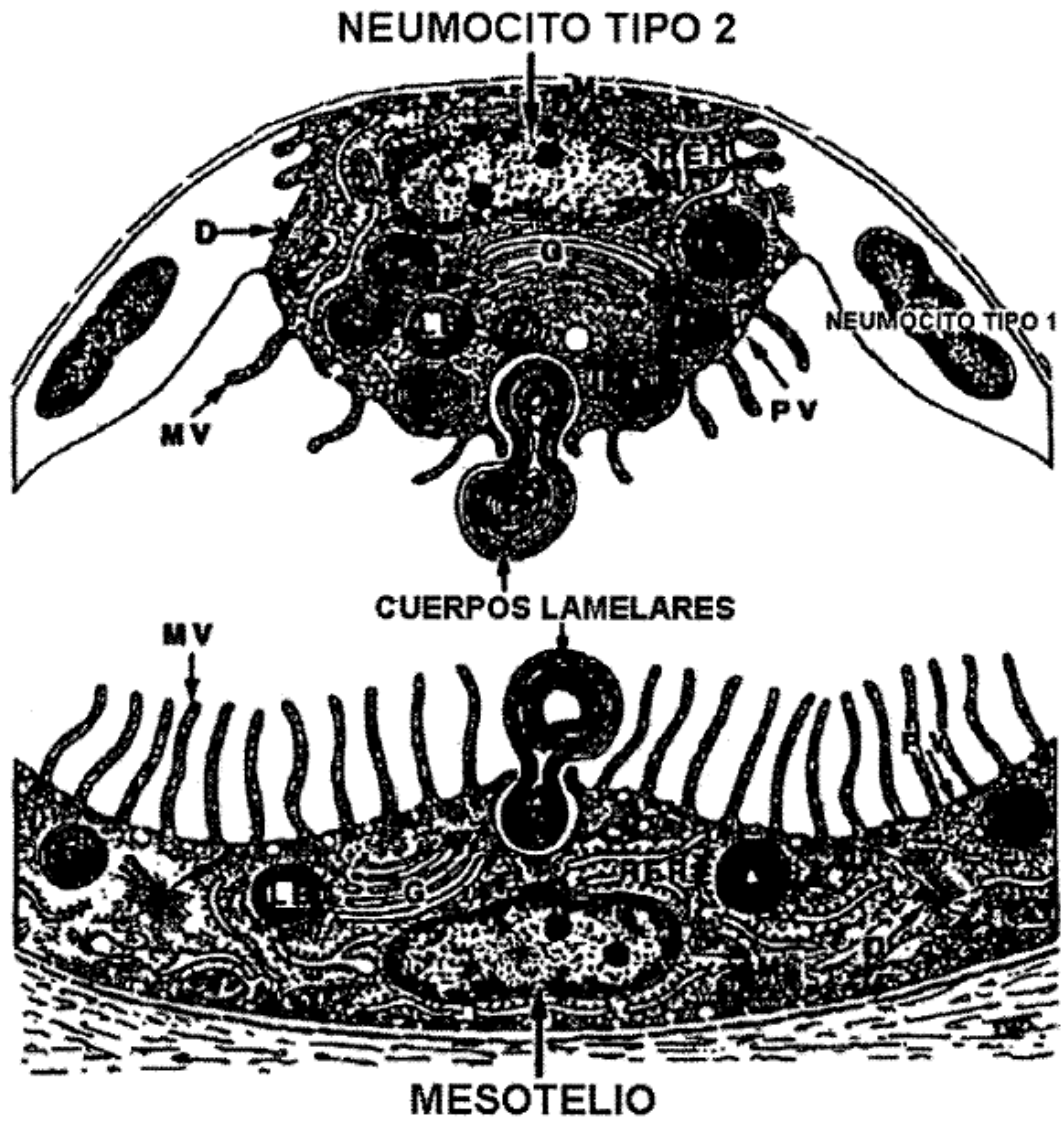


FIG. 2

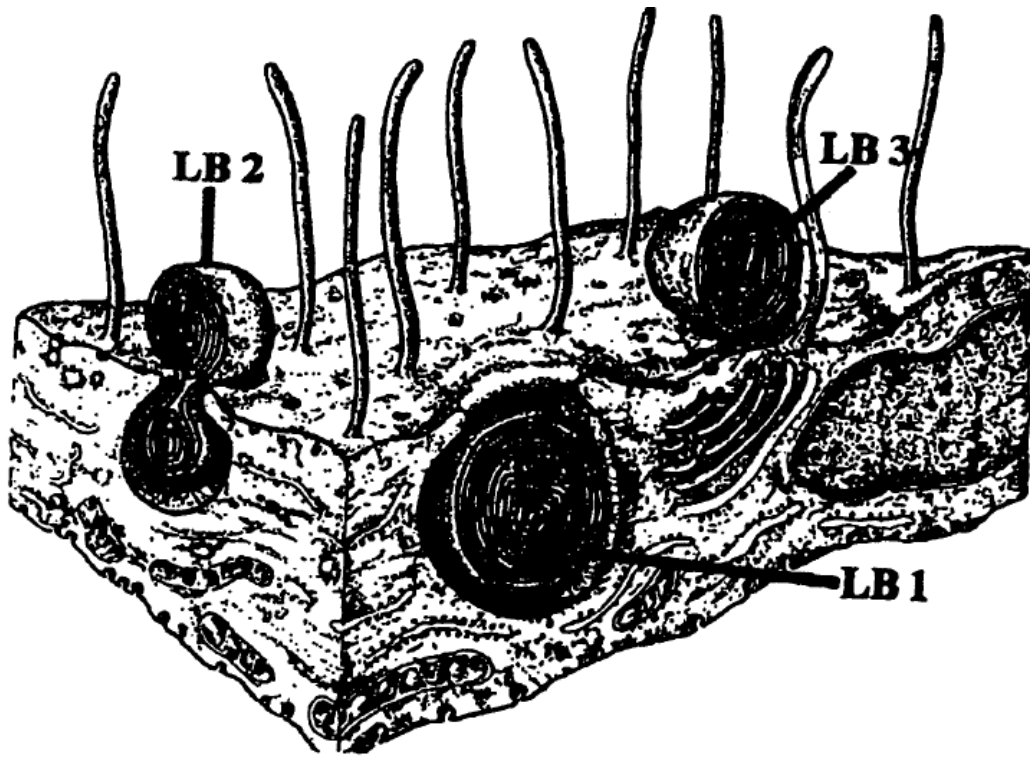


Fig 3

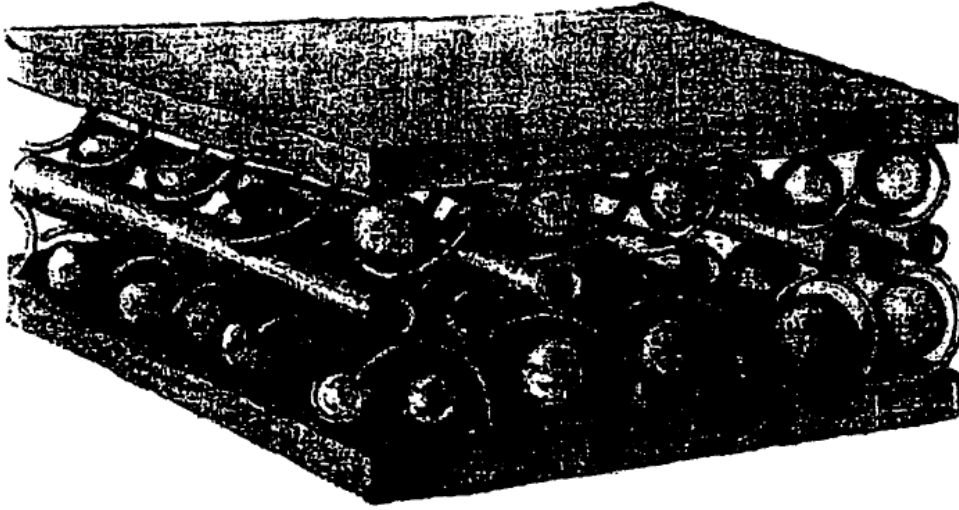


FIG. 4

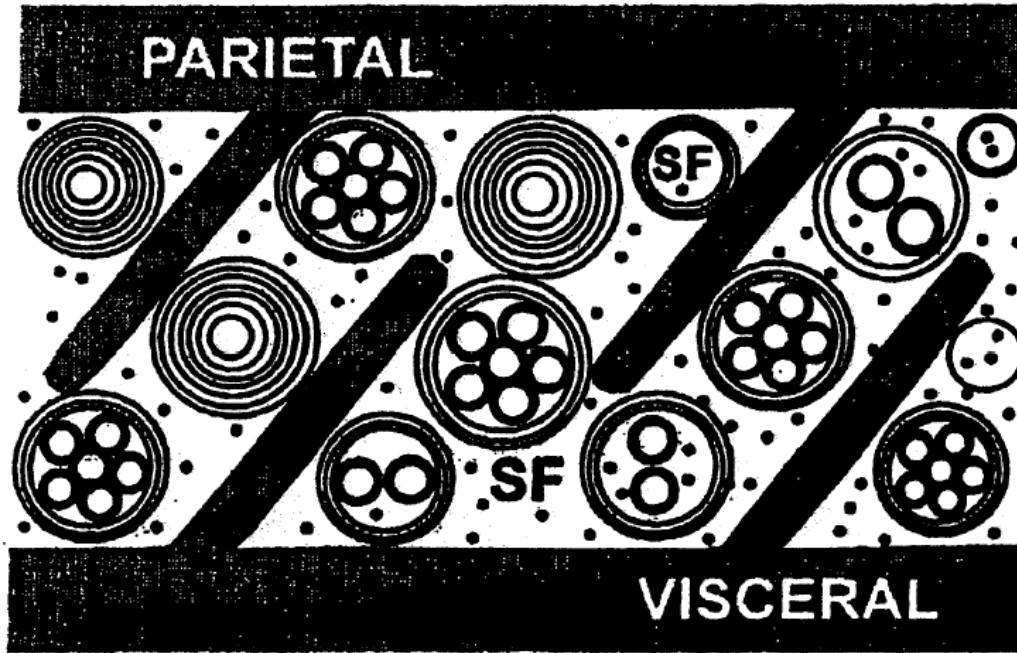


Fig. 5



FIG. 6