

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 751**

51 Int. Cl.:

A61M 31/00 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/06 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61B 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2008 E 08725938 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2134408**

54 Título: **Sistemas, métodos y composiciones para prevenir la adherencia de tejido**

30 Prioridad:

09.03.2007 US 716266

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

25.03.2014

73 Titular/es:

**NEOMEND, INC. (100.0%)
60 Technology Drive
Irvine, California 92618, US**

72 Inventor/es:

**CASSINGHAM, CHARLES VAUGHN y
MEZGER, WILLIAM JEROME**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 450 751 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

Sistemas, métodos y composiciones para prevenir la adherencia de tejido

Campo de la invención

5 La invención se refiere en general, a una composición de materiales biocompatibles y su aplicación al tejido corporal, para obtener resultados terapéuticos deseados.

Antecedentes de la invención

10 La formación de adherencias después de una cirugía o traumatismo se considera generalmente indeseable. Por ejemplo, las adherencias que se forman tras una cirugía intestinal, p. ej., resección de intestinos, reparación de hernias, etc., pueden causar obstrucción del intestino. Las adherencias que se forman cerca del sitio de fractura de un hueso, puede reducir o impedir el movimiento normal del área reparada al restringir el movimiento natural de los tendones sobre el hueso adyacente. Las adherencias también pueden formarse en las proximidades de nervios y afectar las transmisiones de los nervios, con una resultante disminución de la función sensorial o motora.

15 Los materiales de hidrogel que pueden servir adecuadamente como selladores de heridas, p. ej., que poseen una alta resistencia del gel y a la degradación durante el tiempo de cicatrización de las heridas (aproximadamente 5-10 días), pueden no servir adecuadamente como agentes barrera a la adherencia, el cual se debe degradar relativamente rápido. Sin embargo, los materiales de hidrogel que proporcionan una degradación relativamente rápida también pueden poseer una resistencia del gel que sea relativamente débil. Equilibrar estas dos cualidades, alta resistencia del gel y rápida degradación, plantea un reto técnico.

20 La solicitud de patente internacional PCT WO 02/102864 describe una composición reticulable con un componente electrofílico y componente nucleofílico no proteínico. La solicitud de patente internacional PCT WO 01/66017 describe una composición reticulable que comprende dos materiales electrofílicos con dos diferentes grupo funcionales.

Sumario de la invención

25 Se describen métodos y composiciones que comprenden un material electrofílico combinado con un primer componente que tiene al menos tres grupos funcionales y un segundo componente que tiene dos grupos funcionales. El material electrofílico combinado se reticula con un material nucleofílico, para formar una estructura no líquida tridimensional o hidrogel. La estructura puede servir, p. ej., como una barrera a la adherencia. La estructura proporciona una resistencia del gel suficientemente alta durante un razonable periodo de formación de adherencia, que sirve como una barrera a la adherencia, aunque se disuelve en un período de tiempo razonable después de
30 desaparecer la necesidad de una barrera a la adherencia.

Las características y las ventajas de las invenciones se describen en la descripción y dibujos siguientes, así como en las reivindicaciones anexas.

Breve descripción de las figuras

35 La Fig. 1, es una representación gráfica en la que se compara la resistencia del gel y la degradación del gel de una estructura de hidrogel que comprende un PEG multifuncional, con respecto a una estructura de hidrogel que comprende un PEG lineal.

La Fig. 2, es una representación gráfica en la que se compara la resistencia del gel y la velocidad de degradación del gel de diversos geles de PEG híbridos, que comprenden un primer componente de PEG que tiene al menos tres grupos funcionales y un segundo componente de PEG que tiene dos grupos funcionales.

40 La Fig. 3, es un vista lateral de una porción separada y en sección, de una realización de un dispositivo para mezclar un material nucleofílico con un material electrofílico, que comprende una mezcla de un primer componente que tiene al menos tres grupos funcionales y un segundo componente que tiene dos grupos funcionales, y para pulverizar la mezcla sobre un sitio del tejido.

45 La Fig. 4, es un vista lateral de porciones separadas y en sección, de otra realización de un dispositivo para mezclar un material nucleofílico con un material electrofílico, que comprende una mezcla de un primer componente que tiene al menos tres grupos funcionales y un segundo componente que tiene dos grupos funcionales, y para pulverizar la mezcla sobre un sitio del tejido.

50 La invención se puede realizar de varias maneras, sin apartarse de sus características esenciales. El alcance de la invención se define en todas las realizaciones que se sitúan dentro del significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones, pretendiendo por tanto que sean abarcadas por las reivindicaciones.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

I. Composición de barrera a la adherencia

5 Se describe una composición según la reivindicación 1, que es adecuada para usar en diversos procedimientos biológicos, y en particular, que proporciona una barrera a la adherencia. La composición comprende un material electrofílico combinado, que se mezcla con un material nucleofílico y un material tampón. Cuando se mezclan, los materiales electrofílico y nucleofílico combinados reaccionan por reticulación, formando una estructura de hidrogel no líquida tridimensional.

A continuación, se describirá cada uno de los materiales de forma separada.

A. El material electrofílico combinado

10 El material electrofílico comprende una combinación que incluye un primer componente biocompatible hidrofílico con al menos tres grupos funcionales (es decir, en resumen, el primer componente es "multifuncional") y el segundo componente biocompatible que comprende poli(etilen glicol) (PEG) que tiene dos grupos funcionales (es decir, en resumen, el segundo componente es "lineal" o "bifuncional"). El material combinado también se puede llamar material "híbrido", puesto que incluye tanto un componente lineal (bifuncional) como un componente no lineal (multifuncional) (que posee tres o más grupos funcionales) presentes en la combinación.

15 Uno o ambos componentes lineal y no lineal pueden comprender un polímero sintético. Por ejemplo, uno o ambas porciones del primer y del segundo componentes pueden comprender poli(etilen glicol), poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidina), poli(etiloxazolina) y copolímeros de bloque poli(etilen glicol)-co-poli(propilen glicol), que tienen la estructura apropiada (lineal o no lineal). Alternativamente, uno o tanto el primer como el segundo componentes pueden comprender un material no sintético derivatizado electrofílicamente. Por ejemplo, polisacáridos, carbohidratos y proteínas se pueden derivatizar electrofílicamente con al menos tres grupos funcionales y un grupo funcional lineal.

20 Además, alternativamente las proteínas con una o más sustituciones, supresiones, o adiciones en la estructura primaria se pueden usar como el primer y/o segundo componentes. En esta disposición, la estructura primaria de la proteína no se limita a la encontrada en la naturaleza, puesto que una secuencia de aminoácido se puede diseñar sintéticamente para lograr una determinada estructura y/o función y después incorporarla al material. La proteína se puede producir u obtener de manera recombinante a partir de fuentes naturales.

A continuación, se describirán por separado el material multifuncional y el material lineal.

(i) Componente electrofílico multifuncional

30 En una realización representativa, el primer componente polimérico comprende un material de poli(etilen glicol) (PEG) multifuncional con un peso molecular preferiblemente entre 9.000 y 12.000, y lo más preferiblemente de 10.500 ± 1.50 . Se ha demostrado que el PEG es biocompatible y no tóxico en una variedad de aplicaciones fisiológicas. Las concentraciones preferidas del polímero son de 5% a 35% en peso, más preferiblemente de 5% a 20% en peso. El polímero se puede disolver en una variedad de disoluciones, aunque se prefiere agua esterilizada.

35 El material de PEG multifuncional más preferido se puede expresar generalmente como compuesto de la fórmula:



en donde:

RCD es una región de control de la degradación.

GR es un grupo reticulante.

40 $n \geq 3$.

45 El GR electrofílico es responsable de la reticulación del material nucleofílico, así como de unir la composición con el material similar en el tejido circundante. El GR se puede seleccionar para que reaccione selectivamente con tioles, reaccione selectivamente con aminas, o reaccione con tioles y aminas. Los grupos reticulantes GR que son selectivos para tioles incluyen vinil sulfona, N-etil maleimida, yodoacetamida y disulfuro de ortopiridilo. Los grupos reticulantes GR que son selectivos para aminas incluyen aldehídos. Los grupos electrofílicos no selectivos incluyen ésteres activos, epóxidos, oxycarbonilimidazol, nitrofenil carbonatos, tresilato, mesilato, tosilato, e isocianato.

Los grupos reticulantes GR preferidos son ésteres activos, aún más preferido, es un éster de N-hidroxisuccinimida. Los ésteres activos son preferidos puesto que reaccionan rápidamente con grupos nucleofílicos y tienen un grupo saliente no tóxico, p. ej., hidroxisuccinimida.

5 La selección de un GR particular puede depender de cual componente (multifuncional o lineal) del material híbrido comprende la mayoría de material híbrido. Por ejemplo, una hidroxisuccinimida, tal como succinato de succinimidilo puede ser el GR cuando el componente lineal del material híbrido es prevalente. El glutarato de succinimidilo puede ser el GR seleccionado, cuando el componente multifuncional es prevalente en el material híbrido. Sin embargo, se entiende que diversos compuestos descritos previamente se podrían usar en combinación.

La concentración del GR en el material polimérico se puede usar para controlar la velocidad de gelificación. Sin embargo, los cambios en esta concentración normalmente también producen cambios en las propiedades mecánicas deseadas del hidrogel.

10 El hidrogel es deseablemente también capaz de transformarse en el tiempo mediante mecanismos fisiológicos desde el estado sólido a un estado líquido biocompatible, que puede ser eliminado por el cuerpo en un procedimiento denominado "degradación". La velocidad de degradación se controla mediante la región de control de degradación (RCD), la concentración de los grupos reticulantes GR en el material polimérico, y la concentración de los grupos nucleofílicos en el material nucleofílico. Los cambios en estas concentraciones normalmente también producen cambios en las propiedades mecánicas del hidrogel, así como en la velocidad de degradación.

15 La mejor manera de controlar la velocidad de degradación es mediante la selección de del resto químico en la región de control de degradación, RCD. Si no se desea la degradación, se puede seleccionar una RCD para evitar la biodegradación o se puede crear el material sin una RCD. Sin embargo, si se desea la degradación, se puede seleccionar una RCD degradable hidrolíticamente o enzimáticamente. Ejemplos de restos degradables hidrolíticamente incluyen diácidos saturados, diácidos insaturados, poli(ácido glicólico), poli(ácido DL-láctico), poli(ácido L-láctico), poli(ϵ -caprolactona), poli(δ -valerolactona), poli(γ -butirolactona), poli(amino ácidos), poli(anhídridos), poli(ortoésteres), poli(ortocarbonatos) y poli(fosfoésteres), y derivados de los mismos. Una RCD degradable hidrolíticamente preferida es gluturato. Ejemplos de RCD degradable hidrolíticamente incluyen Leu-Gly-Pro-Ala (enlace sensible a la colagenasa) y Gly-Pro-Lis (enlace sensible a la plasmina). También, se debe apreciar que la RCD podría contener combinaciones de grupos degradables p. ej., poli(ácido glicólico) y diácido.

25 Se adquiere un material polimérico iniciador multifuncional en Shearwater Polymers Inc. (designación del producto: PEG4SG, con un intervalo de peso molecular entre 9.000 y 12.000) (se denominará "PEG Shearwater"). La cromatografía por permeación en gel del PEG Shearwater revela que (en peso molecular) 59,2% del PEG Shearwater comprende polímero de PEG de 4 brazos.

30 Alternativamente, otro material polimérico iniciador multifuncional preferido se puede adquirir en SunBio Company (P4SG10) con un peso molecular de 10.500 ± 1.500 (que se denominará "PEG SunBio"). La cromatografía por permeación en gel del PEG SunBio revela que (en peso molecular) 3,1% del PEG SunBio comprende polímero de PEG de 3 brazos y 90,7% del PEG SunBio comprende polímero PEG de 4 brazos.

(ii) Componente electrofílico lineal

35 El segundo componente del material polimérico combinado comprende un material de PEG lineal o bifuncional, que tiene un peso molecular entre 1.000 y 15.000, y más preferiblemente en el intervalo de 2.000 a 4.000, siendo el peso molecular más preferido 3.400 ± 600 . El material de PEG lineal puede ser uno cualquiera de los materiales disponibles comercialmente.

El material de PEG lineal más preferido se puede expresar generalmente como compuestos de la fórmula:



40 en donde:

RCD es una región de control de la degradación.

GR es un grupo reticulante.

$n = 2$.

45 La selección de GR electrofílico y RCD para el material de PEG lineal, se rige por las consideraciones de selección descritas previamente para el material de PEG multifuncional.

50 Tanto el componente de PEG multifuncional como el lineal pueden reaccionar con agua (es decir, se hidrolizan), perdiendo por tanto la capacidad de reaccionar con el componente nucleofílico. Por este motivo, el material combinado se almacena deseablemente en seco antes de usar y se disuelve en condiciones en las que no se hidroliza rápidamente. El recipiente de almacenaje para el material combinado se vacía deseablemente por medio de un vacío, y el material combinado se almacena allí bajo atmósfera de un gas inerte, tal como argón o nitrógeno. Otro método para envasar el material combinado es liofilizar el material combinado y almacenarlo a vacío, o bajo atmósfera de un gas inerte, tal como argón o nitrógeno. La liofilización proporciona los beneficios de un largo almacenamiento y estabilidad del producto, así como también permite la rápida disolución del material combinado en agua.

B. componente nucleofílico

Como se describió previamente, el material híbrido se mezcla o combina con una proteína hidrofílica.

5 En una realización, la proteína nucleofílica comprende una proteína hidrofílica no inmunogénica. Ejemplos incluyen suero, fracciones de suero, y disoluciones de albúmina, gelatina, anticuerpos, fibrinógeno, y proteínas de suero. Además, se pueden usar derivados solubles en agua de proteínas hidrófobas. Ejemplos incluyen disoluciones de colágeno, elastina, quitosano y ácido hialurónico. Asimismo, se pueden usar proteínas híbridas con una o más sustituciones, supresiones, o adiciones, en la estructura primaria.

10 Igualmente, las estructuras de proteína primarias no se limitan necesariamente a las encontradas en la naturaleza. Se puede diseñar sintéticamente una secuencia de aminoácido, para lograr una particular estructura y/o función y después incorporarla en el material nucleofílico. La proteína se puede producir u obtener de manera recombinante a partir de fuentes naturales.

15 Una disolución proteínica representativa es albúmina de suero humano al 25% según la farmacopea de EE.UU. (U.S.P.) o inferior, más preferiblemente al 20% o inferior, y lo más preferiblemente aproximadamente al 15%. Una relación preferida de albúmina a material polimérico híbrido es aproximadamente 6,5:1 material polimérico híbrido / albúmina. La albúmina de suero humano es preferida debido a su biocompatibilidad y su fácil disponibilidad.

20 Cuando se mezclan en condiciones de reacción adecuadas (como se describirá más adelante), el material electrofílico y el material nucleofílico combinados reaccionan, reticulándose entre sí. La reticulación de los materiales forma una barrera mecánica tridimensional, que también se puede caracterizar como un hidrogel. La velocidad a la que tiene lugar la reacción de reticulación, para formar un gel que posea suficiente resistencia cohesiva y adhesiva para formar una barrera a la adherencia, establece lo que se denomina "tiempo de gelificación".

C. El componente tampón

El primer y segundo materiales se mezclan deseablemente en conjunción con un material tampón.

25 Las condiciones que aceleran la reacción con la proteína, como se describió previamente, incluyen un aumento de la temperatura, un aumento de la concentración, y un aumento del pH (es decir, un aumento del pH alcalino). En el contexto de prevención de la adherencia, la temperatura *in situ* no se puede variar fácilmente, así que variar las concentraciones y el pH son los principales métodos de control.

30 La finalidad del material tampón es establecer un pH inicial para lograr un tiempo de gelificación deseado, y para mantener el pH puesto que ácido añadido se produce por la liberación de N-hidroxisuccinimida durante la reticulación e hidrólisis.

35 Fosfato, tris-hidroximetilaminometano (tris), bicarbonato y carbonato son todos materiales tampón bicompatibles no tóxicos. Un material tampón preferido es un material de bicarbonato con una concentración de aproximadamente 100 mM a 300 mM y que varía en un intervalo de pH de aproximadamente 8 a 11. El fosfato proporciona una capacidad amortiguadora aumentada a la albúmina, a concentraciones de pH de hasta aproximadamente 8,5. Tris proporciona una capacidad amortiguadora aumentada a la albúmina, a concentraciones de pH de hasta aproximadamente 9,5. La adición de tris a la albúmina (Plasbumin) a una concentración de 60 mM dobla aproximadamente, la capacidad amortiguadora de la albúmina a un pH cerca de 9. El carbonato proporciona una capacidad amortiguadora aumentada a la albúmina en los intervalos superiores de pH. Dependiendo del tiempo de gelificación a lograr, se pueden usar formulaciones de tris, carbonato, bicarbonato y albúmina en el material tampón.

40 II. La composición de barrera a la adherencia

Como se describió previamente, el componente de PEG electrofílico multifuncional se combina con el componente de PEG electrofílico lineal, creando el material electrofílico de PEG híbrido. A continuación, el material electrofílico de PEG híbrido se mezcla con el material proteínico nucleofílico en presencia de un material tampón.

45 El material polimérico de PEG combinado o híbrido puede tener cualquier relación en peso o intervalo entre el primer componente y el segundo componente. Preferiblemente, la relación en peso varía entre aproximadamente 10% y 90% en peso para el primer componente, y consecuentemente, de aproximadamente 90% a 10% en peso para el segundo componente. En una realización representativa, el primer componente y el segundo componente comprenden por separado aproximadamente 50% ($\pm 20\%$) en peso del material electrofílico (es decir, una relación en peso de aproximadamente 1:1).

50 En una realización representativa, un material polimérico combinado o híbrido comprende un primer componente que tiene un compuesto de PEG con una funcionalidad de 4 brazos (es decir, 60% en peso) y un segundo componente que tiene un compuesto de PEG con una funcionalidad lineal (es decir, 40% en peso). En esta realización, la relación de la funcionalidad de 4 brazos a funcionalidad lineal es de aproximadamente 1:2. El peso

molecular individual del segundo componente lineal es de aproximadamente 3.400, y el peso molecular individual del primer componente de 4 brazos es de aproximadamente 10.000.

El material polimérico combinado o híbrido se mezcla con un material de albúmina tamponado a una relación de 6,5:1. La composición resultante tendrá generalmente, una concentración de aproximadamente 0,03 mM para el segundo componente lineal y de aproximadamente 0,015 mM para el primer componente de 4 brazos.

El material electrofílico de PEG combinado o híbrido reacciona con los grupos amino del material proteínico nucleofílico y otros proteínas del tejido que pueden estar presentes *in situ*, con la liberación de N-hidroxisuccinimida y la formación de un enlace entre el material de PEG (tanto el componente multifuncional como el lineal) y el material proteínico. Cuando hay múltiples grupos éster reactivos por molécula de PEG, y cada proteína tiene muchos grupos reactivos, se forma una red de enlaces, uniendo todas las moléculas de albúmina entre sí y a proteínas de tejido adyacentes. Este grado de reticulación tiene lugar durante el denominado tiempo de gelificación.

El material tampón establece un pH inicial para lograr un tiempo de gelificación deseado, y mantiene el pH conforme se produce ácido añadido mediante la liberación de N-hidroxisuccinimida durante la reticulación y la hidrólisis. Para minimizar la liberación de calor durante la reacción de reticulación, la concentración de los grupos reticulantes (GR) del componente polimérico fundamental se mantiene preferiblemente a menos de 5% de la masa total de la reacción reactiva, y más preferiblemente a aproximadamente 1% o menos. La baja concentración del grupo reticulante (GR) es también beneficiosa puesto que la cantidad de grupo saliente también se minimiza. En una típica aplicación clínica, se produce aproximadamente 14 mg de un grupo saliente no tóxico durante la reacción de reticulación, un resultado deseado adicional. En una realización preferida, el GR que comprende un éster de N-hidroxisuccinimida ha demostrado capacidad para participar en la reacción de reticulación con la albúmina, sin producir respuestas inmunes adversas en humanos.

El uso de polímeros de PEG combinados o híbridos como se describió previamente, proporciona una sorprendente ventaja cuando se usa albúmina como el material nucleofílico. Cuando se reticula con polímeros de PEG híbridos, la concentración de albúmina se puede reducir a 25% y menos. Usos pasados solamente de polímeros de PEG bifuncionales requieren concentraciones de albúmina muy por encima del 25%, p. ej., de 35% a 45%. El uso de menores concentraciones de albúmina se traduce en superiores propiedades sellantes de tejido con aumento de la elasticidad, un resultado deseado adicional. Por otra parte, la albúmina de suero humano al 25%, según la farmacopea de EE.UU. (U.S.P.), está comercialmente disponible de varios suministradores, sin embargo concentraciones superiores de albúmina de suero humano, según la farmacopea de EE.UU. (U.S.P.), no están comercialmente disponibles. Al usar materiales comercialmente disponibles se elimina la diálisis y ultrafiltración de la disolución de albúmina, como se describió en la técnica anterior, reduciendo significativamente el coste y la complejidad de la preparación de la disolución de albúmina.

La composición que comprende un material polimérico combinado o híbrido como se describió previamente, posee una resistencia del gel deseablemente alta (RG) durante todo el período de tiempo de cicatrización de la herida (aproximadamente 5-10 días), con una resistencia inicial a la degradación. Se ha determinado que la composición que comprende un material polimérico combinado o híbrido como se describió previamente, posee una resistencia inicial de al menos aproximadamente 15.000 Pa, para lograr el sellamiento de la herida y adhesividad del tejido. La resistencia del gel permanece por encima de aproximadamente 5.000 Pa durante al menos 10 días, o durante todo el tiempo de cicatrización de la herida, así como el tiempo de formación de adherencias.

Al mismo tiempo, la composición que comprende un material polimérico combinado o híbrido como se describió previamente, actúa como una buena barrera a las adherencias, debido a que el gel se degrada eventualmente relativamente rápido dentro del tiempo de formación de las adherencias de aproximadamente 0 a 10 días. Se ha determinado que la composición que comprende un material polimérico combinado o híbrido como se describió previamente, pierde resistencia rápidamente tras diez días y se disipa completamente del sistema en treinta días.

Esta rápida hidrólisis no se logra generalmente cuando sólo están presentes grupos de PEG multifuncionales, puesto que cada grupo funcional presenta una reticulación que debe romperse. Este es el motivo por el que los grupos multifuncionales solos no forman barreras adecuadas a las adherencias. Con la composición que comprende un material polimérico combinado o híbrido, que incluye tanto grupos de PEG multifuncionales como lineales, según se describió previamente, se logra una hidrólisis más rápida y hace que la composición sea más adecuada para usar como barrera a las adherencias.

Ejemplos

La descripción previa es una sola posible combinación y mezcla de materiales. La Tabla 1, muestra resultados de ensayos *in vitro* e *in vivo*, en los que se compara diferentes velocidades de degradación, de diversos materiales muestra de PEG multifuncionales (materiales 1 a 5), materiales de PEG lineales (materiales 6 a 8) y materiales de PEG combinados o híbridos (materiales 9 a 20).

Tabla 1 – Comparaciones de degradación de PEG

Condiciones iniciales	Funcionalidad de PEG	Albúmina en %	Relación PEG/Albúmina	Resistencia inicial del gel	Días hasta disolverse
Material 1	100% 4 brazos	25	5,3	43.170	60
Material 2	100% 4 brazos	12,5	5,3	19.970	43
Material 3	100% 4 brazos	9,4	5,3	6.931	22
Material 4	100% 4 brazos	9,4	3,5	2.768	15
Material 5	100% 4 brazos	9,4	7	9.870	31
Material 6	100% lineal	40	5,6	32.388	8
Material 7	100% lineal	25	5,3	18.070	8
Material 8	100% lineal	25	10,5	41.370	10
Material 9	90% 4 brazos	10	7,5	17.720	12
Material 10	90% 4 brazos	17,5	5,5	34.440	15
Material 11	90% 4 brazos	20	3,5	25.100	13
Material 12	50% 4 brazos	10	7,5	11.100	8
Material 13	50% 4 brazos	17,5	5,5	29.720	12
Material 14	50% 4 brazos	10	5,5	6.060	8
Material 15	50% 4 brazos	20	3,5	19.100	8
Material 16	50% 4 brazos	15	3,5	10.000	9
Material 17	25% 4 brazos	17,5	7,5	34.850	13
Material 18	25% 4 brazos	17,5	7,5	21.850	7
Material 19	25% 4 brazos	17,5	5,5	13.200	5
Material 20	25% 4 brazos	17,5	3,5	7.935	4

Otras comparaciones de los compuestos de la Tabla 1 se ilustran en los gráficos de las figuras 1 y 2. En la Figura 1, se compara la velocidad de degradación entre grupos de PEG multifuncionales (grupos de 4 brazos o que tienen 4 grupos funcionales) (materiales 1-5, Tabla 1) y grupos de PEG lineales o bifuncionales (materiales 6-8, Tabla 1). La resistencia del gel (RG) de cada material en Pascales (Pa) se compara con el número de días en los que el gel está en una disolución salina tamponada con fosfato (STF). Como se muestra, el PEG 100% lineal se degrada muy rápido, es decir, se disuelve en menos de diez días, mientras que el PEG 100% multifuncional tiende a permanecer en el cuerpo durante un período de tiempo indeseado, lo que puede alargarse potencialmente hasta 60 días, dependiendo de la concentración de la resistencia inicial del gel. Además, la correlación entre la resistencia inicial del gel del material de PEG multifuncional comparado con el número de días necesarios para que el gel se disuelva, es generalmente una correlación lineal. Es decir, a medida que aumenta la resistencia inicial del gel del material multifuncional, también aumenta el número de días necesarios para que el material se disuelva de una forma relativamente lineal.

En la Figura 2, se compara diversos materiales de PEG híbridos compuestos por diferentes cantidades de PEG multifuncional. En la Figura 2, un material de PEG híbrido que comprende 90% de material de PEG multifuncional (materiales 9-11, Tabla 1) se compara con materiales de PEG híbridos que comprenden 50% de material de PEG multifuncional (materiales 12-16, Tabla 1) y 25% de material de PEG multifuncional (materiales 17-20, Tabla 1). Cada uno de los materiales se representa como en la Figura 1, representándose la resistencia inicial del gel (Pa) frente al tiempo necesario para que el material se disuelva (días). Cada uno de los materiales muestra generalmente una correlación lineal de resistencia del gel frente a tiempo, lo que se puede usar posteriormente para seleccionar mezclas de materiales para usos específicos. Como se muestra, el material de PEG híbrido tiene el potencial de concordar con los resultados analizados previamente: una resistencia inicial de 15.000 Pa o más, un nivel de 5.000

Pa o más durante 10 días, y eliminación del sistema en 30 días, eliminándose todos los materiales de la Figura 2 del sistema en 15 días.

5 Los materiales de PEG combinados o híbridos (materiales 9-20, Tabla 1) proporcionaron resultados sorprendentes en el uso para formar una barrera a las adherencias. El equilibrio de tener una resistencia inicial del material de al menos 15.000 Pa, una resistencia de 5.000 Pa durante al menos 10 días y su disipación del sistema en 30 días, no se observó en materiales de PEG lineales y multifuncionales previos. Asimismo, no se contempló combinar materiales de PEG lineales y multifuncionales puesto que estos tenían generalmente atributos que no eran necesariamente compatibles. Por ejemplo, aunque las composiciones de PEG lineales se han usado generalmente para la composición sellante adhesiva, no se han usado para selladores de heridas. Similarmente, los compuestos de PEG multifuncionales se han usado para composiciones sellantes de heridas, pero no se han usado como composiciones sellantes adhesivas. Así, la capacidad de combinar los componentes con diferente funcionalidad de PEG en un material eficaz, que tenga tanto atributos de sellamiento adhesivo como de sellamiento de heridas, es una gran mejora con respecto la técnica conocida.

III. Suministro de los materiales para formar una barrera a las adherencias

15 La composición de barrera a las adherencias se puede aplicar a una superficie biológica, preferiblemente por pulverización. El siguiente es un ejemplo de un dispositivo que puede usarse para suministrar los presentes materiales.

20 Como muestra la Fig. 3, un ensamble dispensador 16 comprende un introductor/mezclador de material 22. El introductor/mezclador de material 22 recibe las dos jeringas dispensadoras 60 y 62. La jeringa 60 contiene el material de PEG combinado o híbrido, con un diluyente tamponado que se ha añadido en el momento de usar. La jeringa 62, contiene el material proteínico en estado líquido. El introductor/mezclador de material 22, permite al médico administrar uniformemente los dos materiales de las dos jeringas 60 y 62 en estado líquido, desde las jeringas dispensadoras 60 y 62, mezclándolos entre sí estáticamente.

25 Para lograr estas funciones (véase la Fig. 3), el introductor/mezclador de material 22 incluye un soporte de jeringa 64. El soporte 64, incluye canales situados uno al lado del otro 66 (véase también la Fig. 1). El canal 66 acomoda por presillas con fricción los cilindros de la jeringas 60 y 62.

30 El introductor/mezclador de material 22 también incluye una pinza de jeringa 68. La pinza de jeringa 68, incluye paredes separadoras 70 que forman una carrera interior 72. La carrera interior 72 recibe acoplado por deslizamiento con fricción los apoyos de pulgar de los pistones 76, de las jeringas dispensadoras 60 y 62, alineadas axialmente con los cilindros de las jeringas sujetados por el soporte de jeringa 64. La pinza de jeringa 68 une mecánicamente los pistones de jeringa 76, para común avance dentro de sus respectivos cilindros de jeringa.

35 Para facilitar su manejo, el soporte de jeringa 64 incluye apoyos de dedo opuestos, y la pinza de jeringa 68 incluye un apoyo de pulgar 82. La orientación de estos apoyos 80 y 82, paralela la orientación de los apoyos de dedo y de pulgar de una única jeringa. El médico es por tanto capaz de sostener y usar múltiples jeringas 60 y 62 de la misma manera que una sola jeringa.

40 El introductor/mezclador de material 22 también incluye una unión 84. La unión 84 incluye conexiones Luer[®] hembra 86 situadas una al lado de la otra. Cada conexión Luer[®] hembra 86 recibe la conexión Luer[®] macho 88 en el extremo dispensador de las jeringas dispensadoras 60 y 62. Las conexiones Luer[®] hembra 86, están alineadas axialmente con los cilindros 78 de las jeringas dispensadoras 60 y 62 sujetadas por el soporte de jeringa 64.

El médico es por tanto capaz de preparar rápida y convenientemente las jeringas dispensadoras 60 y 62 para usar, fijando las jeringas dispensadoras a la unión 84, acoplado por presillas los cilindros de jeringa 78 en el soporte de jeringa 64, y acoplado por deslizamiento los apoyos de pulgar 74 en la pinza 68.

45 La unión 84 incluye canales internos 90 acoplados a las conexiones Luer[®] hembra 86. Los canales 90 se unen en una unión en forma de Y en un único puerto de salida 92. La unión 84 mantiene dos líquidos administrados por las jeringas 60 y 62 separadamente hasta que abandonen la unión. Este diseño minimiza la obstrucción de la unión 84 debida a una reacción de la mezcla entre los dos fluidos. La pinza de jeringa 68 asegura una aplicación uniforme de las disoluciones individuales a través de la unión 84.

50 El introductor/mezclador de material 22 también incluye un cabezal mezclador pulverizador 94, el cual, en uso, se acopla al único puerto de salida 92. El introductor/mezclador de material admite el uso de varios cabezales mezcladores pulverizadores intercambiables 94, en caso de que un cabezal mezclador pulverizador 94 llegue a obstruirse durante el uso.

El cabezal mezclador pulverizador 94, se puede construir de varias formas. Puede comprender, por ejemplo, un cabezal pulverizador fabricado y comercializado por Hemaedics.

Alternativamente, el introductor/mezclador de material 22 puede incluir una cánula 152, la cual, en uso, se puede acoplar al único puerto de salida 92 en lugar del cabezal mezclador pulverizador (véase, Fig. 4).

- 5 Administrados conjuntamente desde las jeringas 60 y 62, las cuales están unidas mecánicamente por el elemento de unión 84, soporte 64, y pinza 68, los dos componentes del material de barrera se ponen en contacto en estado líquido, o bien en el cabezal mezclador pulverizador 94, o bien en la cánula 152. La atomización de los dos componentes se realiza conforme se dispersan a través del cabezal mezclador pulverizador 94 bajo presión del funcionamiento de las jeringas dispensadoras 60 y 62 unidas mecánicamente. El paso de los componentes líquidos a través de la cánula 152 mezclará en canal los materiales. Bien sea por atomización o por mezclamiento en canal, los componentes líquidos se mezclan lo suficiente como para iniciar inmediatamente la reacción de reticulación.
- 10 Las partes del introductor/mezclador de material 22 se fabrican, p. ej., mediante el moldeo de materiales plásticos de uso médico, tales como policarbonato y acrílico.

Así, la presente invención proporciona una composición mejorada que es capaz de proporcionar una barrera a las adherencias, y también tiene capacidad para sellar heridas. Dependiendo del uso específico de la composición, se puede alterar la relación de componente multifuncional del material híbrido a componente lineal del material híbrido.

- 15 Las características de la invención se exponen en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición que comprende un material electrofílico combinado que comprende un primer componente polimérico, que comprende poli(etilen glicol) (PEG) con al menos tres grupos funcionales y un segundo componente polimérico que comprende poli(etilen glicol) (PEG) con dos grupos funcionales, los cuales al mezclarse con una proteína nucleofílica, se reticulan con la proteína nucleofílica para formar una estructura no líquida tridimensional.
- 2.** Una composición según la reivindicación 1, que además comprende un material tampón.
- 10 **3.** Una composición según la reivindicación 1, en donde uno o tanto el primer como el segundo componentes poliméricos comprenden un polímero seleccionado del grupo que consiste en: poli(etilen glicol), poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidinona), poli(etiloxazolina) y copolímeros de bloque poli(etilen glicol)-copolí(propilen glicol), preferiblemente en donde el polímero sintético comprende poli(etilen glicol).
- 4.** Una composición según la reivindicación 1, en donde la proteína nucleofílica o bien se produce de manera recombinante, o bien se obtiene a partir de una fuente natural.
- 15 **5.** Una composición según la reivindicación 1, en donde el primer componente polimérico comprende entre 10% y 90% en peso del material electrofílico combinado.
- 6.** Una composición según la reivindicación 1, en donde el primer componente polimérico tiene cuatro grupos funcionales.
- 7.** Una composición según la reivindicación 1, en donde el primer componente polimérico comprende aproximadamente 50% en peso del material electrofílico combinado.
- 20 **8.** Una composición según la reivindicación 1, en donde la proteína se selecciona del grupo que consiste esencialmente en suero, fracciones de suero y disoluciones de albúmina, gelatina, anticuerpos, fibrinógeno y proteínas de suero.
- 9.** Una composición según la reivindicación 8, en donde la proteína es albúmina de suero natural.
- 25 **10.** Una composición según la reivindicación 9, en donde la albúmina de suero natural está a una concentración del 25% o menos.
- 11.** Un método que comprende
proporcionar un material electrofílico combinado, que comprende un primer componente polimérico que comprende poli(etilen glicol) (PEG) con al menos tres grupos funcionales y un segundo componente polimérico que comprende poli(etilen glicol) (PEG) con dos grupos funcionales,
- 30 proporcionar una proteína nucleofílica, la cual al mezclarse con el material electrofílico combinado, se reticula con el material electrofílico combinado para formar una estructura no líquida tridimensional, y
mezclar el material electrofílico combinado y la proteína nucleofílica para formar una estructura no líquida tridimensional.
- 12.** Un método según la reivindicación 11, en donde la estructura no líquida tridimensional se forma sobre el tejido.
- 35 **13.** Un método según la reivindicación 12, en donde la estructura no líquida tridimensional comprende una barrera a las adherencias.

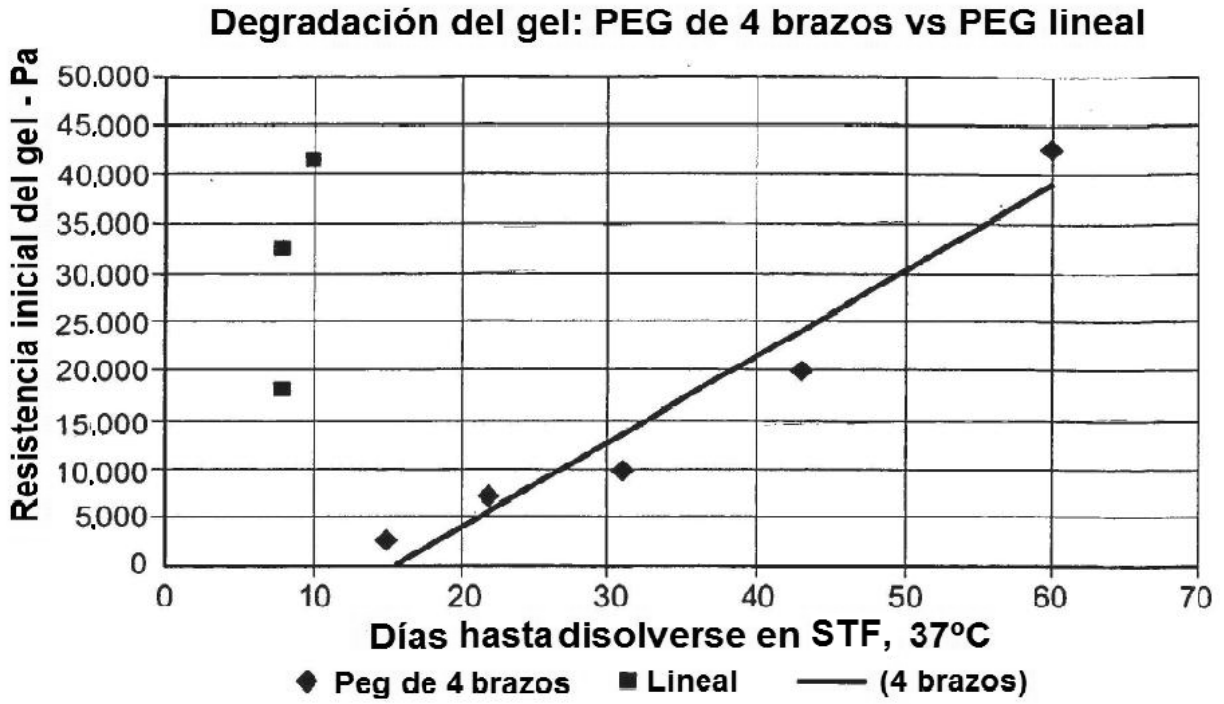


Fig. 1

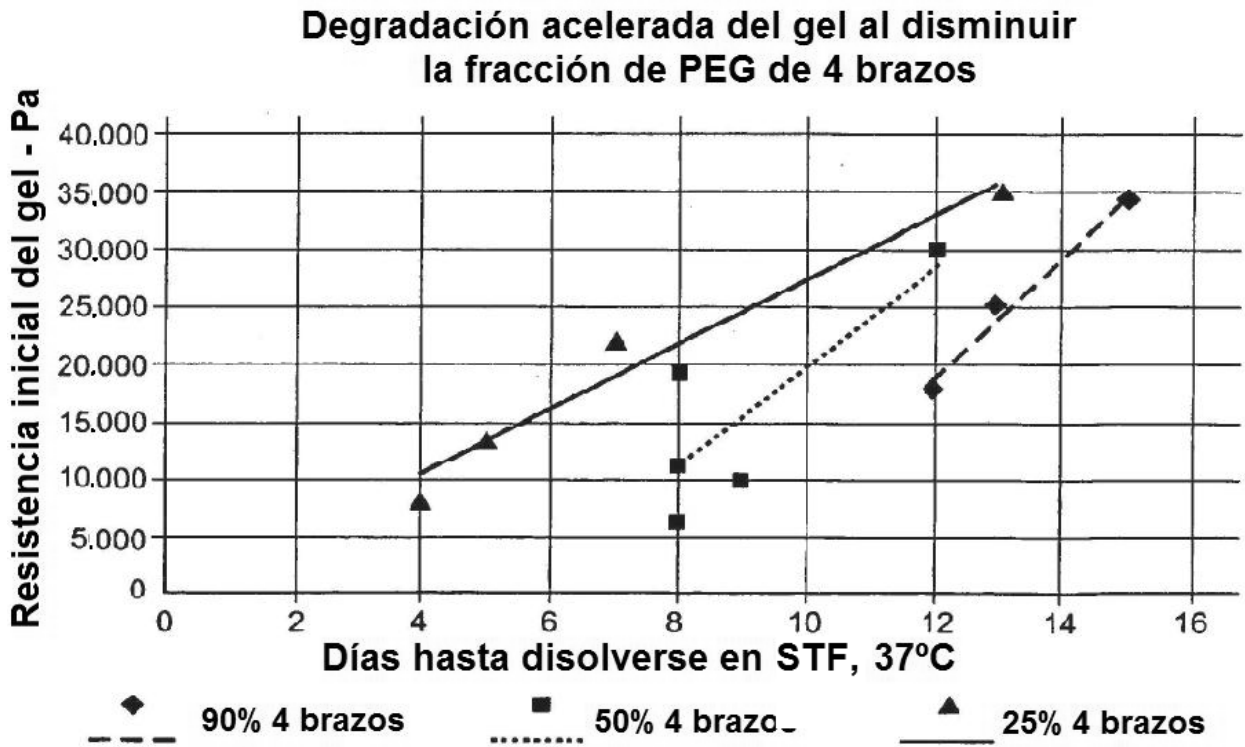


Fig. 2

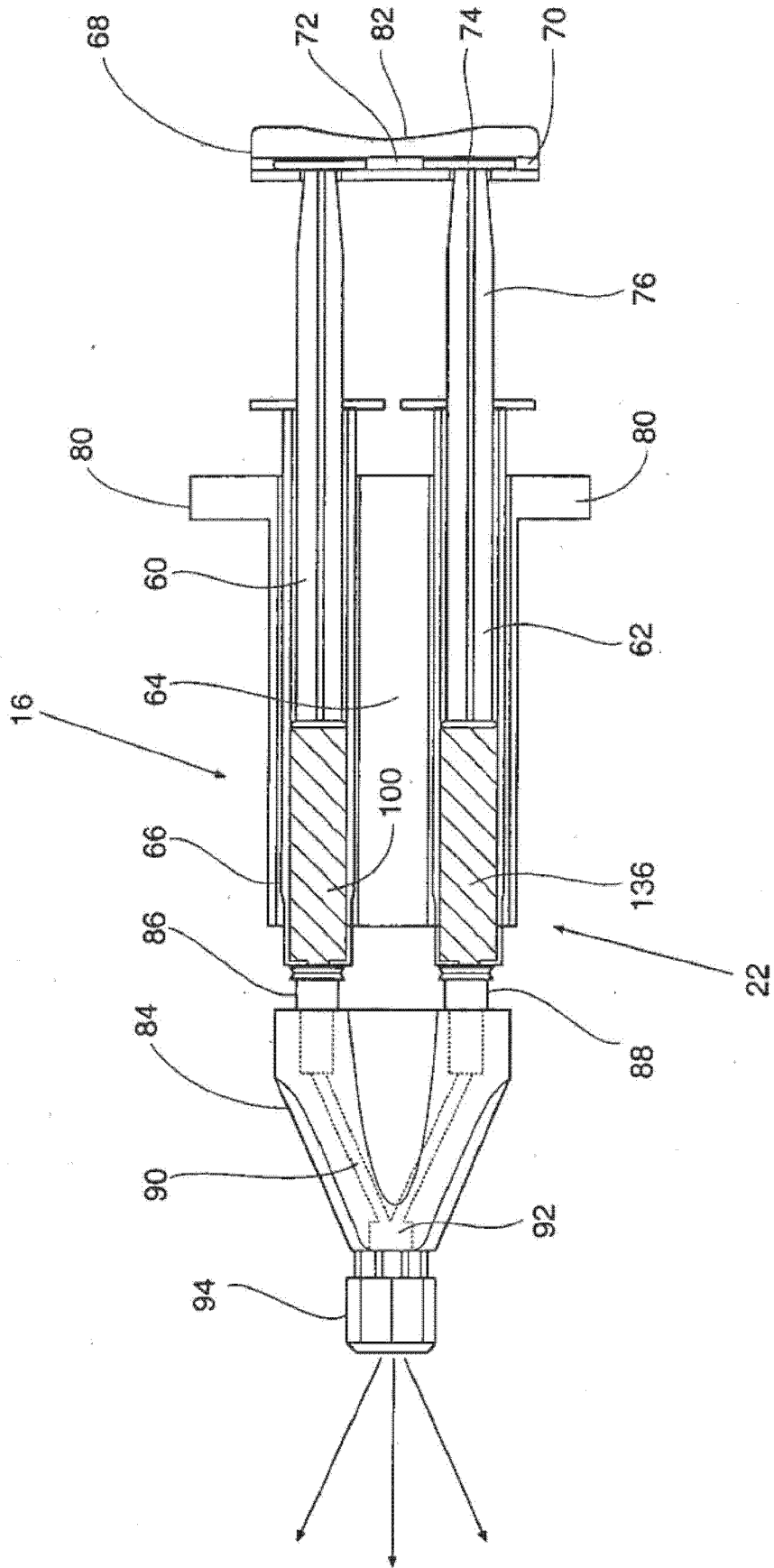


Fig. 3

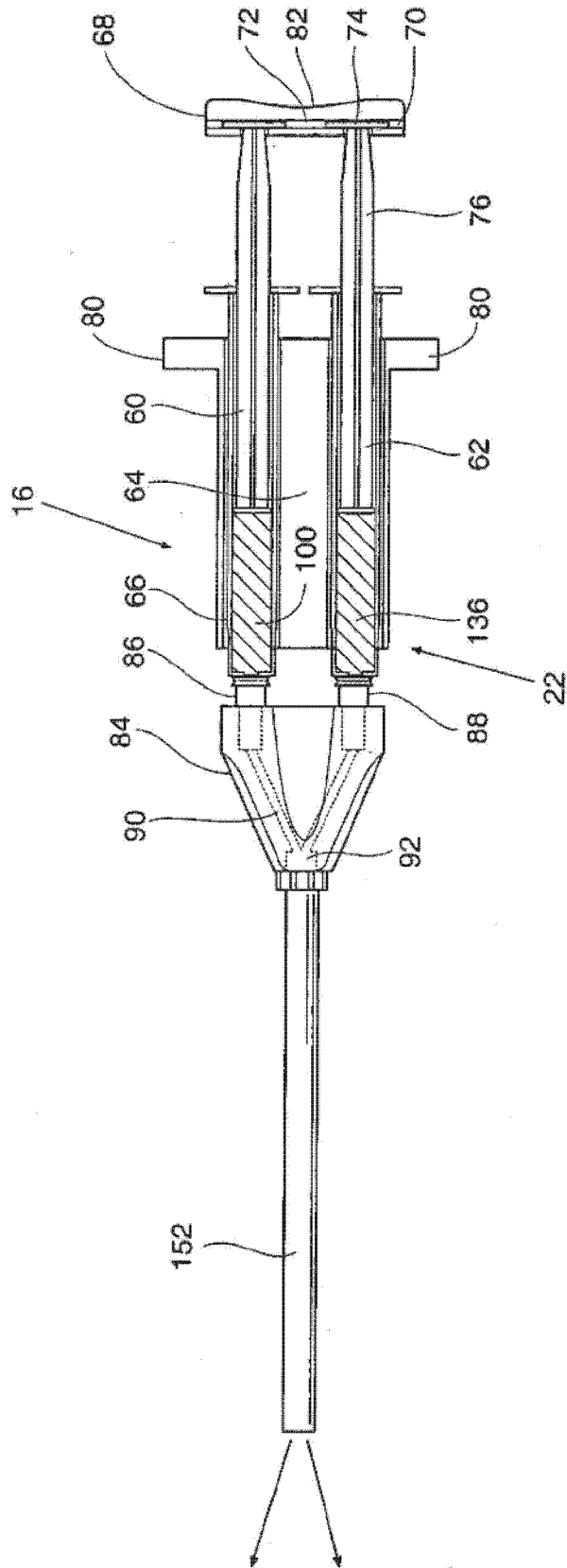


Fig. 4