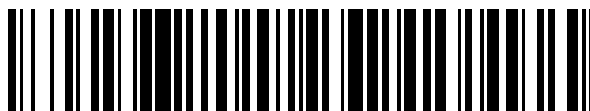


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 453**

51 Int. Cl.:

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2009** **E 09827667 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014** **EP 2366409**

54 Título: **Composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos y método para su preparación**

30 Prioridad:

19.11.2008 KR 20080114946

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.01.2015

73 Titular/es:

GENEWEL CO., LTD (50.0%)
6F, Star Tower 223-25, Sangdaewon-dong
Jungwon-gu Seongnam-si
Gyeonggi-do 462-807, KR y
HANNAM UNIVERSITY INSTITUTE INDUSTRY-
ACADEMIA COOPERATION (50.0%)

72 Inventor/es:

CHOI, JIN-SUK;
LEE, YOUNG-WOO;
LEE, YUN-GEE;
KIM, JUN-HO y
LEE, JIN-HO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 526 453 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

Composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos y método para su preparación

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos y a un método para preparar la misma, y, más particularmente, a una composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos la cual además contiene un fármaco que inhibe selectivamente la respuesta inflamatoria, y a un método para preparar la composición, en el cual la composición se produce mediante una reacción química añadiendo un agente de reticulación a una disolución acuosa la cual contiene un copolímero de bloques que
10 contiene un bloque de poli(óxido de etileno) que tiene la capacidad de suprimir la adhesión de los tejidos, y un polímero con un peso molecular de 10.000 a 1.000.000 g/mol el cual puede mezclarse con el copolímero; la composición se caracteriza por que la diferencia de viscosidad, absorbancia en la región de los rayos visibles y estabilidad entre las capas de líquido superior e inferior están dentro del 10% cuando la composición se centrifuga; y el método para preparar la composición también aumenta la homogeneidad de las reticulaciones y la estabilidad de la viscosidad por medio de métodos simultáneos de pulverización y agitación sin un agente retardante de la
15 reacción.

Descripción de la técnica relacionada

Después de varias cirugías se provoca una adhesión y se crea más fuertemente haciendo tejido por medio de una penetración de células después de hacer una primera adhesión con los órganos o tejidos circundantes por la efusión y coagulación de la sangre durante el período de curado de la herida, tal como una inflamación, un corte, una fricción, un corte por una cirugía y similares. Cuando se genera una adhesión sobre una pelvis puede causarse un dolor crónico, una disfunción sexual, esterilidad, y similares; la adhesión causada por una cicatrización después de separar el tiroides causa un efecto secundario, tal como un dolor de pecho, una disminución de la capacidad de tragar, y similares; y la adhesión provocada por la cirugía de la columna provoca un dolor agudo debido a neurothlipsis. Por lo tanto, puede requerirse una segunda cirugía para eliminar las adhesiones que se mencionaron anteriormente de modo que se aumenta la carga financiera y se ha informado que el coste de tratar las complicaciones debidas a la adhesión después de una operación abdominal es aproximadamente 1200 millones según datos estadísticos de EE.UU. de 1988. Se sabe que el cierre del intestino delgado es aproximadamente 49 a 74%, la esterilidad es aproximadamente 15 a 20%, el dolor crónico de pelvis es aproximadamente 20 a 50%, y una enterobiasis tras una cirugía es aproximadamente 19% de las complicaciones causadas por la adhesión después de la operación abdominal. Además, la tasa de recurrencia es aproximadamente de 7,6 a 38% de los pacientes después de una endoscopia de la cavidad nasal para tratar una sinusitis crónica de un departamento oído-nariz-garganta. Asimismo, se informa que según la tesis de Ramadan descrita en Laryngoscope Journal (Laryngoscope, Jan. 109(1): p. 27 ~ 29(1999), Ramadan H.H., "Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery"), la adhesión se genera en el 56% de los pacientes a los que se vuelve a operar debido a la anterior razón. En el caso de la ginecología, la adhesión en el endometrio se genera en un 20 a 50% después de una evacuación por succión o una excocleación debido a un aborto defectuoso, una muerte fetal, un aborto recurrente, y similares, y se sabe que la esterilidad, la amenorrea, el aborto habitual y afecciones similares son provocadas por la anterior adhesión de modo que se están realizando muchas investigaciones para impedir la adhesión. Actualmente, se ha desarrollado un método que usa una barrera física y está en uso.
40

Es bien conocido que el estado de un copolímero de bloques polietilenglicol-polipropilenglicol-polietilenglicol (PEC-PPG-PEG) se cambia debido al calor, tal que su viscosidad se cambia según la respuesta a una estimulación ambiental, tal como la acidez, la temperatura, la capacidad iónica y similares, y aumenta desde un estado en disolución a un estado de gel. Por lo tanto, las técnicas para usarlo como un material médico usando las anteriores características se describen en las patentes de EE.UU. No. 5.939.485, No. 4,188.373, No. 4.478.822, No. 4.474.751, y similares.
45

La Patente Coreana No. 10-2003-0050953 describe, entre las técnicas convencionales relacionadas con un agente de prevención de la adhesión de los tejidos, el uso de un agitador de alta velocidad para reticular el copolímero dando una viscosidad apropiada y una estabilidad en una disolución líquida usando uno o más cationes seleccionados del grupo que consiste en Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} y Ba^{2+} y uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en quitosano, glutaraldehído, formalina, y poli-L-lisina, pero se generan residuos flotantes sobre una fibra cuando se prepara mediante una producción en masa y los residuos flotantes son difíciles de separar e incluso también es difícil realizar la reticulación.
50

La Patente Coreana No. 10-2006-0053279 describe un método para fabricar incluso reticulaciones añadiendo un agente retardante de la reacción seleccionado del grupo que consiste en carbonato de sodio (Na_2CO_3), fosfato trisódico (Na_3PO_4), fosfato trisódico hidratado ($Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$), polifosfato de sodio ($Na_5P_3O_{10}$), pirofosfato tetrasódico ($Na_4P_2O_7$), pirofosfato tetrasódico hidratado ($Na_4P_2O_7 \cdot 10H_2O$), y sal tetrasódica del ácido etilendiaminotetraacético hidratada ($Na_4EDTA \cdot 2H_2O$) como un agente retardante para una polimerización por
55

intercambio de iones, pero el método no es adecuado para el cuerpo humano. El documento WO90/04971 describe una composición para prevenir la adhesión de los tejidos la cual se produce reticulando 5-13% de Pluronic® F-127, un copolímero de bloques que comprende un bloque de poli(óxido de etileno) y 1-2% de carboximetilcelulosa.

- 5 Como se mencionó anteriormente, hasta ahora no podía impedirse que se generaran residuos flotantes sobre una fibra debido a una reticulación no uniforme, y no podía esperarse que una composición termosensible que previniera la adhesión de los tejidos pudiera incluso aumentar la reticulación y la estabilidad de la viscosidad.

Sumario de la invención

- 10 Con el fin de resolver los anteriores problemas que se mencionaron anteriormente, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición termosensible que prevenga la adhesión de los tejidos la cual tenga una excelente capacidad para prevenir la adhesión de los tejidos y que pueda aplicarse fácilmente a una herida en un cuerpo humano, en el cual la composición se produce mediante una reacción química añadiendo un agente de reticulación a una disolución acuosa que contiene un copolímero de bloques que tiene un bloque de poli(óxido de etileno), con una excelente capacidad de suprimir la adhesión de los tejidos y biocompatibilidad, y un polímero que da una viscosidad y estabilidad apropiadas en la disolución acuosa, y la composición además incluye un fármaco
- 15 que inhibe selectivamente la respuesta inflamatoria.

Además, la presente invención proporciona un método para preparar la composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos que puede aumentar la uniformidad de la reticulación y la estabilidad de la viscosidad usando simultáneamente métodos de pulverización y agitación sin un agente retardante de la reacción cuando se prepara la composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos.

- 20 Los objetos anteriores según la presente invención y otros objetos pueden conseguirse mediante la presente invención que se describe en las siguientes frases.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un método de preparación del Ejemplo Comparativo 1 según una realización de la presente invención.

- 25 La Fig. 2 muestra un método de preparación del Ejemplo Comparativo 2 según una realización de la presente invención.

La Fig. 3 muestra un método de preparación del Ejemplo 1 al Ejemplo 4 según una realización de la presente invención.

Descripción de realizaciones específicas

- 30 Con el fin de conseguir los anteriores objetos, la presente invención proporciona una composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos que se caracteriza por que las diferencias de absorbancia en la región de los rayos visibles y la estabilidad entre las capas de líquido superior e inferior están dentro del 10% cuando la composición se centrifuga durante 3 minutos a 3.000 rpm y 25°C, en la cual la composición se produce mediante una reacción química añadiendo c) un agente de reticulación a una disolución acuosa que contiene:

- 35 a) un copolímero de bloques con un peso molecular de 1.000 a 500.000 g/mol que tiene un bloque de poli(óxido de etileno); y
- b) un polímero con un peso molecular de 10.000 a 1.000.000 g/mol el cual puede mezclarse con el copolímero a).

- 40 Además, la presente invención proporciona un método para preparar la composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos, método el cual incluye:

Preparar la disolución acuosa que contiene:

- a) un copolímero de bloques con un peso molecular de 1.000 a 500.000 g/mol que tiene un bloque de poli(óxido de etileno); y
- 45 b) un polímero con un peso molecular de 10.000 a 1.000.000 g/mol el cual puede mezclarse con el copolímero a); y a continuación
- pulverizar y agitar simultáneamente el agente de reticulación c) en la disolución acuosa en el intervalo de un diámetro de partícula de pulverización de 5 a 500 µm.

- 50 Como se mencionó anteriormente, la composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos según la presente invención puede prevenir los residuos flotantes sobre una fibra causados por una reticulación no uniforme sin añadir un agente retardante de la reacción porque cuando se prepara la composición puede maximizarse el área

total de la superficie de agente reticulante usando un método de pulverización, y también puede aumentar la estabilidad de la viscosidad y la homogeneidad de las reticulaciones de modo que la composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos puede aplicarse muy uniformemente a una herida en un cuerpo humano, y tiene una excelente estabilidad.

5 De aquí en adelante en la presente memoria, la presente invención se describirá en detalle.

La presente invención proporciona una composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos con el fin de conseguir los objetos anteriores, en la cual la composición se prepara según la reivindicación 1 por medio de una reacción química añadiendo un agente de reticulación a una disolución acuosa que contiene un copolímero de bloques que tiene un bloque de poli(óxido de etileno) que tiene la capacidad de suprimir la adhesión de los tejidos, muestra transición sol-gel según la temperatura después de disolverse en la disolución acuosa, y tiene un peso molecular de 1.000 a 500.000 g/mol; y un polímero con un peso molecular de 10.000 a 1.000.000 g/mol que puede dar la viscosidad (3.000 a 9.000 cP) y la estabilidad apropiadas en la disolución acuosa mezclándose con el copolímero; las diferencias de viscosidad, absorbancia en la región de los rayos visibles, y estabilidad entre las capas de líquido superior e inferior están dentro del 10% cuando la composición se centrifuga durante 3 minutos a 3.000 rpm y 25°C; y la composición también puede incluir selectivamente un fármaco, especialmente, un antiinflamatorio.

Además, la presente invención proporciona un método para preparar la composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos según la reivindicación 8, método el cual incluye:

Preparar la disolución acuosa que contiene:

- 20 a) un copolímero de bloques con un peso molecular de 1.000 a 500.000 g/mol que tiene un bloque de poli(óxido de etileno); y
- b) un polímero con un peso molecular de 10.000 a 1.000.000 g/mol el cual puede mezclarse con el copolímero a); y a continuación
- 25 pulverizar y agitar simultáneamente el agente de reticulación c) en el intervalo de un diámetro de partícula de pulverización de 5 a 500 µm en la disolución acuosa.

El copolímero de bloques que contiene el bloque de poli(óxido de etileno) tiene un peso molecular de 1.000 a 500.000 g/mol, y puede incluir un copolímero de polietileno-poli(óxido de propileno) (Serie Pluronic), copolímero de poli(óxido de etileno)-poli(ácido láctico), copolímero poli(óxido de etileno)-poli(ácido láctico-ácido glicólico), copolímero poli(óxido de etileno)-policaprolactona, y similares.

30 El polímero con un peso molecular de 10.000 a 1.000.000 g/mol puede incluir una mezcla con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en un tipo de glicosaminoglicano, tales como sulfato de condroitina, sulfato de dermatano, sulfato de queratano, sulfato de heparano, ácido algínico, ácido hialurónico, carboximetilcelulosa, dextrano, colágeno, y un resolvente de colágeno tal como gelatina, elastina, y fibrina.

35 En este momento, el agente reticulante incluye un compuesto que contiene uno o más cationes seleccionados de Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , quitosano, glutaraldehído, formalina, poli-L-lisina, polímeros del ácido acrílico tales como poli(ácido acrílico) o poli(ácido metacrílico); un compuesto tipo hidroxilamina tal como dopamina; isoleucina, fenilalanina, leucina, treonina, lisina, triptófano, metionina, valina, histidina, alanina, arginina, asparaginas, aspartato, cisteína, glutamina, glutamato, glicina, prolina, serina, tirosina, y similares.

40 La composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos según la presente invención se prepara mediante un enlace químico entre el polímero y el copolímero de bloques que contiene el bloque de poli(óxido de etileno), y el enlace químico puede formarse por enlace por medio de una copolimerización de injerto, una copolimerización al azar, una copolimerización reticulante, una reticulación, y similares.

Además, el fármaco puede incluir trombina, aprotinina, fármacos antiinflamatorios esteroides y fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs), heparina, activador tisular del plasminógeno, antiinflamatorios (ibuprofeno, naproxeno, tolmetina, indometacina), y similares.

Los fármacos pueden incluirse en la composición antes de aplicar sobre la herida o durante la preparación de la composición que previene la adhesión de los tejidos según la presente invención, y la liberación del fármaco puede realizarse mediante una gelificación de la composición que previene la adhesión de los tejidos debida a la temperatura corporal.

50 Cuando se produce la composición que previene la adhesión de los tejidos añadiendo además los fármacos, especialmente los antiinflamatorios, los fármacos se liberan o la respuesta inflamatoria se suprime de modo que puede mejorarse la capacidad de suprimir la adhesión de los tejidos.

- Para producir la composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos según la presente invención, puede usarse uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en una disolución salina, y una disolución de sales, tales como una disolución tampón de fosfatos, una disolución tampón de sales orgánicas, una disolución tampón de bicarbonatos y similares porque esas disoluciones tienen una excelente biocompatibilidad en comparación con la composición que usa agua pura ya que un fluido corporal es una disolución que contiene una cantidad fija de sal. Especialmente, cuando se usa una disolución de sales puede disminuirse la temperatura de gelificación y puede reducirse la velocidad de termosensibilización en comparación con la composición producida usando agua pura.
- El contenido del copolímero de bloques que contiene el bloque de poli(óxido de etileno) es preferiblemente 1 a 50% en peso, y más preferiblemente 10 a 30% en peso basado en la composición según la presente invención (de aquí en adelante en la presente memoria, denominada como "la composición según la presente invención") producida a partir de la disolución acuosa que contiene el copolímero de bloques que tiene el bloque de poli(óxido de etileno), el polímero y el agente reticulante. Cuando el contenido del mismo es menos que 1% en peso, existe un problema tal que no se produce la transición sol-gel; y cuando el contenido del mismo excede de 50% en peso, existe el problema de que es difícil aplicarla uniformemente sobre un cuerpo debido a la alta viscosidad de la muestra.
- El contenido del polímero en la composición según la presente invención es 0,5 a 1% en peso. Cuando el contenido es menos que 0,1% en peso, existen los problemas de que no pueden darse la viscosidad y la estabilidad, o de que no pueden formarse las reticulaciones; y cuando el contenido excede de 4% en peso, existe el problema de que es difícil aplicarla uniformemente sobre un cuerpo debido a la alta viscosidad de la muestra.
- Además, cuando se reticula el polímero, el contenido del agente reticulante es 0,01 a 2% en peso, y más preferiblemente 0,05 a 0,2% en peso basado en la composición según la presente invención. Cuando el contenido es menos que 0,01% en peso, existe un problema tal que no puede formar las reticulaciones; y cuando el contenido excede de 2% en peso, hay una fuerte reticulación no teniendo de este modo fluidez de modo que es difícil de inyectar en un cuerpo y aplicar a un cuerpo.
- Cuando el fármaco se añade a la composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos, el contenido del fármaco puede ser preferiblemente 0,01 a 50% en peso; y cuando como fármaco se usa especialmente un antiinflamatorio, puede ser más preferiblemente 1 a 10% en peso basado en la composición según la presente invención. Cuando el contenido es menos que 0,01% en peso, existe el problema de que no se producen los efectos de suprimir la respuesta inflamatoria y prevenir la adhesión; y cuando el contenido excede de 50% en peso, existe el problema de que es tóxico en el cuerpo humano.
- Cuando la composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos según la presente invención se centrifuga durante 3 minutos a 3.000 rpm y 25°C usando un separador centrífugo, las diferencias de viscosidad, absorbancia en la región de los rayos visibles, y estabilidad entre las capas de líquido superior e inferior pueden estar dentro del 10%, preferiblemente dentro del 7%, y más preferiblemente dentro del 5%. La viscosidad se mide a 20°C que está en un estado sol, la absorbancia se mide en la región de longitudes de onda de 400 a 750 nm entre la región de los rayos visibles, y la estabilidad se mide confirmando el mantenimiento del estado gel durante 1 semana después de agitar a una velocidad de 60 rpm después de rellenar una disolución salina que tiene 37°C a 37°C que es el estado del cuerpo humano.
- El copolímero de bloques que contiene el bloque de poli(óxido de etileno) con la capacidad de suprimir la adhesión de los tejidos y el polímero que da la viscosidad y la estabilidad en la disolución acuosa junto con el copolímero según la presente invención se mezclan uniformemente, y también la composición que previene la adhesión de los tejidos producida añadiendo selectivamente el fármaco puede inyectarse fácil y uniformemente y aplicarse a cualquier herida compleja, y tiene estabilidad de modo que puede aplicarse más efectivamente como agente que previene la adhesión de los tejidos por tener la excelente capacidad que previene la adhesión de los tejidos.
- Para producir la composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos según la presente invención, el caudal de pulverización puede preferiblemente ser 10 a 100 ml/min, y más preferiblemente 50 a 100 ml/min cuando se usa el método de pulverización para aplicar el agente reticulante.
- Cuando en la presente invención se usa el método de pulverización, el agente reticulante puede usarse por pulverización en el intervalo de un diámetro de partícula de pulverización de 5 a 500 µm, y preferiblemente en el intervalo de 50 a 100 µm.
- Para producir la composición termosensible que previene la adhesión de los tejidos según la presente invención, la velocidad de agitación puede preferiblemente ser 300 rpm a 1.500 rpm, y más preferiblemente 500 a 1.000 rpm en la disolución acuosa. Cuando la velocidad de agitación es menos que 300 rpm, puede producirse la agitación parcial más que la total.
- De aquí en adelante en la presente memoria, la presente invención se describirá con más detalle en respuesta a Ejemplos, pero es sólo para entender una invención detallada y la invención no está limitada a los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

De aquí en adelante en la presente memoria, la presente invención se describirá con más detalle en respuesta a Ejemplos, pero es sólo para entender una invención detallada y la invención no está limitada a los siguientes Ejemplos.

5 Ejemplo Comparativo 1

Un copolímero poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) que puede suprimir la adhesión de los tejidos, y tiene una biocompatibilidad y un fenómeno de transición de fases sol-gel, se añadió en 25% en peso, basado en una composición según la presente invención, a una disolución acuosa que se disolvió con ácido hialurónico, que es un polímero natural y tiene una excelente biocompatibilidad, en 0,8% en peso basado en agua ultra pura; y a 10 continuación se añadió una disolución acuosa de $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ sin ningún dispositivo mientras se agitaba a una velocidad de 500 rpm usando un agitador para producir una composición que previene la adhesión de los tejidos.

Ejemplo Comparativo 2

Un copolímero poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) que puede suprimir la adhesión de los tejidos, y tiene una biocompatibilidad y un fenómeno de transición de fases sol-gel, se añadió en 25% en peso, basado en una 15 composición según la presente invención, a una disolución acuosa que se disolvió con ácido hialurónico, que es un polímero natural y tiene una excelente biocompatibilidad, en 0,8% en peso basado en agua ultra pura; y a continuación se añadió una disolución acuosa de $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ en a un caudal de 20 ml/min usando una bureta mientras se agitaba a una velocidad de 500 rpm usando un agitador para producir una composición que previene la adhesión de los tejidos.

20 Ejemplo 1

Un copolímero poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) que puede suprimir la adhesión de los tejidos, y tiene una biocompatibilidad y un fenómeno de transición de fases sol-gel, se añadió en 25% en peso, basado en una 25 composición según la presente invención, a una disolución acuosa que se disolvió con ácido hialurónico, que es un polímero natural y tiene una excelente biocompatibilidad, en 0,8% en peso basado en agua ultra pura; y a continuación se pulverizó una disolución acuosa de $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ a un caudal de 20 ml/min usando un pulverizador mientras se agitaba a una velocidad de 500 rpm usando un agitador para producir una composición que previene la adhesión de los tejidos.

Ejemplo 2

Un copolímero poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) que puede suprimir la adhesión de los tejidos, y tiene una biocompatibilidad y un fenómeno de transición de fases sol-gel, se añadió en 25% en peso, basado en una 30 composición según la presente invención, a una disolución acuosa que se disolvió con ácido hialurónico, que es un polímero natural y tiene una excelente biocompatibilidad, en 0,8% en peso basado en agua ultra pura; y a continuación se pulverizó una disolución acuosa de CaCl_2 a un caudal de 20 ml/min usando un pulverizador mientras se agitaba a una velocidad de 500 rpm usando un agitador para producir una composición que previene la adhesión 35 de los tejidos.

Ejemplo 3

Un copolímero poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) que puede suprimir la adhesión de los tejidos, y tiene una biocompatibilidad y un fenómeno de transición de fases sol-gel, se añadió en 25% en peso, basado en una 40 composición según la presente invención, a una disolución acuosa que se disolvió con ácido algínico, que es un polímero natural y tiene una excelente biocompatibilidad, en 0,8% en peso basado en agua ultra pura; y a continuación se pulverizó una disolución acuosa de $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ a un caudal de 20 ml/min usando un pulverizador mientras se agitaba a una velocidad de 500 rpm usando un agitador para producir una composición que previene la adhesión de los tejidos.

Ejemplo 4

Un copolímero poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) que puede suprimir la adhesión de los tejidos, y tiene una biocompatibilidad y un fenómeno de transición de fases sol-gel, se añadió en 25% en peso, basado en una 45 composición según la presente invención, a una disolución acuosa que se disolvió con ácido algínico, que es un polímero natural y tiene una excelente biocompatibilidad, en 0,8% en peso basado en agua ultra pura; y a continuación se pulverizó una disolución acuosa de CaCl_2 a un caudal de 20 ml/min usando un pulverizador mientras se agitaba a una velocidad de 500 rpm usando un agitador para producir una composición que previene la adhesión 50 de los tejidos.

Después de centrifugar las composiciones que previenen la adhesión de los tejidos del Ejemplo Comparativo 1, Ejemplo Comparativo 2, Ejemplo 1 a Ejemplo 4 producidos usando los métodos que se mencionaron anteriormente usando un separador centrífugo durante 3 minutos a 3.000 rpm y 25°C, las disoluciones líquidas superior e inferior

se separaron y a continuación se midieron la viscosidad, la absorbancia en la región de los rayos visibles y la estabilidad. Los resultados medidos se muestran en las siguientes Tablas 1, 2 y 3, respectivamente.

5 La Tabla 1 muestra las diferencias de viscosidad después de separar las muestras producidas en los Ejemplos Comparativos 1, 2, y en los Ejemplos 1 a 4 de la presente invención en las capas líquidas superior e inferior usando el separador centrífugo.

La Tabla 2 muestra la absorbancia en la región de los rayos visibles después de separar las muestras producidas en los Ejemplos Comparativos 1, 2, y en los Ejemplos 1 a 4 de la presente invención en las capas líquidas superior e inferior usando el separador centrífugo.

10 La Tabla 3 muestra las estabilidades después de separar las muestras producidas en los Ejemplos Comparativos 1, 2, y en los Ejemplos 1 a 4 de la presente invención en las capas líquidas superior e inferior usando el separador centrífugo.

Tabla 1

	Ej. Comp. 1	Ej. Comp. 2	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
Superior (cP)	1264	1320	1533	1492	1516	1460
Inferior (cP)	1976	1620	1600	1544	1582	1532

15 Como se muestra en la anterior Tabla 1, podría saberse que las composiciones que previenen la adhesión de los tejidos del Ejemplo 1 al Ejemplo 4 producidas pulverizando un agente de reticulación usando un método de pulverización tenían una excelente estabilidad y las viscosidades de las capas líquidas superior e inferior eran similares de modo que la diferencia estaba dentro del 10% en comparación con el Ejemplo Comparativo 1 y el Ejemplo Comparativo 2 que no usaban el método de pulverización.

Tabla 2

		Longitud de onda							
		400	450	500	550	600	650	700	750
Ej. Comp. 1	Superior (Abs)	0,0492	0,0302	0,2286	0,0194	0,0150	0,0130	0,0110	0,0081
	Inferior (Abs)	2,0912	1,9172	1,7824	1,6495	1,5327	1,4233	1,3222	1,2293
Ej. Comp. 2	Superior (Abs)	0,8402	0,6877	0,5824	0,5060	0,4431	0,3940	0,3631	0,3177
	Inferior (Abs)	1,4994	1,2952	1,1437	1,0235	0,9309	0,8499	0,7808	0,7212
Ej. 1	Superior (Abs)	0,9226	0,7762	0,6675	0,5837	0,5177	0,4596	0,4140	0,3777
	Inferior (Abs)	0,9750	0,8087	0,6902	0,5998	0,5271	0,4694	0,4205	0,3814
Ej. 2	Superior (Abs)	0,9440	0,7878	0,6769	0,5912	0,5209	0,4643	0,4160	0,3765
	Inferior (Abs)	0,9558	0,7954	0,6796	0,5917	0,5236	0,4647	0,4187	0,3799
Ej. 3	Superior (Abs)	1,0590	0,8680	0,7336	0,6331	0,5542	0,4911	0,4394	0,3941
	Inferior (Abs)	1,0683	0,8733	0,7403	0,6408	0,5621	0,5008	0,4506	0,4052
Ej. 4	Superior (Abs)	1,0346	0,8521	0,7222	0,6251	0,5471	0,4855	0,4347	0,3905
	Inferior (Abs)	1,0210	0,8433	0,7181	0,6248	0,5486	0,4901	0,4413	0,3983

20 Como se muestra en la anterior Tabla 2, podría saberse que después de centrifugar las composiciones del Ejemplo Comparativo 1 y del Ejemplo Comparativo 2 que no usaban el método de pulverización, la diferencia de absorbancia

en la región de los rayos visibles entre las capas líquidas superior e inferior fue grande, pero después en las composiciones que previenen la adhesión de los tejidos del Ejemplo 1 al Ejemplo 4, producidas pulverizando un agente de reticulación usando un método de pulverización, la absorbancia en la región de los rayos visibles entre las capas líquidas superior e inferior fue similar de modo que la diferencia estaba dentro del 10% y su grado de reticulación fue uniforme.

Tabla 3

		Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 5	Día 7
Ej. Comp. 1	Superior (%)	100,0	89,7	79,5	69,2	59,0	38,5
	Inferior (%)	100,0	97,3	93,3	88,0	84,0	66,7
Ej. Comp. 2	Superior (%)	100,0	91,0	82,1	73,1	64,1	44,9
	Inferior (%)	100,0	94,7	88,2	81,6	77,6	57,9
Ej. 1	Superior (%)	100,0	92,2	83,1	74,9	66,8	48,6
	Inferior (%)	100,0	93,9	84,2	75,8	68,5	51,7
Ej. 2	Superior (%)	100,0	92,8	83,7	75,2	67,4	49,8
	Inferior (%)	100,0	93,2	83,8	75,7	67,9	51,0
Ej. 3	Superior (%)	100,0	93,7	84,5	77,0	68,5	51,2
	Inferior (%)	100,0	94,1	86,5	77,8	70,1	53,4
Ej. 4	Superior (%)	100,0	93,4	84,2	76,3	68,4	51,3
	Inferior (%)	100,0	93,3	85,3	77,3	69,3	52,0

Además, como se muestra en la anterior Tabla 3, podría saberse que cuando se miden las estabilidades de las capas líquidas superior e inferior después de centrifugar las composiciones del Ejemplo Comparativo 1 y del Ejemplo Comparativo 2 producidas no usando el método de pulverización, la diferencia entre las capas líquidas superior e inferior fue superior a 10%; pero cuando se miden las estabilidades de las capas líquidas superior e inferior después de centrifugar las composiciones del Ejemplo 1 al Ejemplo 4 producidas pulverizando el agente de reticulación por medio del uso del método de pulverización, la diferencia entre las capas líquidas superior e inferior estaba dentro del 10% y sus estabilidades en un cuerpo humano fueron excelentes. La estabilidad se midió confirmando el mantenimiento del estado gel durante 1 semana después de agitar por sacudidas a una velocidad de 60 rpm después de rellenar una disolución salina que tenía 37°C a 37°C que es el estado del cuerpo humano.

REIVINDICACIONES

1. Una composición termosensible adecuada para prevenir la adhesión de los tejidos, producida por medio de una reacción química pulverizando y agitando c) 0,01 a 2% en peso de un agente de reticulación en una disolución acuosa que comprende:

5 a. 1 a 50% en peso de un copolímero de bloques que tiene un peso molecular de 1.000 a 500.000 g/mol y que comprende un bloque de poli(óxido de etileno); y

 b. 0,5 a 1% en peso de un polímero de un peso molecular de 10.000 a 1.000.000 g/mol capaz de mezclarse con el copolímero de bloques a);

10 donde el agente reticulante es uno o más seleccionado del grupo que consiste en compuestos que incluyen uno o más cationes seleccionados del grupo que consiste en Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} ; quitosano; glutaraldehído; formalina; poli-L-lisina; polímeros del ácido acrílico de poli(ácido acrílico) y poli(ácido metacrílico); un compuesto de dopamina tipo hidroxilamina; isoleucina, fenilalanina, leucina, treonina, lisina, triptófano, metionina, valina, histidina, alanina, arginina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamina, glutamato, glicina, prolina, serina y tirosina; y

15 en la cual la diferencia de viscosidad entre las capas líquidas superior e inferior está dentro del 10% cuando la composición se centrifuga durante 3 minutos a 3.000 rpm y 25°C.
2. La composición termosensible según la reivindicación 1, donde la diferencia de absorbancia entre las capas líquidas superior e inferior está dentro del 10% a una longitud de onda de la región de los rayos visibles de 400 a 750.
- 20 3. La composición termosensible según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, donde la diferencia de estabilidades entre las capas líquidas superior e inferior está dentro del 10%.
4. La composición termosensible según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la composición se produce pulverizando y agitando el agente de reticulación en un diámetro de partícula de pulverización de 5 a 500 μm en la disolución acuosa que comprende el copolímero a) y el polímero b).
- 25 5. La composición termosensible según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la composición además comprende uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en trombina, aprotinina, fármacos antiinflamatorios esteroides y fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs), heparina, activador tisular del plasminógeno, ibuprofeno, naproxeno, tolmetina, e indometacina.
- 30 6. La composición termosensible según la reivindicación 5, donde el contenido del fármaco es 0,01 a 50% en peso basado en la composición.
- 35 7. La composición termosensible según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el copolímero a) es uno o más seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) (Serie Pluronic), un copolímero poli(óxido de etileno)-poli(ácido láctico), un copolímero poli(óxido de etileno)-poli(ácido láctico-ácido glicólico), y un copolímero poli(óxido de etileno)-policaprolactona; y/o donde el polímero b) es uno o más seleccionado del grupo que consiste en sulfato de condroitina, sulfato de dermatano, sulfato de queratano, sulfato de heparano, ácido algínico, ácido hialurónico, carboximetilcelulosa, dextrano, colágeno, gelatina, elastina, y fibrina.
- 40 8. Un método para preparar una composición termosensible adecuada para prevenir la adhesión de los tejidos, que comprende:

 Preparar una disolución acuosa que comprende:

 a. 1 a 50% en peso de un copolímero de bloques que tiene un peso molecular de 1.000 a 500.000 g/mol y que comprende un bloque de poli(óxido de etileno); y

 b. 0,5 a 1% en peso de un polímero de un peso molecular de 10.000 a 1.000.000 g/mol capaz de mezclarse con el copolímero de bloques a); y pulverizar y agitar c) 0,01 a 2% en peso de un

45 agente de reticulación en un intervalo de diámetro de partícula de pulverización de 5 a 500 μm en la disolución acuosa,

 donde el agente de reticulación es uno o más seleccionado del grupo que consiste en compuestos que incluyen uno o más cationes seleccionados del grupo que consiste en Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} ; quitosano; glutaraldehído; formalina; poli-L-lisina; polímeros del ácido acrílico de poli(ácido acrílico) y poli(ácido metacrílico); un compuesto de dopamina tipo hidroxilamina; isoleucina, fenilalanina, leucina, treonina, lisina, triptófano, metionina, valina, histidina, alanina, arginina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamina, glutamato, glicina, prolina, serina y tirosina; y

50

donde el caudal de pulverización es 10 a 100 ml/min, y la velocidad de agitación es 300 rpm a 1500 rpm.

- 5 9. El método para preparar la composición termosensible según la reivindicación 8, donde la disolución acuosa se produce disolviendo el copolímero a) y el polímero b) en una disolución de sales, preferiblemente donde la disolución de sales es una o más seleccionada del grupo que consiste en una disolución salina, una disolución tampón de fosfatos, una disolución tampón de sales orgánicas y una disolución tampón de bicarbonatos.
- 10 10. El método para preparar la composición termosensible según la reivindicación 8 ó la reivindicación 9, donde la composición además comprende uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en trombina, aprotinina, fármacos antiinflamatorios esteroides y fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs), heparina, activador tisular del plasminógeno, ibuprofeno, naproxeno, tolmetina, e indometacina, preferiblemente donde el contenido del fármaco es 0,01 a 50% en peso basado en la composición.
11. Una composición termosensible según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en la prevención de la adhesión de los tejidos.

Fig. 1

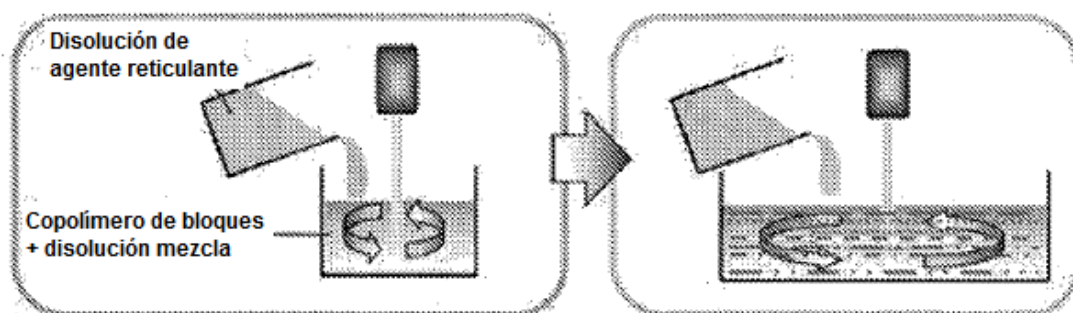


Fig. 2

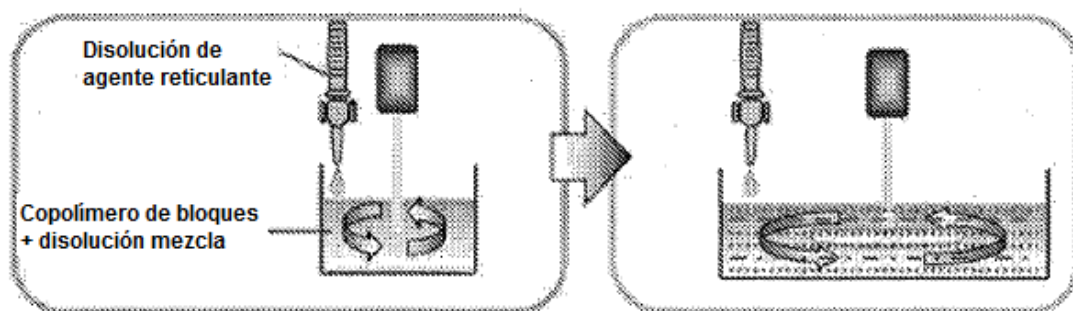


Fig. 3

