

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 669**

51 Int. Cl.:

A61K 31/734 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2011** **E 11708587 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015** **EP 2544695**

54 Título: **Composición acuosa estéril basada en alginato para uso médico y procedimiento para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

11.03.2010 EP 10156259

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

18.03.2015

73 Titular/es:

BENDER ANALYTICAL HOLDING B.V. (100.0%)
Parksesteeg 8
6611 KH Overasselt , NL

72 Inventor/es:

BENDER, JOHANNES CASPAR MATHIAS
ELIZABETH y
PELLIKAAN, HUBERT CLEMENS

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 531 669 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 acuosa estéril basada en alginato para uso médico y procedimiento para la preparación de la misma

Campo técnico de la invención

[0001] La presente invención se refiere a composiciones acuosas estériles basadas en alginato para usos médicos. Las composiciones acuosas basadas en alginato de la presente invención pueden ser usadas ventajosamente, por ejemplo, para prevenir adhesiones entre un sitio de curación de traumatismo y tejido circundante adyacente. Estas composiciones pueden ser usadas además en implantes o en productos farmacéuticos para administración oral.

[0002] La invención también se refiere a un proceso para la preparación de tales composiciones acuosas basadas en alginato.

Antecedentes de la invención

[0003] Las adhesiones son crecimientos de tejido indeseados que ocurren entre capas de tejido corporal adyacente o entre tejidos y órganos internos. Las adhesiones son frecuentemente formadas durante el proceso dinámico de curación de la incisión y traumatismo de tejido después de cirugía. La iniciación de la adhesión empieza con la formación de una matriz de fibrina. Las condiciones isquémicas provocadas por la cirugía impiden que la actividad fibrinolítica disuelva la matriz, y la fibrina persiste. Las células de reparación de heridas entonces convierten la matriz en una adhesión organizada, frecuentemente con un suministro vascular y elementos neuronales. Las adherencias pueden impedir los movimientos normales de tejidos y órganos con respecto a sus estructuras vecinas. Las adherencias son un problema particular en la cirugía gastrointestinal y ginecológica, conduciendo a la obstrucción intestinal postoperatoria, infertilidad, y dolor pélvico crónico.

[0004] Las comunidades médica y científica han estudiado vías de reducción de la formación de adherencias postoperatorias por el uso de biopolímeros que contienen carboxílico de alto peso molecular. Estos biopolímeros pueden formar geles hidratados que hacen de barreras físicas para tejidos separados entre sí durante la curación, de modo que no se forman adherencias entre estructuras normalmente adyacentes. Después que la curación esté sustancialmente completa, la barrera ya no se necesita, y deberían ser eliminadas del cuerpo para permitir una función más normal de los tejidos afectados.

[0005] El documento KR 2001 107 067 describe un agente de prevención de adherencia que comprende 1.0-15 % en peso de alginato con una viscosidad de 150 centipoise, 0-2.5 % en peso de polietileno glicol con un peso molecular de 3,000-5,000, 0-8 % en peso de agarosa, 0-1 % en peso de un antibiótico, y 73.5-99.0 % en peso de agua. El agente de prevención de adherencia se esteriliza a una temperatura inferior a 150 °C durante 5-20 minutos.

[0006] El documento US 6,150,581 (United States Surgical Corporation) describe un método para evitar las adherencias posquirúrgicas que comprende:

- proporcionar una solución acuosa de quitosano y un agente acomplejante;
- proporcionar una solución acuosa de alginato; y
- combinar la solución de agente acomplejante/quitosano con la solución de alginato para formar una barrera de anti-adhesión en un sitio de la intervención quirúrgica.

[0007] El documento US 6,638,917 (Boston Scientific SciMed, Inc) describe un método de formación de una hoja para uso como una barrera de adhesión, que comprende:

- formación de una película de una solución de alginato; y
- contacto de la película con una solución de reticulación para formar una hoja reticulada mecánicamente estable para la colocación de al menos una parte de la hoja en un sitio de traumatismo para crear la barrera de adhesión

[0008] El documento WO 2006/044342 A2 (FMC Biopolymer AS) describe un método del uso de una dispersión de alginato auto-gelificante para prevenir formación de adhesión quirúrgica en un individuo, comprendiendo dicho método la dispensación de una dispersión de alginato auto-gelificante dentro de un individuo por:

- a) formación de una dispersión mediante la mezcla de i) una solución que comprende un alginato soluble con unas partículas gelificantes de ión/ alginato insoluble o ii) alginato inmediatamente soluble, partículas gelificantes de ión/ alginato insoluble y un solvente, y
- b) dispensación de la dispersión donde la dispersión se forma una matriz de gel de alginato.

[0009] La presente invención pretende proporcionar una composición acuosa estéril, basada en alginato lista para usar de pH neutro que tiene excelente estabilidad de almacenamiento, que puede ser directamente aplicada como tal al sitio de traumatismo, y que es fácil de fabricar. En particular, la presente invención se refiere a una formulación de gel

5 acuoso estéril basado en alginato que se puede producir utilizando la esterilización por calor de la composición total y que es estable al calor así como estable al almacenamiento en cuanto a pH y propiedades reológicas (por ejemplo viscosidad).

10 Resumen de la invención

[0010] Los inventores han descubierto que las características deseables ya mencionadas se pueden realizar en una composición acuosa basada en alginato que ha sido esterilizada por esterilización por calor y que contiene 0.5-10 % en peso de sal de alginato y 10-500 mM de uno o varios mono o dicarboxilatos C₂-C₇ disueltos que son opcionalmente sustituidos con hasta 2 grupos hidroxilo, dicha composición basada en alginato estando también caracterizada por un pH de 6.5-7.5 y una viscosidad a 25 °C de al menos 300 cP.

[0011] Las especificaciones para composiciones basadas en alginato deben ser muy estrictas dado que estas composiciones son frecuentemente aplicadas en pacientes en estado crítico y además, porque estas se aplican directamente en el sitio del traumatismo quirúrgico. No obstante, el cumplimiento de dichas especificaciones estrictas plantea un gran desafío en el caso de que la composición esté basada en alginato.

[0012] Es conocido de por ejemplo Holme et al. 2008 (Kinetics and mechanisms of depolymerization of alginate and chitosan in aqueous solution. Carbohydrate Polymers 2008, Vol. 73, 656-664), Home et al. 2003 (Thermal depolymerization of alginate in the solid state. Carbohydrate Polymers 2003, Vol. 54, 431-438.) y Bradley et al. (The Determination of Kinetics of Polysaccharide Thermal Degradation using High Temperature Viscosity Measurements. Carbohydrate Polymers 1988, Vol. 9, 257-267) que tanto la esterilización por calor como el almacenamiento inducen la descomposición de alginato, dando como resultado cambios dependientes del tiempo del pH y de la viscosidad.

[0013] Los inventores también han descubierto que la esterilización por calor, especialmente la esterilización por calor húmedo por encima de 100 °C, tiende a perjudicar la estabilidad de pH y la estabilidad reológica de las composiciones acuosas basadas en alginato. Investigaciones llevadas a cabo por los inventores muestran básicamente que esta inestabilidad particular fue de alguna manera enlazada a los sistemas de tampón (por ejemplo tampones de fosfato) que se utilizan para hacer biocompatibles estas composiciones. Además, los inventores han descubierto de forma imprevista que las composiciones acuosas basadas en alginato de pH neutro que contienen 0.01- 0.5M de uno o varios mono o dicarboxilatos C₂-C₇ disueltos no padecen de esta inestabilidad y que las composiciones basadas en alginato que se taponan por estos carboxilatos pueden ser esterilizadas adecuadamente por calor. Ejemplos de mono o dicarboxilatos C₂-C₇ que pueden ser empleados adecuadamente incluyen acetato, propionato, fumarato, tartarato y benzoato:

[0014] El documento US 5,693,624 (Johnson & Johnson Medical Inc.) describe una composición de gel acuoso para uso como un apósito que comprende de 2 % a 10 % en p/v de una sal de alginato hidrosoluble y de 1 % a 40 % en peso de un alcohol dihidrico o trihidrico C₃-C₆, siendo dicha composición sustancialmente estéril y habiendo sido esterilizada por esterilización por calor. En la Patente estadounidense se declara que la inclusión de cantidad relativamente grande de alcohol polihídrico (más que 15 % p/v) produce un gel de alginato que se estabiliza contra la hidrólisis y pérdida consecuente de viscosidad durante la esterilización en autoclave.

[0015] La presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición acuosa basada en alginato como se ha descrito anteriormente, comprendiendo dicho proceso la combinación de una sal de alginato hidrosoluble; uno o más mono o dicarboxilatos C₂-C₇ y agua, seguido de esterilización por calor

50 Descripción detallada de la invención

[0016] Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a una composición acuosa basada en alginato que ha sido esterilizada por esterilización por calor y con una viscosidad a 25 °C de al menos 300 cP (husillo Helipath® T F, 100 rpm), teniendo dicha composición un pH en la gama de 6.5-7.5; que contiene 0.5-10 % en peso de una sal de alginato; y además que contiene 10-500 mM de uno o varios mono o dicarboxilatos C₂-C₇ disueltos que son opcionalmente sustituidos con hasta 2 grupos hidroxilo.

[0017] Siempre que se hace referencia en este documento a un "C_n monocarboxilato", lo que se entiende es una sustancia de monocarboxilato que contiene n átomos de carbono, incluso el átomo de carbono del grupo carboxilo. Asimismo, el término "C_n dicarboxilato" se refiere a una sustancia de dicarboxilato que contiene n átomos de carbono, incluso los dos átomos de carbono de los grupos carboxilo. Así, el acetato es un ejemplo de un monocarboxilato C₂ y succinato es un ejemplo de un dicarboxilato C₄.

[0018] Aunque los inventores no desean estar limitados por la teoría, se cree que los mono o dicarboxilatos C₂-C₇ hacen de agentes de taponamiento. Aquí el término "agente de taponamiento" se refiere a las sustancias que se pueden usar en sistemas acuosos para llevar a una solución ácida o básica a un determinado pH (por ejemplo un pH en la gama de 6.5-7.5) y que previene un cambio en este pH.

[0019] Agentes de taponamiento pueden ser el ácido débil o base débil que comprendería una solución taponada (una solución acuosa que comprende una mezcla de un ácido débil y su base conjugada o una base débil y su ácido

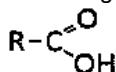
- 5 conjugado). Agentes de taponamiento son las sustancias que son responsables del tampón visto en las soluciones de tampón. Los agentes de taponamiento son similares a soluciones de tampón en que los agentes de taponamiento son los componentes principales de soluciones de tampón. Ambos regulan el pH de una solución y resisten a cambios en el pH. Una solución tampón mantiene el pH para el sistema entero que se coloca en esta, mientras que un agente de taponamiento se puede añadir a una solución ya ácida o básica, que luego se modifica y mantiene un pH nuevo.
- 10 [0020] Típicamente, la composición basada en alginato tiene una viscosidad a 25 °C de no más que 10,000 cP. Preferiblemente, dicha viscosidad se extiende en la gama de 500-8,000 cP, incluso de forma más preferible de 700-4,000 cP. La composición basada en alginato ventajosamente tiene una viscosidad suficientemente alta como para prevenir que fluya hacia afuera desde el sitio de traumatismo y una viscosidad suficientemente baja para permitir que esta se extienda sobre el sitio de traumatismo.
- 15 [0021] La composición basada en alginato de la presente invención ofrece la ventaja de estar lista para usar y que es un único sistema de componentes, a diferencia de algunos de los sistemas de dos componentes descritos en la técnica anterior. La presente composición puede ser un líquido viscoso o un gel que puede resultar fluido aplicando presión o cizalladura (por ejemplo un gel tixotrópico).
- 20 [0022] Alginatos son biopolímeros hidrofílicos con la única capacidad para formar geles termoestables que se pueden desarrollar y ajustar a temperaturas fisiológicamente relevantes. Alginatos son una familia de copolímeros binarios no ramificados de 1-4 glicosídicamente enlazados • ácido manurónico de D (M) y • residuos de ácido gulurónico de L (G). La cantidad relativa de los dos monómeros de ácido urónico y sus disposición secuencial a lo largo de la cadena
- 25 polimérica varían mucho, dependiendo del origen del alginato. Alginato es el polímero estructural en algas marrones marinas tal como la *Laminaria hyperborea*, *Macrocystis pyrifera*, *Lessonia nigrescens* y *Ascophyllum nodosum*. Alginato es también producido por bacterias determinadas tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Azotobacter vinelandii* y *Pseudomonas fluoresceins* (WO 04/011628).
- 30 [0023] La presente invención utiliza una sal de alginato, preferiblemente una sal metálica de alginato. Incluso de forma más preferible, la sal de alginato comprende uno o varios cationes seleccionados de Na⁺, K⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺.
- 35 [0024] La cantidad de sal de alginato contenida en la presente composición basada en alginato preferiblemente se extiende en la gama de 1-5 % en peso. De la forma más preferible, el contenido de sal de alginato de la composición es en la gama de 1.2-4 % en peso.
- 40 [0025] Los mejores resultados se obtienen con la presente composición basada en alginato si es empleada una sal de alginato de peso molecular alto. Por consiguiente, la sal de alginato ventajosamente tiene un peso molecular de al menos 50,000 g/mol, incluso de forma más preferible de al menos 400,000 g/mol.
- 45 [0026] La presente composición acuosa puede ser usada ventajosamente como una composición de anti-adhesión. Aplicaciones médicas alternativas incluyen el uso como un implante o como una unidad de dosificación oral. Especialmente en ecaso de las últimas aplicaciones, la composición acuosa contiene ventajosamente un ingrediente farmacéuticamente activo. Se entiende que para las aplicaciones médicas ya mencionadas es altamente deseable emplear un alginato ultra puro, es decir un alginato donde las endotoxinas han sido eliminadas casi completamente. Preferiblemente, el alginato empleado conforme a la presente invención es un alginato que cumple con la norma establecida en el ASTM F2064-00 (reaprobado en 2006).
- 50 [0027] Es bien conocido que geles de alginato se pueden producir cuando un catión polivalente (por ejemplo Ca²⁺) forma enlaces iónicos con el grupo cargado negativamente de un residuo G de dos o más polímeros de alginato diferentes, de ese modo haciendo reticulación con estos polímeros. La formación de múltiples reticulaciones entre numerosos polímeros de alginato resulta en la matriz que es la estructura de gel de alginato.
- 55 [0028] Según una forma de realización preferida al menos una parte de la sal de alginatos contenida en la composición basada en alginato se entrecruza por cationes bivalentes seleccionados de Ca²⁺, Mg²⁺ y combinaciones de los mismos. Ventajosamente, el alginato en la presente composición es solo moderadamente reticulado para impedir que la composición se convierta en un gel rígido. Típicamente, el contenido total de cationes bivalentes seleccionados de Ca²⁺, Mg²⁺ y combinaciones de los mismos está en la gama de 10-3000 μmol por gramo de alginato, de forma más preferible
- 60 20-1200 μmol por gramo de alginato por gramo de alginato y de la forma más preferible posible 40-800 μmol por gramo de alginato por gramo de alginato. Se descubrió que el reticulado moderado del alginato reduce el desplazamiento del pH observado durante la esterilización. Además, los inventores han observado que tal reticulación mejora la estabilidad del pH y de la viscosidad durante el almacenamiento.
- 65 [0029] El contenido total de cationes monovalentes seleccionados de Na⁺, K⁺ y combinaciones de los mismos preferiblemente se extiende en la gama de 0.5-50 mmol, de forma más preferible 1-30 mmol y de la forma más preferible 2-20 mmol por gramo de alginato
- 70 [0030] La cantidad de uno o varios mono o dicarboxilatos C₂-C₇ empleados en la presente composición basada en alginato preferiblemente se extiende en la gama de 15 a 400 mmol/l. Incluso de forma más preferible, la cantidad de

5 agente taponador está en la gama de 20-300 mmol/l.

[0031] Los mono o dicarboxilatos C₂-C₇ pueden ser saturados o insaturados, lineales o cíclicos. Conforme a una forma de realización preferida de la presente invención, uno o varios mono o dicarboxilatos son saturados o insaturados, mono o dicarboxilatos C₂-C₄ lineales que son opcionalmente sustituidos con hasta 2 grupos hidroxilo. De forma más preferible, uno o varios carboxilatos son saturados, mono o dicarboxilatos C₂-C₄ lineales que se sustituyen con hasta 2 grupos hidroxilo. Incluso de forma más preferible, uno o varios carboxilatos son no sustituidos, saturados, mono o dicarboxilatos C₂-C₄ lineales, especialmente no sustituidos, saturados, monocarboxilatos C₂-C₄ lineales, por ejemplo acetato, propionato.

15 [0032] Según otra forma de realización ventajosa, los mono o dicarboxilatos C₂-C₇ son monocarboxilatos C₇ cíclicos aromáticamente insaturados, por ejemplo benzoato.

[0033] Según una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, uno o varios mono o dicarboxilatos C₂-C₇ empleados en la composición basada en alginato se representan por la siguiente fórmula:



20 donde R representa R¹(R²)CH; R³-CH=CH o fenilo;

R¹ representando hidrógeno o hidroxilo;

R² representando hidrógeno o R⁴(R⁵)CH;

R³ representando metilo o COOH;

25 R⁴ representando hidrógeno o hidroxilo; y

R⁵ representando hidrógeno o COOH.

[0034] Ejemplos de mono o dicarboxilatos C²-C⁷ comprendidos por la fórmula ya mencionada incluyen: acetato, propionato, crotonato, succinato, fumarato, tartarato y benzoato.

30 [0035] Conforme a una forma de realización ventajosa de la invención el carboxilato empleado se representa por la fórmula ya mencionada donde R representa R¹(R²)CH. Ejemplos de tales mono o dicarboxilatos incluyen acetato, succinato de propionato, y tartarato. De forma más preferible, R¹ representa hidrógeno y R² representa hidrógeno, CH³, CH²COOH o CH(OH)COOH. Según una forma de realización particularmente preferida, uno o varios carboxilatos son seleccionados de acetato (R¹=H; R²=H) y propionato (R¹=H; R²=metilo). De la forma más preferible, el carboxilato es acetato.

[0036] Según una forma de realización particularmente ventajosa de la presente invención, la composición basada en alginato comprende acetato en combinación con 0.1-5 mM de carbonato disuelto. Los inventores han descubierto que el uso de esta combinación particular de agentes de taponamiento ofrece la ventaja que la caída del pH observada durante la esterilización por calor de la composición se puede minimizar eficazmente. En la composición basada en alginato el acetato y el carbonato se emplean preferiblemente en una proporción molar de 10:1 a 250:1, de forma más preferible en una proporción molar de 20:1 a 200:1.

45 [0037] Conforme a otra forma de realización ventajosa el carboxilato contenido en la composición acuosa es benzoato. Los inventores han descubierto que el benzoato se puede usar para producir una composición basada en alginato cuyos pH permanecen prácticamente invariados durante la esterilización y almacenamiento posterior.

50 [0038] Otra forma más de realización beneficiosa se refiere a una composición acuosa donde los mono o dicarboxilatos empleados se representan por la fórmula ya mencionada donde R representa R³-CH=CH. Los carboxilatos comprendidos son fumarato y crotonato.

[0039] Como explicado aquí antes, la composición basada en alginato de la presente invención ofrece la ventaja importante de que su pH permanece estable durante el almacenamiento, incluso cuando el producto se almacena a temperaturas elevadas. Por consiguiente, conforme a otra forma de realización preferida, el pH de la composición permanece en la gama de 6.5-7.5 cuando la composición se mantiene a 40 °C durante 6 meses.

60 [0040] Para asegurar que, por ejemplo, el dióxido de carbono atmosférico no influirá en el pH de la composición basada en alginato, dicha composición es preferiblemente empaquetada sin un espacio de aire o con un espacio de aire que no contenga ningún dióxido de carbono. Incluso de forma más preferible, el espacio de aire contiene un gas inerte tal como nitrógeno.

[0041] La composición basada en alginato de la presente invención es sorprendentemente estable bajo condiciones de esterilización, sobre todo esterilización por calor húmedo a temperaturas bastante por encima de 100 °C. Esta característica es evidente del hecho de que la composición se puede calentar a alta temperatura para una cantidad significativa de tiempo sin dar como resultado una reducción de viscosidad sustancial y/o cambio de pH. Así, una composición basada en alginato preferida cumple con la condición de que su viscosidad a 25 °C de la composición acuosa no cae en más de 50 % si la composición acuosa se calienta a 121 °C durante 15 minutos.

5

[0042] El volumen de la presente composición acuosa basada en alginato consiste en agua. Típicamente, la composición basada en alginato contiene 95-99 % en peso de agua.

10

[0043] Además la sal de alginato, uno o varios mono o dicarboxilatos C_2-C_7 y el agua, la composición basada en alginato puede adecuadamente contener otros componentes, tales como sustancias farmacéuticamente activas (por ejemplo antimicrobianas, anti-inflamatorias), sulfato de dextrano, sulfato de dermatano, polisulfato de pentosano, cloruro sódico etc.

15

[0044] Para limitar la tendencia del alginato para promover el crecimiento de bacterias anaeróbicas intraabdominales, que posiblemente conduce a la formación de absceso intraabdominal o causa peritonitis localizada que se desarrolla en la peritonitis generalizada, la composición basada en alginato contiene ventajosamente un agente anti-microbiano biocompatible, para inhibir el crecimiento de bacterias anaeróbicas intraabdominales.

20

[0045] La composición acuosa basada en alginato de la presente invención, a diferencia de las composiciones de apósitos descritas en US 5,693,624, contiene preferiblemente menos que 15 % (p/v) de alcohol polihídrico, por ejemplo un alcohol polihídrico C_3-C_6 tal como propileno glicol o glicol de hexileno. Incluso de forma más preferible la composición basada en alginato contiene menos de 10% (p/v), de la forma más preferible menos de 1% (p/v) de alcohol polihídrico.

25

[0046] Asimismo, la composición basada en alginato de la presente invención, a diferencia del agente de prevención de adhesión enseñado por KR 2001 107 067 no contiene polietileno glicol con un peso molecular de 3,000-5,000.

30

[0047] La composición acuosa basada en alginato es preferiblemente más o menos isotónica. Así, la composición basada en alginato contiene preferiblemente Cl^- en una concentración de 20-300 mmol/l, de forma más preferible en una concentración de 50-250 mmol/l.

35

[0048] Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición acuosa basada en alginato tal y como se ha definido aquí antes, comprendiendo dicho proceso la combinación de una sal de alginato hidrosoluble; uno o más mono o dicarboxilatos C_2-C_7 y agua, seguido de esterilización por calor húmedo.

40

[0049] Preferiblemente, las condiciones de esterilización empleadas en el presente proceso alcanzan un nivel de garantía de esterilidad inferior a 10^{-5} , de forma más preferible inferior a 10^{-6} .

[0050] En el presente proceso la esterilización de calor se alcanza adecuadamente por calentamiento a una temperatura de al menos 100 °C durante al menos 5 minutos. Incluso de forma más preferible, dicha esterilización por calor implica el calentamiento a una temperatura de al menos 110 °C durante al menos 5 minutos, de forma más preferible durante al menos 10 minutos. De la forma más preferible, la esterilización por calor implica el calentamiento a una temperatura de al menos 115 °C durante al menos 5 minutos, especialmente al menos 10 minutos.

45

[0051] Según una forma de realización particularmente preferida, la esterilización por calor húmedo emplea vapor de alta presión. Incluso de forma más preferible, la esterilización por calor húmedo se realiza en un autoclave.

50

[0052] Como explicado aquí antes, preferiblemente al menos alguna de la sal de alginato es entrecruzada por cationes (metal) multivalentes. Ventajosamente esta reticulación se consigue combinando una solución acuosa de la sal de alginato con una solución acuosa que contiene cationes multivalentes. Más particularmente, el presente proceso comprende ventajosamente la combinación de una solución acuosa de 6-120 g/l de sal de alginato hidrosoluble con una solución acuosa que contiene 3-250 mmol/l de cationes divalentes seleccionados de Ca^{2+} , Mg^{2+} y combinaciones de los mismos. Conforme a una forma de realización particularmente preferida, la solución acuosa de la sal de alginato hidrosoluble y la solución acuosa de los cationes divalentes se combinan en una proporción en peso que se encuentra en la gama de 1:2 a 10:1. Preferiblemente, uno o varios mono o dicarboxilatos C_2-C_7 están contenidos en la solución acuosa de la sal de alginato hidrosoluble.

55

[0053] La presente invención ofrece la ventaja de que el pH de la composición basada en alginato no solo permanece estable después de la esterilización por calor, sino también que el pH difícilmente cambie durante la esterilización. Típicamente, el cambio de pH observado durante la esterilización es inferior a 1.0 unidad de pH, de forma más preferible menor que 0.5 unidad de pH. En términos generales, durante la esterilización el pH de la composición basada en alginato permanece en la gama de 6.5-7.5

60

[0054] La invención es posteriormente ilustrada mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

65

Ejemplos

Ejemplo 1

70

[0055] Este ejemplo demuestra la influencia de diferentes agentes de taponamiento en el pH y la viscosidad de composiciones acuosas basadas en alginato esterilizadas por calor.

5

[0056] Composiciones acuosas basadas en alginato (100 ml) fueron preparadas basándose en la siguiente receta:

Ingrediente	Cantidad
Alginato de sodio #	2200 mg
CaCl ₂	1.6 mg
Sulfato de dextrano	53.8 mg
NaCl	806 mg
Agente taponador	<i>Especificado debajo</i>
Agua	Restante (a 100 ml)
# Manugel® DMB, alto alginato G (visc. 300 cP; 1 % solución aq.), ex FMC BioPolymer	

10

[0057] Las composiciones acuosas basadas en alginato fueron compuestas con los siguientes tampones fisiológicamente aceptables para producir una composición taponada con un pH de 7.50:

- citrato (270 mg de citrato sódico)
- fosfato (67 mg de NaH₂ PO₄ y 220 mg de Na₂ HPO₄)
- acetato (270 mg de acetato sódico)
- carbonato (270 mg de bicarbonato sódico)

15

[0058] Además, fue preparada una composición de referencia que no contiene agente taponador. En cualquier caso el pH fue ajustado a 7.5 con la ayuda de 0.1N NaOH o 0.1N HCl.

20

[0059] Las composiciones de tampón fueron hechas con precisión pesando los ingredientes en el matraz de mezcla y completar hasta el volumen con agua para inyección. Cloruro sódico y sulfato de dextrano fueron entonces añadidos a la solución taponada y disueltos. El alginato de sodio ultrapuro fue entonces mezclado en la solución para permitir un gel claro homogéneo. Una segunda solución con el tampón y cloruro de calcio elegido fue hecha después de lo cual se combinó con el gel.

25

[0060] Posteriormente, las composiciones acuosas basadas en alginato fueron esterilizadas por esterilización por vapor (30 minutos a 121 °C). Este proceso de esterilización es un caso pésimo de desafío. Condiciones de esterilización normales para conseguir el nivel de garantía de esterilidad (SAL - *sterility assurance level*) de 10⁻⁴ son el calentamiento a 121 °C durante 15 minutos.

30

[0061] Después de la esterilización, la viscosidad de las diferentes composiciones acuosas taponadas basadas en alginato a 25 °C fue determinada a 100 rpm., usando un husillo Helipath® T F. También fue determinada la viscosidad de la composición de referencia, tanto antes como después de la esterilización. Asimismo, el pH de las composiciones taponadas fue medido después de la esterilización y el pH de la composición de referencia fue determinado antes y después de la esterilización.

35

[0062] Los datos así obtenidos se representan en la siguiente tabla

	Antes de la esterilización		Después de la esterilización	
Agente taponador	Viscosidad	pH	Viscosidad	pH
Citrato	600	7.5	100	6.56
Fosfato	600	7.5	<50	6.05
Acetato	600	7.5	250	6.37
Carbonato	600	7.5	125	8.66
Referencia	600	7.5	500	5.74

40

[0063] Estos resultados muestran que la reducción de pH observada durante la esterilización se puede minimizar por inclusión de un agente taponador. Además, las muestras de datos muestran que de los sistemas de tampón evaluados, el acetato ha mostrado la reducción de viscosidad más baja como resultado de la esterilización.

Ejemplo 2

45

[0064] El ejemplo 1 fue repetido, pero esta vez utilizando los siguientes agentes de taponamiento en las concentraciones indicadas:

- Ácido propiónico (0.1M)
- Ácido fumárico (0.05M)
- Ácido succínico (0.1 M)
- Ácido crotónico (0.1M)
- Tartrato de hidrógeno sódico (0.1M)

50

- Ácido sulfúrico (0.1M)
- Ácido ascórbico (0.1 M)
- Benzoato sódico (0.1 M)
- Ácido bórico (0.1 M)
- Monoetanolamina (0.1 M)

10

15

[0065] Se ha observado que la estabilidad del pH de las composiciones que contienen ácido sulfúrico o monoetanolamina fue inaceptable. Además, se ha observado que las composiciones que contienen ácido bórico, ácido ascórbico o monoetanolamina sufrían de fluctuaciones de viscosidad inaceptable durante la esterilización por calor. La estabilidad del pH y de la viscosidad de las otras composiciones basadas en alginato fue aceptable. De estas composiciones, las composiciones basadas en alginato que contienen benzoato sódico, crotonato o succinato han tenido la mejor prestación.

Ejemplo 3

20

[0066] Una composición acuosa taponada basada en alginato (100 ml) fue preparada basándose en la siguiente receta, con uso de la metodología descrita en ejemplo 1 (bajo una atmósfera inerte de N₂ para evitar absorción de CO₂ del aire ambiente). Esta vez, no obstante, el pH de las composiciones acuosas fue establecido en 7.0 antes de la esterilización

Ingrediente	Cantidad
Alginato de sodio	2000 mg
Sulfato de dextrano	53.8 mg
NaCl	800 mg
Acetato sódico	500 mg
Bicarbonato sódico	0-50 mg
Agua	Restante (hasta 100 ml)

25

[0067] Para indagar la estabilidad a largo plazo al igual que la robustez de la estabilización del pH, el pH fue determinado después de 30 y 60 minutos de esterilización. Cuatro formulaciones que contienen cantidades diferentes de carbonato fueron sometidas a condiciones de esterilización idénticas (véase Ejemplo 1). Los resultados obtenidos se representan en la siguiente tabla.

Cantidad de bicarbonato sódico	pH después de 30 minutos de esterilización	pH después de 60 minutos de esterilización	Especificación 6.5-7.5
0 mg	6.8	6.0	fuera de espec
9 mg	7.2	7.1	dentro de espec
36 mg	7.7	7.5	dentro de espec
50 mg	8.0	7.8	fuera de espec

30

[0068] Estos resultados muestran que la formulación con la mínima adición de carbonato (9 mg) produce el perfil de pH más estable. Incluso después de un ciclo de esterilización por vapor de 60 minutos, el pH permanece dentro de un margen de pH de 6.5-7.5.

35

Ejemplo 4

40

[0069] La formulación descrita en el ejemplo 3 que contiene 500 mg de acetato sódico y 9 mg de bicarbonato sódico fue usada en una serie de experimentos diseñada para probar la influencia de la reticulación CaCl₂ en la estabilidad del pH y de la viscosidad. La influencia de diferentes concentraciones de CaCl₂ en el pH inmediatamente después de la esterilización se representa en la siguiente tabla.

Cantidad de CaCl ₂	Aumento de pH después de 30 minutos de esterilización
0 mg	0.27
33 mg	0.22
66 mg	0.23
99 mg	0.37

45

[0070] Además, fue evaluada la estabilidad de estas formulaciones durante el almacenamiento. Las muestras se pusieron en hornos termostáticas a temperaturas diferentes. El pH fue medido a intervalos regulares por un periodo de 3 meses. Los resultados se representan en las tablas siguientes.

CaCl ₂	Temperatura	pH					especificación
		pre-esterilización	0 semanas	4 semanas	8 semanas	12 semanas	6.5 - 7.5
99 mg	4 °C	6.9	7.5	7.2	7.0	7.0	dentro de espec

	25 °C	7.1	7.4	7.4	7.1	7.0	dentro de espec
	40 °C	6.9	7.3	7.1	7.2	6.9	dentro de espec
	60 °C	7.0	7.3	7.0	7.7	8.0	fuera de espec
66 mg	4 °C	6.8	7.0	7.2	7.0	7.2	dentro de espec
	25 °C	6.9	7.7	7.2	6.9	7.2	dentro de espec
	40 °C	7.0	7.3	7.2	7.2	6.9	dentro de espec
	60 °C	7.0	7.7	8.7	8.1	6.9	fuera de espec
33 mg	4 °C	6.9	7.1	7.1	6.9	7.1	dentro de espec
	25 °C	6.9	7.2	6.9	6.8	6.9	dentro de espec
	40 °C	7.0	7.2	7.2	7.0	7.1	dentro de espec
	60 °C	6.9	7.0	7.1	7.0	7.6	fuera de espec
0 mg	60 °C	6.9	7.2	7.8	8.5	7.6	fuera de espec

5

[0071] Además, para la viscosidad de las formulaciones fue monitoreado por un periodo de almacenamiento de tres meses (a 60 °C), obteniendo los siguientes resultados:

CaCl ₂	Viscosidad en cP			
	0 Semanas	4 semanas	8 semanas	12 semanas
99 mg	5000	2300	1800	1400
66 mg	3850	1830	1990	1010
33 mg	1500	800	650	750
0 mg	1950	550	450	500

10 [0072] Estos resultados muestran que el reticulado moderado con iones de calcio (33 mg o 66 mg CaCl₂) da mayor estabilidad de pH y mejora la estabilidad de la viscosidad.

Ejemplo 5

15 [0073] Para indagar la influencia posible del peso molecular del alginato (Mw) caracterizado por viscosidad en la estabilidad del pH, fueron evaluadas dos sales de alginato con distribuciones de peso molecular diferente, un alginato de peso molecular alto (Manugel DMB, FMC Biopolymer, viscosidad 300 cP solución 1%) y un alginato de bajo peso molecular (Manugel LBA, FMC Biopolymer, viscosidad 700 cP solución 10 %). Fueron preparadas formulaciones utilizando la metodología descrita en el ejemplo 1 y sometidas a tiempos de esterilización de 0 a 100 minutos. El pH de las formulaciones fue monitoreado durante la esterilización. Los resultados obtenidos mostraron que el pH de la formulación que contiene el alginato de peso molecular alto varió por no más de 0.3 unidades de pH del pH inicial. La formulación que contiene el alginato de bajo peso molecular mostró un desvío de pH de 0.7 unidades de pH.

Ejemplo 6

25

[0074] Composiciones de anti-adhesión para uso quirúrgico deberían ser fisiológicamente aceptables y por lo tanto preferiblemente no deberían de ser hiper o hipoosmóticas. Una composición de anti-adhesión con una osmolalidad de 280-295 mOsm/l fue preparada basándose en la siguiente receta, usando la metodología descrita en el ejemplo 1.

Ingrediente	mg/ml (anhidro)
Sulfato de povidextrano	0.525
Alginato	20
NaCl	4.6
NaCO ₂ CH ₃	5
NaHCO ₃	0.0833
CaCl ₂	0.33

30

[0075] Esta composición fue preparada bajo condiciones GMP en tres series de producción independientes (tres lotes), rellena en jeringas de 100 mL y esterilizada a 121 °C durante 15 minutos. Después de la esterilización, de cada lote, una cantidad adecuada de jeringas fue evaluada en pH, viscosidad, osmolalidad, ensayo de alginato de sodio, ensayo de sulfato de povidextrano, ensayo de calcio, endotoxinas y esterilidad. Todos los parámetros se encontraban dentro de las especificaciones preestablecidas. Los tres lotes fueron entonces almacenados para ejecutar un estudio de estabilidad, según el ICH Guidance, a 25 °C, 60 % de humedad relativa y testados en el pH y la viscosidad (visc.) después de 0 (inicial), 3, 6, 12 y 18 meses de almacenamiento. Los resultados fueron de la siguiente manera:

35

		Especificaciones de tiempo de conservación	Inicial	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses
pH	Lote-1	6.5 - 7.5	6.9	6.8	6.9	7.1	7.1
	Lote-2	6.5 - 7.5	7.0	7.0	6.9	7.1	7.0
	Lote-3	6.5 - 7.5	6.9	6.9	7.0	7.1	7.0

ES 2 531 669 T3

Visc.	Lote-1	1000 - 10.000 (mPa.s)	3100	2843	3010	3050	3010
	Lote-2	1000 - 10.000 (mPa.s)	3718	3815	3566	3684	3899
	Lote-3	1000 - 10.000 (mPa.s)	2950	2915	3010	3025	3000

5

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa para uso médico que ha sido esterilizada por esterilización por calor y con una viscosidad a 25 °C de al menos 300 cP (husillo Helipath® T F, 100 rpm. a 25 °C), teniendo dicha composición un pH en la gama de 6.5-7.5; que contiene 0.5-10 % en peso de una sal de alginato; y además que contiene 10-500 mM de uno o varios mono o dicarboxilatos C₂-C₇ disueltos que son opcionalmente sustituidos con hasta 2 grupos hidroxilo.
2. Composición acuosa según la reivindicación 1, donde la composición acuosa tiene una viscosidad a 25 °C inferior a 10,000 cP, preferiblemente de 500-8,000 cP.
3. Composición acuosa según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición acuosa contiene 1-5 % en peso de la sal de alginato.
4. Composición acuosa según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la sal de alginato tiene un peso molecular de al menos 50,000 g/mol, de forma más preferible al menos 400,000 g/mol
5. Composición acuosa según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la sal de alginato se reticula por cationes divalentes seleccionados de Ca²⁺, Mg²⁺ y combinaciones de los mismos.
6. Composición acuosa según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el contenido total de cationes divalentes seleccionados de Ca²⁺, Mg²⁺ y combinaciones de los mismos está en la gama de 10-3000 μmol por gramo de alginato, de forma más preferible 20-1200 μmol por gramo de alginato.
7. Composición acuosa según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde uno o más mono o dicarboxilatos C₂-C₇ son saturados o insaturados, mono o dicarboxilatos C₂-C₄ lineales que son opcionalmente sustituidos con hasta 2 grupos hidroxilo.
8. Composición acuosa según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que uno o más mono o dicarboxilatos C₂-C₇ se representan por la siguiente fórmula:
- $$\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{OH} \end{array}$$
- donde R representa R¹(R²)CH; R³-CH=CH o fenilo;
 R¹ representando hidrógeno o hidroxilo;
 R² representando hidrógeno o R⁴(R⁵)CH;
 R³ representando metilo o COOH;
 R⁴ representando hidrógeno o hidroxilo; y
 R⁵ representando hidrógeno o COOH.
9. Composición acuosa según la reivindicación 8, donde R representa R¹(R²)CH.
10. Composición acuosa según la reivindicación 9, donde R¹ representa hidrógeno; y R² representa hidrógeno, CH₃, CH₂COOH o CH(OH)COOH..
11. Composición acuosa según la reivindicación 8, donde R representa fenilo.
12. Composición acuosa según la reivindicación 8, donde R representa R³-CH=CH.
13. Proceso para preparar una composición acuosa según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho proceso comprende la combinación de una sal de alginato hidrosoluble; uno o más mono o dicarboxilatos C₂-C₇ y agua, seguido de esterilización por calor.
14. Proceso según la reivindicación 13, donde antes de la esterilización por calor el proceso comprende la combinación de una solución acuosa de 6-120 g/l de la sal de alginato hidrosoluble con una solución acuosa que contiene 3 -250 mmol/l de cationes divalentes seleccionados de Ca²⁺, Mg²⁺ y combinaciones de los mismos
15. Proceso según la reivindicación 14, donde la solución acuosa de la sal de alginato hidrosoluble y la solución acuosa de los cationes divalentes se combinan en una proporción en peso que se encuentra en la gama de 1:2 a 10:1.