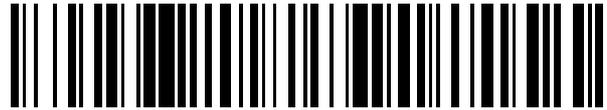


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 361**

21 Número de solicitud: 201531167

51 Int. Cl.:

**A61K 31/787** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**05.08.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**06.03.2017**

56 Se remite a la solicitud internacional:

**PCT/ES2016/070571**

71 Solicitantes:

**UNIVERSITAT D'ALACANT / UNIVERSIDAD DE  
ALICANTE (100.0%)**

**Edificio Torre de Control. Crta. San Vicente del  
Raspeig, s/n**

**03690 SAN VICENTE DEL RASPEIG (Alicante) ES**

72 Inventor/es:

**ROMBOLÁ, Carlos A. y**

**MARTÍN MARTINEZ, José Miguel**

74 Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

54 Título: **USO DE ESPUMAS POLIMÉRICAS AUTOEXPANSIBLES PARA EL RELLENO DE  
CAVIDADES PLEURALES PERSISTENTES**

57 Resumen:

Uso de espumas poliméricas autoexpansibles para el  
relleno de cavidades pleurales persistentes.

La presente invención se refiere al uso de una  
espuma polimérica autoexpansible para el sellado y  
rellenado de cavidades pleurales.

**ES 2 604 361 A1**

## DESCRIPCIÓN

### USO DE ESPUMAS POLIMÉRICAS AUTOEXPANSIBLES PARA EL RELLENO DE CAVIDADES PLEURALES PERSISTENTES

#### OBJETO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere al uso de espumas poliméricas autoexpansibles para el relleno y sellado, en términos médicos también llamado plombaje, de cavidades pleurales.

#### ESTADO DE LA TÉCNICA

10 En condiciones fisiológicas, el espacio pleural se define como una “cavidad virtual” comprendida entre la pleura parietal (que tapiza la cara interna de la pared torácica) y la pleura visceral (que envuelve al pulmón). En su interior sólo discurre, a modo de “lubricante”, una mínima cantidad de líquido, manteniendo una presión negativa que contribuye a una adecuada función pulmonar.

15 Como consecuencia de diversos procesos patológicos, esta cavidad puede presentar importantes colecciones de aire o de distintos líquidos biológicos (sangre, pus o derrames pleurales) que son resueltos en la mayoría de los casos con drenajes simples. Sin embargo, en algunas circunstancias patológicas o postoperatorias, estas cavidades persisten y se cronifican generando cavidades pleurales persistentes, crónicas o residuales. Estas pueden ser asiento de múltiples complicaciones como las infecciones crónicas, sepsis, fístulas, dolor, hemorragias y disnea.

20 Se han propuesto múltiples tratamientos para obliterar o drenar permanentemente estas cavidades, tales como las decorticaciones, las toracoplastias, los colgajos pediculados, los drenajes, las ventanas torácicas, las toracostomías y el relleno o plombaje con distintos materiales sintéticos.

25 Entre los materiales sintéticos utilizados como relleno o implantes intrapleurales se incluyen los siguientes: aire, esferas huecas de polimetilmetacrilato (tipo “pelotas de ping pong” o “Lucite balls”) incluidas en una bolsa de polietileno (Watson SG, Walsh SLF. Heterotopic ossification encasing a plombage cavity. Thorax. December 2012; 67(1):1120–1121); implantes de prótesis de mama o de testículo de “Silastic”, y prótesis expansibles de “Silastic” para rellenar con solución salina estéril desde un puerto localizado en el tejido subcutáneo (Mehran RJ, Deslauriers J. Late complications. Postpneumonectomy syndrome.

Chest Surg Clin N Am. 1999 Aug; 9(3):655-673).

Sin embargo, ninguno de estos tratamientos ha alcanzado resultados “ideales” desde el punto de vista médico, económico-sanitario y de calidad de vida de los enfermos, por ser muy agresivos, mutilantes o de prolongado tiempo de duración (meses o años). Incluso algunos procedimientos tras transcurrir varios años, han provocado serias complicaciones. Además, se han documentado numerosos casos de infecciones o fístulas ocasionadas con distintos materiales de plomaje, tales como la parafina o las esferas de polimetilmetacrilato (Hicks A, Muthukumarasamy S, Maxwell D, Howlett D. Chronic inactive pulmonary tuberculosis and treatment sequelae: Chest radiographic features. Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18(2):128–133). Si bien la incidencia de las cavidades pleurales crónicas complicadas ha descendido, una cantidad nada despreciable de enfermos sufre actualmente esta complicación que conlleva consecuencias nefastas a nivel personal y sanitario, tanto en los países en desarrollo como, en menor medida, en los desarrollados.

La mayor parte de estudios relacionados con el tratamiento de las cavidades pleurales residuales complicadas publicadas en las últimas décadas, están orientados a acelerar el cierre de las ventanas torácicas (toracostomías). Estas últimas consisten en la resección de costillas (por lo general 3 o 4 arcos costales) adyacentes a la cavidad pleural residual, con el objetivo de mantener un drenaje permanente de la cavidad. Esta comunicación de la cavidad pleural con el exterior suele indicarse durante meses hasta lograr controlar la infección y, en ocasiones, se produce la oclusión de la cavidad mediante la cicatrización desde “dentro hacia fuera”. Los pacientes sufren un importante deterioro de la calidad de vida durante este periodo.

Uno de los tratamientos alternativos propuestos más recientemente es el denominado “Vacuum-assisted closure” (VAC). Este procedimiento consiste en realizar curas periódicas de la cavidad y rellenarla con una esponja (que se cambia cada 48 horas) sobre la que se ejerce una intensa succión con una bomba de vacío favoreciendo la cicatrización y el drenaje de colecciones (Sziklavari Z, Grosser C, Neu R, Schemm R, Kortner A, Szöke T, Hofmann AS. Complex pleural empyema can be safely treated with vacuum-assisted closure. Journal of Cardiothoracic Surgery. 2011; 6:130). Recientemente, se ha retomado la utilización de prótesis mamarias en cavidades pleurales infectadas (Khan H, Woo E, Alzetani A. Modified thoracoplasty using a breast implant to obliterate an infected pleural

space: An alternative to traditional thoracoplasty. *Ann Thorac Surg.* 2015 Apr; 99(4):1418-1420) proponiendo el relleno de la cavidad pleural residual como un mero complemento de la toracoplastia (resección de costillas supra-adyacentes a la cavidad).

5 Como alternativa a las toracostomías ante un empiema postneumonectomía, algunos autores recomiendan el desbridamiento y la limpieza de la cavidad por toracotomías repetidas cada 48 horas hasta evidenciar control de la infección y posteriormente se realiza el relleno de la cavidad con solución salina y antibióticos (Socci L, Santa Marta HSJ, López MFJ. Tratamiento del empiema posneumonectomía: adiós a la toracostomía de Clagett. *Cir Esp.* 2011. doi:10.1016/j.ciresp.2010.04.015).

10 En otro estudio se rellena la cavidad postneumonectomía en perros con un molde de polietileno del pulmón resecaado copiado con una impresora 3D y colocado a través de la misma toracotomía realizada para la neumonectomía (Li X, Cai H, Cui X, Cao P, Zhang J, Li G, Zhang J. Prevention of late postpneumectomy complications using a 3D printed lung in dog models. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2014; 46:e67–e73).

15 También se han usado otros materiales para el relleno de cavidades pleurales crónicas, incluyendo copolímeros de ácido láctico y caprolactona (Chang SS, Igai H, Misaki N, Gotoh M, Yamamoto Y, Tabata Y Yokomise H. Closure of the pleural dead space after pneumonectomy in a rabbit model: Use of bioabsorbable lactic acid and caprolactone copolymer cubes. *ASAIO Journal.* 2008; 54:109–114) y geles (De Giacomo T, Diso D, Ferrazza G, Venuta F, Francioni F, Coloni GF. Successful treatment of infected residual pleural space after pulmonary resection with autologous platelet-leukocyte gel. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88:1689–1691) pero ninguno de estos materiales es autoexpansible ni presenta propiedades mecánicas adecuadas para su aplicación a través de pequeñas incisiones.

25 Existen antecedentes de la utilización experimental y terapéutica en sistemas biológicos de distintos materiales poliméricos auto-expansibles, pero ninguno como relleno de la cavidad pleural. Se han usado espumas de poliuretano en coberturas de prótesis de siliconas mamarias y testiculares. Existe escasa bibliografía relacionada con implantes en humanos o animales de experimentación de espumas de poliuretano, y, hasta donde conocemos, ninguna sobre su uso como relleno de cavidades pleurales crónicas.

30 En el desarrollo de espumas de poliuretano para aplicaciones biomédicas se están

siguiendo actualmente dos estrategias diferenciadas. Por una parte, se propone la síntesis de espumas biológicamente activas. En un estudio reciente (Savelyev Y, Veselov V, Markovskaya L, Savelyeva O, Akhranovich E, Galatenko N, Robota L, Travinskaya T. Preparation and characterization of new biologically active polyurethane foams. Materials Science and Engineering C 2014; 45:127–135), se sintetizaron espumas de poliuretano con toluen diisocianato (TDI), poliéteres (peso molecular: 2500-5000 Da) o poliésteres (peso molecular: 500-2000 Da), agua, catalizador, estabilizantes y diferentes compuestos funcionales (1,4-di-N-oxi-2,3-bis-(oximetil)-quinoxalina, sal sódica del ácido poliacrílico, hidrocloreuro de 2,6-dimetil-N,N-dietil aminoacetanilida). Los compuestos funcionales se incorporaron en la estructura de las espumas de poliuretano para dotarlas de propiedades autoadhesivas. El estudio demostró además la acción antibacteriana de estas espumas a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, así como su biocompatibilidad. La otra estrategia consiste en realizar mezclas de poliuretanos y poliésteres biodegradables. Se han realizado mezclas de poliuretano termoplástico y ácido poliláctico para obtener espumas de celdas cerradas con buena biocompatibilidad y que contraen uniformemente al recobrar su forma (Song JJ, Chang HH, Naguib HE. Design and characterization of biocompatible shape memory polymer (SMP) blend foams with a dynamic porous structure. Polymer 2015; 56:82-92). Estas espumas se están ensayando actualmente en sistemas de liberación controlada de medicamentos y en vendajes para uso médico, pero no se contempla su uso como relleno de cavidades.

Existe pues la necesidad de proporcionar un relleno para las cavidades pleurales que no presente toxicidad, que no provoque infecciones, ni produzca hipersensibilidad, carcinogénesis ni complicaciones postoperatorias precoces o tardías; que, además, no interfiera con la cicatrización de estructuras adyacentes, ni favorezca el desarrollo de fístulas y con el que se pueda conseguir el relleno completo de todo el volumen pleural, que genere pobre adhesión a las superficies pleurales y que sea ligero, con posibilidad de ser extraído en caso de precisarlo; que no interfiera con los movimientos cardíacos o diafragmáticos, ni infiltre estructuras anatómicas adyacentes; que no produzca derrames o inflamaciones pleurales y que posea efectos hemostáticos por compresión de la superficie pleural; que tenga capacidad de sellar fístulas bronquiales o de parénquima, que sea fácilmente manipulable, que pueda aplicarse de forma sencilla y que no presente signos de degradación o deterioro a largo plazo.

## **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

- La presente invención soluciona los problemas descritos en el estado de la técnica ya que proporciona un material para el relleno y sellado de cavidades pleurales residuales que, desde el punto de vista plástico, permite una fácil aplicación incluso a través de un mínimo
- 5 orificio entre las costillas o drenaje, posee capacidad de auto-expansión y de auto-modelado, presenta poca adhesión a los tejidos circundantes, es impermeable en su parte exterior y además posee un bajo peso. Además, al tratarse de una espuma polimérica, es un material potencialmente biocompatible que presenta bajos riesgos de toxicidad, carcinogénesis y complicaciones locales.
- 10 Así pues, en un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de espumas polimerizables autoexpansibles (de aquí en adelante, espuma de la presente invención) para el relleno y sellado de cavidades pleurales.
- En la presente invención por cavidades pleurales se refiere al espacio muerto pleural, espacio pleural residual, espacio o cavidad torácica residual, pulmón atrapado, pulmón no
- 15 reexpansible o empiemas organizados, entre otros.
- En la presente invención por espuma polimérica se refiere a cualquier tipo de material constituido por una fase sólida y otra gaseosa que se dispersa en la matriz polimérica, cuya estructura está constituida por unidades celulares discretas o interconectadas. Los componentes de la espuma pueden mezclarse de forma conjunta o bien aplicarse cada
- 20 componente de forma separada para formar la espuma polimérica en la cavidad a sellar.
- En la presente invención por autoexpansible se refiere a una espuma polimérica cuyos componentes en fase líquida se pueden introducir en una cavidad cerrada o abierta de manera que tras un tiempo controlado y en presencia de humedad se puede expandir espontáneamente rellenándola completamente.
- 25 En una realización en particular, la espuma de la presente invención es una espuma de poliuretano.
- En una realización más en particular, la espuma de poliuretano tiene una relación molar isocianato:poliol comprendida entre 1.5 y 3.5.

En una realización más en particular, la espuma de la presente invención tiene un contenido en agua comprendido entre 0.15 y 8 ml.

En una realización más en particular, la espuma de la presente invención tiene un contenido en surfactante comprendido entre 0 y 1 g.

- 5 En una realización en particular, la espuma de la presente invención es una espuma rígida, flexible o semirrígida.

En una realización en particular, la espuma de la presente invención está en forma líquida o semisólida.

- 10 En otra realización en particular, la espuma de la presente invención comprende otros polímeros, preferentemente, la espuma de la presente invención comprende polímeros de ácido láctico o de caprolactona.

- 15 En otra realización en particular, la espuma de la presente invención comprende aditivos, preferentemente, los aditivos que comprende la espuma de la presente invención son seleccionados de entre plastificantes, cargas orgánicas y/o inorgánicas, agentes de procesado, agentes reológicos, antibióticos, contraste radiológico, colorantes, etc.

En otra realización en particular, la espuma de la presente invención está en forma de composición inyectable de los componentes mezclados o por separado.

### **DESCRIPCION DE LAS FIGURAS**

- 20 La figura 1 muestra las espumas con diferente grado de espumación dependiendo de las formulaciones realizadas variando la relación NCO/OH (diisocianato/poliéster poliol) en ausencia de surfactante.

La figura 2, muestra las espumas con diferente grado de espumación conseguido con las diferentes formulaciones estudiadas variando la cantidad de surfactante para una relación NCO/OH de 1.6.

- 25 La figura 3 muestra la espuma de poliuretano con distintas cantidades de surfactantes, donde la espuma de la figura 3A corresponde con una formulación con mayor cantidad de surfactante (3A) que la 3B.

La figura 4 muestra la comparación del pulmón izquierdo de una rata Sprague Dawley con su molde de poliuretano. En el molde de poliuretano puede observarse las improntas de las costillas, los ángulos costo-diafragmáticos y las muescas del mediastino sobre la prótesis, evidenciando una perfecta adaptación de la espuma de poliuretano solidificada a la forma de la cavidad pleural.

### **REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION**

Esta patente se refiere a formulaciones poliméricas capaces de autoexpandirse in situ en una cavidad interna del organismo cuya espumación pueda ser controlada mediante la adecuada formulación de la misma de manera que se consiga el auto-modelado para conseguir el relleno completo de todo el volumen de la cavidad pleural. Además, debe generar pobre adhesión a los tejidos circundantes de las superficies pleurales y ser ligero, con posibilidad de ser extraído en caso de precisar. Por otra parte, debe ser de sencilla colocación, a ser posible en forma líquida para poder introducirlo a través de un orificio en el tórax; debe ser cuantificable para poder ajustar la cantidad requerida en cada caso evitando compresiones desmesuradas, y no presentar signos de degradación o de deterioro del material a largo plazo. Además, debe ser impermeable a fluidos biológicos.

Las espumas se preparan mediante mezcla de dos componentes previos a su aplicación. El componente A contiene el poliol con funcionalidad 2 a 5, el agua o agente espumante (dióxido de carbono o nitrógeno por ejemplo), el catalizador (preferiblemente catalizadores DABCO tales como N-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil]-N-metil-1,3-propanodiamino) y el surfactante (preferiblemente un derivado de siloxano modificado). El componente A puede incorporar otros aditivos tales como copolímeros de policaprolactona y ácido poliláctico, contrastes radiológicos yodados y antibióticos, entre otros. El componente B es el isocianato, preferiblemente metilen diisocianato o toluen diisocianato. Los dos componentes son líquidos a temperatura ambiente y se pueden mezclar durante unos segundos antes de introducir la mezcla en una jeringa o dispositivo aplicador para su deposición en forma líquida en la cavidad pleural de manera que se controle su espumación en dicha cavidad que debe ser rápida (menos de un minuto desde la realización de la mezcla de los componentes).

**Ejemplo 1.** Se prepararon diferentes espumas de poliuretano basadas en toluen

diisocianato (TDI) y poliéster poliol. Para obtener las espumas se mezclaron dos componentes:

5        Componente A: Mezcla de poliéster poliol (Hoopol F-4361 - peso molecular: 360 Da; índice de hidroxilo: 310; funcionalidad: 2 - Synthesia Internacional, Barcelona) + agua + catalizador (DBTDL - dilaurato de dibutilestaño – pureza del 95% - Sigma Aldrich, Madrid). Algunas mezclas además contenían un surfactante (BYK-348, agente tensioactivo de siloxano modificado con poliéter – BYK-Chemie GmbH, Wesel, Alemania). Las mezclas se homogeneizaron mediante agitación mecánica en un vaso de precipitados durante un minuto.

10       Componente B: Diisocianato TDI (Desmodur T 65 N – contenido de isómeros 2,4- y 2,6-toluen diisocianato de 63:33 - Bayer Material Science, Leverkusen, Alemania) con un contenido de NCO del 48%. Este isocianato es líquido a temperatura ambiente por lo que se puede manipular fácilmente.

15       Los dos componentes se mezclaron mediante agitación mecánica en un vaso de polietileno durante 20 segundos.

20       Las diferentes formulaciones ensayadas se incluyen en la Tabla 1. Se varió la relación de diisocianato a poliéster poliol (entre 1.5 y 2.5), la cantidad de agua (entre 2.5 y 7 ml), la cantidad de catalizador (entre 0.2 y 0.3 ml) y la cantidad de surfactante (0 a 1 g). La variación de las diferentes cantidades de reactivos y de las proporciones de los componentes permite controlar el grado de espumación de las mezclas, de manera que se pueda optimizar una formulación que se adapte a los requisitos de aplicación en el relleno de cavidades pleurales de diferentes dimensiones.

Tabla 1. Formulaciones de las espumas de poliuretano.

Nomenclatura	NCO/OH	Agua (ml)	Catalizador (ml)	Surfactante (g)

3.13.9	2.5	7	0.2	-
3.9.1	2.1	5.5	0.2	-
3.7.1	1.9	4.5	0.2	-
3.6.1	1.8	4	0.2	-
3.4.1	1.6	3	0.2	-
3.3.1	1.5	2.5	0.2	-
4.3	1.6	3	0.3	-
4.3.1	1.6	3	0.3	0.2
4.3.2	1.6	3	0.3	1

Para determinar la viabilidad del uso de las diferentes formulaciones en su potencial uso para el relleno de cavidades pleurales se han medido tres propiedades:

- La temperatura máxima alcanzada durante la espumación ( $T_{max}$ ).
- 5 - El tiempo necesario para la formación del polímero (tiempo de crema).
- El tiempo necesario para conseguir la máxima espumación (tiempo de hilo).

Los valores experimentales obtenidos con las diferentes formulaciones estudiadas se incluyen en la Tabla 2. Las temperaturas máximas alcanzadas oscilan entre 120 y 180°C, correspondiendo la menor temperatura a la menor relación de NCO/OH. El tiempo de crema  
 10 oscila entre 20 y 55 segundos, siendo notablemente disminuido cuando se adiciona surfactante en la formulación de las espumas. Respecto al tiempo de hilo oscila entre 50 y 90 segundos, y, al igual que sucede con el tiempo de crema, disminuye notablemente cuando se adiciona surfactante en la formulación de las espumas. La conclusión que se  
 15 obtiene es que la adición de surfactante es crítica para conseguir la espumación de manera controlada y en un tiempo adecuado en el relleno de cavidades pleurales (figura 1 y figura 2).

Tabla 2. Propiedades de las espumas de poliuretano

Nomenclatura	T max. (°C)	Tiempo de crema (s)	Tiempo de hilo (s)
3.13.9	170	55	90
3.9.1	155	40	60
3.7.1	160	50	80
3.6.1	150	45	90
3.4.1	160	40	60
3.3.1	120	50	90
4.3	180	30	60
4.3.1	170	30	60
4.3.2	170	20	50

**Ejemplo 2.** Se prepararon dos espumas de poliuretano basadas en toluen diisocianato (TDI) y poliéter polioliol usando surfactante. Para obtener las espumas se mezclaron dos componentes:

5

Componente A: Mezcla de poliéter polioliol (Alcupol X-1950 - peso molecular: 886 Da; índice de hidroxilo: 35; funcionalidad: 3 - Synthesia Internacional, Barcelona) + agua + catalizador (DBTDL - dilaurato de dibutilestaño – pureza del 95% - Sigma Aldrich, Madrid) + surfactante (BYK-348, agente tensioactivo de siloxano modificado con poliéter – BYK-Chemie GmbH, Wesel, Alemania). Las mezclas se homogeneizaron mediante agitación mecánica en un vaso de precipitados durante un minuto.

10

Componente B: Diisocianato TDI (Desmodur T 65 N – contenido de isómeros 2,4- y 2,6-toluen diisocianato de 63:33 - Bayer Material Science, Leverkusen, Alemania) con un contenido de NCO del 48%. Este isocianato es líquido a temperatura ambiente por lo que se puede manipular fácilmente.

15

Los dos componentes se mezclaron mediante agitación mecánica en un vaso de polietileno durante 20 segundos.

Las dos formulaciones preparadas se incluyen en la tabla 3 en las que se varió únicamente la cantidad de surfactante.

5 Para determinar la viabilidad del uso de las diferentes formulaciones en su potencial uso para el relleno de cavidades pleurales se han medido las siguientes propiedades:

- $t_1$ : Tiempo de inicio del burbujeo (formación de dióxido de carbono).
- $T_1$ : Temperatura que alcanza la formulación durante el inicio del burbujeo.
- $t_2$ : Tiempo de inicio de la espumación.

10 -  $T_2$ : Temperatura máxima que se alcanza durante la espumación.

- $t_3$ : Tiempo al que se termina la espumación.

Tabla 3. Formulaciones de las espumas de poliuretano realizadas con diisocianato y poliéter poliol.

Formulación	PU1	PU2
NCO/OH	3.50	3.50
Poliol (g)	1.96	1.96
DBTDL (mg)	32	32
Surfactante (mg)	179.9	100
Agua (g)	0.15	0.15
Isocianato (g)	2.04	2.04

Tabla 4. Propiedades de las espumas de poliuretano realizadas con diisocianato y poliéter polioliol

Propiedades	PU1	PU2
t <sub>1</sub> (segundos)	20	25
T <sub>1</sub> (°C)	50	50
t <sub>2</sub> (segundos)	40	40
T <sub>2</sub> (°C)	130	130
t <sub>3</sub> (segundos)	50	60
Altura (mm)	61	56

Los valores experimentales obtenidos con las dos formulaciones estudiadas se incluyen en la tabla 4. La máxima espumación conseguida en un tiempo menor de un minuto corresponde a la fórmula con mayor cantidad de surfactante.

Una vez terminada la espumación se esperaron 24 horas para conseguir la formación completa de la piel de la espuma, determinándose su rigidez (flexible, rígida, semirrígida), su fragilidad, la altura alcanzada durante la espumación, y la homogeneidad del tamaño de las celdas.

La espuma PU1 obtenida con mayor cantidad de surfactante (figura 3A) es semirrígida, no es frágil, alcanza una altura de 61 mm y presenta buena homogeneidad de tamaño y distribución de celdas.

La espuma PU2 obtenida con menor cantidad de surfactante (figura 3B) es semirrígida pero algo más flexible que la espuma PU1, no es frágil, alcanza una altura de 56 mm y presenta buena homogeneidad de tamaño y distribución de celdas.

**Ejemplo 3.** Se ha realizado una prueba de concepto para demostrar la viabilidad del uso de las espumas de poliuretano en la cavidad postneumonectomía. La prueba de concepto se realizó en 6 conejos y en 20 ratas Sprague Dawley usando las espumas rígidas de

poliuretano de los ejemplos 1, 2 y similares. Estas espumas poseían un corto tiempo de crema, y eran capaces de expandirse hasta tres veces su volumen aproximadamente.

En todos los animales se siguió el mismo procedimiento, el cual se describe a continuación:

- 5       - Realización de neumonectomía izquierda y medida del volumen de la cavidad mediante su relleno con suero salino. Posteriormente, se aspiró el suero salino de la cavidad.
- Deposición de los componentes de la espuma de poliuretano a una jeringa de 20 cm<sup>3</sup> (aplicador intermedio).
- 10     - Inmediata inyección de la espuma (1/3 del volumen de la cavidad postneumonectomía) en la cavidad.
- Cierre de la toracotomía.

Tras la aplicación de la espuma en los animales, se realizaron radiografías del tórax y posteriormente se sacrificaron (necropsia) tras 3 meses desde el relleno de la cavidad pleural con espuma de poliuretano. Los datos mostraron que la espuma de poliuretano se adaptó a la forma de la cavidad pleural de una rata Sprague Dawley (figura 4) y que tras 3 meses desde su aplicación en la cavidad pleural de una rata, presentaba una buena integridad. Las espumas de poliuretano rellenan completamente la cavidad postneumonectomía y el molde de poliuretano, tras su extracción, muestra todas las muescas de las costillas, de los senos costodiafragmáticos y de la silueta cardiaca, y la impronta de los grandes vasos (figura 4).

Los datos obtenidos demostraron que tras el relleno de la cavidad con las espumas de los ejemplos 1 y 2, no hubo degradación de la prótesis de poliuretano en el 80% de las ratas y en el 65% se logró una cobertura de la cavidad pleural mayor a 2/3. Por otra parte, la adherencia del molde protésico a los tejidos adyacentes fue nula en el 30% de los casos y la adherencia fue de leve a moderada en el 70% restante. Por otra parte, no se observó desplazamiento ipsilateral del mediastino hasta la pared costal.

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de una espuma polimérica autoexpansible para la fabricación de una composición útil para el sellado y relleno de cavidades pleurales.
- 5 2. Uso de la espuma polimérica autoexpansible según la reivindicación 1, donde las espumas son de poliuretano.
3. Uso de la espuma polimérica autoexpansible según la reivindicación 2, donde las espumas de poliuretano tienen una relación molar isocianato: polioliol comprendida entre 1.5 y 3.5.
- 10 4. Uso de la espuma polimérica autoexpansible según cualquiera de las reivindicaciones 2-3, donde el contenido en agua está comprendido entre 0.15 y 8 ml.
5. Uso de la espuma polimérica autoexpansible según cualquiera de las reivindicaciones 2-4, donde el contenido en surfactante está comprendido entre 0 y 1 g.
6. Uso de la espuma polimérica autoexpansible según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde las espumas son rígidas, flexibles o semirrígidas.
- 15 7. Uso de la espuma polimérica autoexpansible según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde las espumas están en forma líquida o semisólida.
8. Uso de la espuma polimérica autoexpansible según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la espuma comprende polímeros de ácido láctico o de caprolactona.
- 20 9. Uso de la espuma polimérica autoexpansible según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la espuma comprende aditivos seleccionados de entre plastificantes, cargas orgánicas y/o inorgánicas, agentes de procesado, agentes reológicos, antibióticos, contraste radiológico, y colorantes.
- 25 10. Uso de la espuma polimérica autoexpansible según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la espuma está en forma de composición inyectable de los componentes mezclados o por separado.

FIG. 1



FIG. 2



FIG. 3

A



B



FIG. 4

