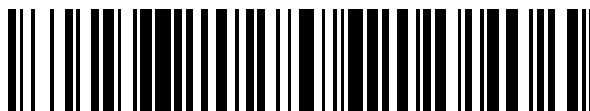


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 882**

51 Int. Cl.:

C08L 29/04 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/12 (2006.01)

C09B 11/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2012** **E 12164098 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016** **EP 2511336**

54 Título: **Composición tixotrópica, especialmente para la profilaxis de adhesión postoperatoria**

30 Prioridad:

15.04.2011 DE 102011007528

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

11.05.2017

73 Titular/es:

**AESULAP AG (100.0%)
Am Aesulap-Platz
78532 Tuttlingen/Donau, DE**

72 Inventor/es:

**BARGON, RAINER y
ODERMATT, ERICH**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 611 882 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 tixotrópica, especialmente para la profilaxis de adhesión postoperatoria

- 5 [0001] La presente invención se refiere a una composición tixotrópica útil para la profilaxis de adhesiones postoperatorias en particular, un receptáculo que contiene la composición, un aplicador con la composición y también un método para hacer la composición.
- 10 [0002] La manifestación de adhesiones no deseadas de tejido después de intervenciones quirúrgica es un problema bien conocido en el cuidado quirúrgico (Treutner KH, Schumpelick V. Adhäsionsprophylaxe: Wünsche und Wirklichkeit. Chirurg 2000; 71:510-517).
- 15 [0003] Adhesiones de tejido son generalmente la formación de hilos de fibrina entre estructuras de tejido dañado dispuestas una frente a otra. Las adhesiones pueden surgir en la cavidad abdominal, la cavidad pélvica, especialmente en la región de los órganos genitales femeninos, en el saco pericárdico y también en los nervios heridos/dañados.
- 20 [0004] Tales adhesiones de tejido pueden tener consecuencias muy serias para los afectados. La obstrucción mecánica está relacionada con la adhesión en la mayoría de casos y tiene un índice de mortalidad del 10% (Menzies D, Parker M, Hoare R, Knight A. Small bowel obstruction due to postoperative adhesions: treatment patterns and associated costs in 110 hospital admissions. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2001; 83:40-46).
Además, se considera que la incidencia de adhesiones postoperatorias supone el 20% de las mujeres que son infértiles después de una operación (Gomel V. Reproductive surgery. Minerva Ginecol (abbr) 2005; 57(1):21-28).
En la cirugía pediátrica del corazón, las adhesiones entre el epicardio y el pericardio son frecuentemente fatales porque puede ser necesaria la esternotomía en estos casos y esto implica un riesgo alto de daño a las principales arterias del
25 corazón de los niños en cuestión (Lodge AJ, Wells WJ, Bacher CL, O'Brien JE, Erie HA, Bacha EA, Yeh T, DeCampi WM, Iavin PT, Weinstein S. Novel Bioresorbable Film Reduces postoperative Adhesions After Infant Cardiac Surgery. Ann. Thorac. Surg. 2008; 86:614-621).
- 30 [0005] Contra estos antecedentes, hay ahora varios métodos de tratamiento para evitar idealmente la incidencia de adhesiones postoperatorias.
- [0006] Una aproximación de tratamiento consiste en la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides para intervenir directamente en la cascada de coagulación enzimática.
35 Las desventajas de esto son la dependencia de unos resultados exitosos en la dosis administrada, un riesgo alto de sangrado y también la interrupción de la cicatrización de una herida.
- [0007] Otro método de tratamiento implica la administración (instilación) de líquidos para impedir la formación de adhesiones de tejido no deseado por hidroflotación.
- 40 [0008] Sin embargo, la mayoría de métodos de tratamiento están basados ahora en el uso de membranas y geles que funcionan como barreras mecánicas a la adhesión y mantienen por tanto las estructuras de tejido expuestas a adhesión separadas entre sí al menos temporalmente.
- 45 [0009] Por ejemplo, hidrogeles de alcohol de polivinilo (hidrogeles de PVA) con propiedades antiadherentes para el uso en la cirugía visceral y ginecología son conocidos de los documentos EP 1 384 450 A1, WO 02/09789 A2, EP 1 579 876 A2, EP 1 666 077 A2 y DE 10 2009 029 717 A1.
- 50 [0010] El uso de hidrogeles de PVA para la profilaxis de adhesión están también descritos en la bibliografía distinta de patentes (Lang RA, Weisgerber C, Grüntzig PM, Weis C, Odermatt EK, Kirschner MH. Polyvinyl Alcohol Gel Prevents Adhesion Re-Formation After Adhesiolysis in a Rabbit Model. J. Surg. Res. 2009; 153(1): 12-16).
- 55 [0011] El documento US 5,284,897 se refiere a un gel tixotrópico que, además de alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, también incluye un agente espesante seleccionado del grupo consistente en carboximetilcelulosa sódica, alginato de sodio y xantano.
- [0012] El documento EP 1 323 436 A1 divulga una composición de barrera de adhesión que comprende carboximetilcelulosa sódica y gellan con o sin, entre otros ingredientes posibles, alcohol de polivinilo.
- 60 [0013] El documento US 5,318,780 divulga un líquido acuoso que se puede gelificar in situ y que es útil para evitar adhesiones postoperatorias en particular. La mezcla incluye un polisacárido iónico, un polímero que forma películas y también, opcionalmente, una sal metálica bivalente que promueve la gelificación del polisacárido y está presente en exceso en relación al polisacárido.
Para evitar la gelificación prematura, el líquido que se puede gelificar in situ encuentra preferiblemente aplicación como sistema en dos partes.
- 65

[0014] Las propiedades reológicas y también propiedades estructurales de geles de gellan son también conocidas por la bibliografía científica (Quigley et al.: Rheological evaluation of deacetylated gellan gum (Gelrite) for pharmaceutical use; International Journal of Pharmaceutics, 73 (1991) 117-123 and Quinn FX, Hatakeyama T, Yoshida H, Takahashi M. The Conformational Properties of Gellan Gum Hydrogels, Polymer Gels and Networks 1993, 1, 93-114).

[0015] Una desventaja fundamental de geles basados principalmente en PVA es que muestran una adhesión/adherencia pequeña, si es que la hay, al tejido. Como resultado, hay un riesgo de que estos geles no queden en su sitio en un lugar operativo después de la aplicación, pero, generalmente como resultado de movimientos físicos del paciente, sufrirán una dislocación no deseada.

[0016] En realidad, la adherencia de tejido de geles de PVA se puede mejorar en principio mediante aditivación apropiada, por ejemplo con agentes espesantes.

Sin embargo, la aditivación de este tipo tiene frecuentemente un efecto adverso en las propiedades finales de los geles. Por ejemplo, los geles así aditivados no pueden ser transparentes o lábiles al calor.

Otro problema puede ser que, a consecuencia de la aditivación, la viscosidad del gel aumente hasta tal punto que los geles solo se puedan aplicar por un aplicador con aplicación importante de fuerza.

[0017] Dificultades adicionales pueden surgir porque, para evitar la gelificación prematura, los componentes del gel se deben mantener frecuentemente separados espacialmente entre sí y los componentes se mezclan entre sí in situ para obtener un gel.

Además del riesgo de dislocación debido al retraso temporal provocado por el proceso de gelificación, estas "tecnología in situ" pueden dar lugar también a falta de homogeneidad que se puede deber a diferencias de concentración local.

[0018] El uso de formulaciones que incluye gellan para la producción de implantes que liberan metotrexato y películas que liberan insulina está descrito en la bibliografía (Kumar et al.: "Formulation and Evaluation of Chitosan-Gellan Based Methotrexate Implants." Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and Applied Chemistry (2008) 45, 643 - 649. Jing Li et al.: "Gellan Film as an Implant for Insulin Delivery". Journal of Biomaterials Applications Volume 15 no. 4, pages 321-343 - April 2001).

[0019] La presente invención por lo tanto tiene como su objeto proporcionar una composición útil para la profilaxis de adhesiones de tejido no deseado en particular que eluda las dificultades del estado de la técnica.

La composición debe ser más particularmente fácil de aplicar y, después de la aplicación, permanecerá idealmente en la ubicación en un sitio de la operación.

[0020] Este objeto se consigue según la presente invención por una composición con las características de la reivindicación independiente 1.

Formas de realización preferidas de la composición son objeto de las reivindicaciones dependientes 2 a 13.

Finalmente, la invención se refiere al proceso de producción con las características de la reivindicación 14.

[0021] La composición según la presente invención es una composición tixotrópica, preferiblemente en forma de un hidrogel, que comprende un polímero que forma películas, gellan y/o agar, una sal metálica compatible fisiológicamente y agua.

[0022] Una composición tixotrópica para los fines de la presente invención es una composición que se licúa después de la exposición de fuerzas mecánicas, especialmente fuerzas de cizallamiento como pueden ocurrir por ejemplo durante la remoción, agitación y/o entrega a partir de un aplicador, por ejemplo a través del accionamiento de un pistón de entrega o émbolo, y resolidifica cuando termina la tensión mecánica, preferiblemente por gelificación.

El aumento de viscosidad o reducción cuando la tensión mecánica comienza y termina, respectivamente, puede tener lugar con un determinado retraso temporal, es decir una así llamada histéresis.

Este retraso temporal puede estar en el rango de unos pocos milisegundos hasta diferentes minutos.

[0023] Un polímero formador películas para los fines de la presente invención es un polímero con propiedades de formación de películas, especialmente al añadir un solvente tal como agua por ejemplo.

El alcohol de polivinilo (PVA) es un polímero particularmente preferido formador de películas en la presente invención.

[0024] El término "gellan" para los fines de la presente invención comprende no solo el heteropolisacárido neutral, sino especialmente también sus sales. Ejemplos de tales sales pueden ser sodio, potasio, magnesio, calcio y/o sales de estroncio. Según la presente invención, se da por lo tanto también el caso de que incluso las sales mezcladas de gellan pueden estar comprendidas en la presente invención.

[0025] El término "agar" para los fines de la presente invención comprende no sólo el heteropolisacárido mutuo, sino especialmente también sus sales.

Ejemplos de tales sales pueden ser sodio, potasio, magnesio y/o sales de calcio.

Según la presente invención, se da por lo tanto también el caso de que incluso sales mezcladas de agar pueden estar comprendidas en la presente invención.

[0026] Una sal metálica compatible fisiológicamente para los fines de la presente invención es una sal que es médicamente segura para administrarla a un paciente, es decir, que no causa ningún efecto no deseado o médicamente no insignificante después de su administración.

[0027] La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente de que una composición, preferiblemente un hidrogel, con propiedades tixotrópicas y en particular antiadherentes se puede obtener empezando por los componentes: polímero que forma películas, que es alcohol de polivinilo como preferencia, gellan y/o agar, una sal metálica compatible fisiológicamente y agua.

Entre estos componentes, el gellan y/o agar hacen de agentes tixotrópicos, preferiblemente con la sal metálica. El gellan y/o agar pueden ser considerados más particularmente como espesantes tixotrópicos.

[0028] La composición según la presente invención es particularmente ventajosa porque toma la forma de una composición firme/dimensionalmente estable, más particularmente un hidrogel firme/dimensionalmente estable, a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica, especialmente bajo condiciones estándar, sin tensión mecánica y especialmente sin tensión de cizallamiento.

Sin embargo, una vez que las fuerzas mecánicas, en particular las fuerzas de cizallamiento, entran a actuar sobre la composición, su viscosidad se reduce y la composición como resultado se vuelve líquida.

Ya que tales fuerzas surgen por ejemplo en el curso de la composición que es suministrada por un aplicador por el accionamiento de un émbolo de entrega o pistón, la aplicación de la composición según la presente invención a un sitio de operación es simple y sin complicaciones.

Al eliminar la tensión mecánica, por ejemplo, después de que ha tenido lugar la aplicación, la viscosidad aumenta nuevamente y la composición se solidifica, lo que reduce el riesgo de dislocación de la composición.

[0029] En una forma de realización preferida, la composición a temperatura ambiente (22° C) y bajo presión atmosférica, especialmente bajo condiciones estándar, tiene una viscosidad compleja, cuya amplitud es al menos dos veces tan alta como la viscosidad de cizallamiento de la composición a temperatura ambiente (22° C) y bajo presión atmosférica, especialmente bajo condiciones estándar.

La viscosidad inicial para los fines de la presente invención debe ser entendida como que se refiere a la viscosidad del complejo de la composición antes de la primera aplicación de una tensión mecánica tal como una tensión de cizallamiento por ejemplo.

La viscosidad de cizallamiento para los fines de la presente invención, en contraste, debe entenderse como que se refiere a la viscosidad del compuesto de la composición bajo aplicación de fuerzas de cizallamiento constantes en el curso de un movimiento circular a frecuencia constante.

La viscosidad de cizallamiento de este tipo se puede determinar por ejemplo usando un reómetro con una disposición de placa-cono donde la composición es generalmente posicionada entre el cono y la placa y el cono describe movimientos circulares o movimientos rotativos para ejercer fuerzas de cizallamiento sobre la composición.

[0030] "Viscosidad del compuesto" para los fines de la presente invención debe ser entendida como que significa la suma del módulo de elasticidad (o módulo de almacenamiento) G' y el módulo de pérdida G'' . El módulo de elasticidad/almacenamiento G' refleja la energía mecánica almacenada.

El módulo de pérdida G'' refleja la proporción de viscosidad de la energía liberada de forma disipadora es decir, irrecuperablemente, introducida en la composición.

[0031] La viscosidad del compuesto se determina generalmente utilizando la denominada medición oscilatoria. En éste, las mediciones se realizan bajo tensión oscilatoria (medición de vibración). Con este fin, el material de prueba está expuesto normalmente a una deformación sinusoidal a amplitud pequeña. La viscosidad del compuesto es generalmente proporcional a la fuerza elástica, oscilatoria, atrasada en fase, de la composición y especialmente del hidrogel. La amplitud pequeña asegura la medición en la región viscoelástica lineal. La medición oscilatoria para determinar la viscosidad del compuesto de un material es conocida de por sí por un experto en la técnica y así no necesita de más explicaciones aquí.

[0032] En una forma de realización preferida, la composición a temperatura ambiente (22° C) y bajo presión atmosférica, especialmente bajo condiciones estándar, tiene una viscosidad inicial entre 10 y 100 Pas, especialmente 10 y 40 Pas y preferiblemente 15 y 25 Pas.

[0033] En otra forma de realización preferida, la composición a temperatura ambiente (22° C) y bajo presión atmosférica, especialmente bajo condiciones estándar, y a una tensión de cizallamiento (σ) de 50 Pa a 100 Pa tiene una viscosidad de cizallamiento de entre 25 y 100 Pas.

A una tensión de cizallamiento (σ) de 70 Pa, la composición tiene preferiblemente una viscosidad de cizallamiento de 70 Pas.

[0034] En otra forma de realización, la composición en un estado no esterilizado al vapor a temperatura ambiente (22° C) y bajo presión atmosférica, especialmente bajo condiciones estándar, tiene una viscosidad del compuesto que es superior especialmente por un factor de 2 que la amplitud de la viscosidad del compuesto de la composición después de la esterilización al vapor.

- [0035] La composición en otra forma de realización a temperatura ambiente (22° C) y bajo presión atmosférica, especialmente bajo condiciones estándar, y bajo la influencia de una tensión de cizallamiento y preferiblemente bajo la influencia de una fuerza de cizallamiento de 70 Pa tiene una viscosidad de cizallamiento de 20 Pas antes de la esterilización al vapor y de 7 Pas después de la esterilización al vapor a 200 Pa.
- [0036] La composición según la presente invención tiene una estructura de barrera semipermeable en formas de realización preferidas. La composición representa una barrera preferiblemente impenetrable a hilos de fibrina y/o de fibrinógeno. Aún la composición puede ser permeable, en particular, a compuestos de bajo peso molecular, moléculas y similares y/o a sales con radios iónicos pequeños. Como resultado, puede haber un intercambio de nutrientes que es beneficioso para la curación de heridas a través de la composición y/o una liberación de ingredientes activos que es beneficiosa para la curación de heridas a partir de la composición.
- [0037] En una forma de realización preferida, la composición incluye un polímero formador de películas, gellan, una sal metálica fisiológicamente compatible y agua.
- [0038] La composición en otra forma de realización incluye el polímero formador de películas a entre 0,1 y 30 % en peso, especialmente 1 y 15 % en peso y preferiblemente 5 y 10 % en peso, basado en el peso global de la composición.
- [0039] El polímero que forma películas es preferiblemente un polímero que forman películas que es hidrosoluble.
- [0040] El polímero formador de películas se puede seleccionar por ejemplo a partir del grupo que consiste en alquilcelulosas tales como por ejemplo metilcelulosa y/o etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas tal como por ejemplo hidroxietilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, dextrinas, povidonas, ciclodextrinas, maltodextrina, povidona, pectinas, colágeno, gelatina, polímeros de acrilamida, polímeros de ácido acrílico, polímeros de metacrilato metílico, polímeros de 2-hidroxietil metacrilato, alcohol de polivinilo (PVA), polivinilpirrolidona, glicoles de polietileno, óxido de polietileno, sales derivadas, copolímeros de los mismos y sus mezclas derivadas.
- Un copolímero para los fines de la presente invención es un polímero que está compuesto de dos o más unidades diferentes de monómero.
- [0041] En una forma de realización avanzada, el polímero formador de películas no es un polisacárido.
- [0042] El polímero formador de películas es preferiblemente seleccionado del grupo consistente en alcohol de polivinilo, glicoles de polietileno, óxido de polietileno, sales derivadas, copolímeros de los mismos y sus mezclas derivadas. Los glicoles de polietileno pueden en particular glicoles de polietileno ramificados, contruidos dendrimeralmente, funcionalizados terminalmente y/o modificados/cubiertos. Con respecto a glicoles de polietileno adecuados, se hace referencia por ejemplo a US 5,874,500, cuyo contenido de la divulgación se incorpora aquí por referencia expresa.
- [0043] Como se ha mencionado anteriormente más de una vez, es preferible particularmente según la presente invención que el polímero formador de películas sea alcohol de polivinilo (PVA).
- [0044] En otra forma de realización particularmente preferida, la composición incluye alcohol de polivinilo, gellan, una sal metálica compatible fisiológicamente y agua.
- [0045] El peso molecular medio del alcohol de polivinilo es de preferiblemente entre 100 000 y 400 000 daltones, especialmente 100 000 y 300 000 daltones y más preferiblemente 100 000 y 150 000 daltones.
- [0046] El alcohol de polivinilo puede además estar en un estado parcialmente - solo parcialmente en particular - acetilado. El grado de acetilación del alcohol de polivinilo puede ser por ejemplo < 10%, especialmente < 4% y preferiblemente < 2%, basado en el número total de grupos hidroxilo en el alcohol de polivinilo.
- [0047] En principio, el alcohol de polivinilo puede estar también en un estado parcialmente hidrolizado. Sin embargo, es preferible según la presente invención que el alcohol de polivinilo esté en un estado no hidrolizado/sin hidrolizar.
- [0048] El gellan proporcionado según la presente invención es típicamente un heteropolisacárido que está compuesto por unidades tetrasacáridas lineales, mientras cada unidad tetrasacárida incluye 1,3-β-D-glucosa, ácido 1,4-β-D-glucurónico, 1,4-β-D-glucosa y 1,4-α-L-rhamnosa, donde cada una se puede esterificar con ácido acético y ácido glicérico. El gellan proporcionado según la presente invención preferiblemente, en particular típicamente, se prepara por medio de fermentación usando la cepa bacteriana *Pseudomonas elodea*. Gelanos adecuados según la presente invención están disponibles comercialmente por ejemplo bajo las designaciones KELCOGEL®, KELCOGEL AFT, KELCOGEL CG-LA, KELCOGEL CG-HA y KELCOGEL LT100. Procesos para la preparación de gellan se describen por ejemplo en los

documentos US 4,326,052 y US 4,326,053, cuyo contenido de divulgación se incorpora aquí por referencia. El material KELCOGEL CG-LA no tiene grupos de acetilo, pero tiene una unidad de glicerato por unidad de tetrasacárido. KELCOGEL CH-HA tiene adicionalmente un grupo de acetilo por cada segunda unidad tetrasacárida.

- 5 [0049] El gellan es con ventaja particular térmicamente estable y por lo tanto hace una aportación neta para mejorar la termoestabilidad de la composición según la presente invención.
Más particularmente, el gellan sigue siendo estable a temperaturas usadas normalmente para realizar esterilizaciones al vapor.
- 10 [0050] El agar proporcionado como una alternativa o adición al gellan es un heteropolisacárido construido de agarosa y agaropectina. El agar se aísla normalmente de la pared celular de las algas rojas.
Agarosa es el constituyente principal de agar. La agarosa es una construcción lineal de unidades de D-galactosa y 3,6-anhidro-L-galactosa alternantes. La agaropectina consiste en Unidades de L-galactosa parcialmente sulfatadas enlazadas juntas en forma lineal. También contiene 3,6-anhidro-L-galactosa al igual que los ácidos urónicos correspondientes.
- 15 [0051] El gellan y/o agar, preferiblemente gellan, en otra forma de realización preferida tiene un peso molecular medio entre 100 000 y 1 000 000 daltones, especialmente 200 000 y 700 000 daltones y preferiblemente 400 000 y 600 000 daltones.
- 20 [0052] La composición según la presente invención incluye gellan y/o agar, especialmente gellan, a entre 0,2 y 0,4 % en peso, basado en el peso total de la composición.
Los porcentajes de gellan y/o agar descritos en esta sección son particularmente ventajosos para formar las propiedades tixotrópicas de la composición.
- 25 [0053] En otra forma de realización, el gellan y/o agar, preferiblemente gellan, está en un estado parcialmente - solo parcialmente en particular - desacetilado.
El gellan puede por ejemplo tener un grado de acetilación < 10 % mol, basado en una unidad tetrasacárida de gellan.
- 30 [0054] Los iones metálicos de la sal metálica proporcionada según la presente invención preferiblemente forman enlaces coordinativos con grupos de carboxilato cargados negativamente de gellan y/o agar.
El resultado es una estructura de compuesto preferiblemente firme o viscosa que preferiblemente también tiene propiedades elásticas.
- 35 [0055] La sal metálica compatible fisiológicamente proporcionada según la presente invención puede en principio ser una sal metálica específica o de lo contrario una mezcla de varias sales metálicas.
- 40 [0056] La sal metálica compatible fisiológicamente puede ser además en principio una sal de un metal monovalente o polivalente, en particular di- y/o trivalente. Sin embargo, sales de metales bivalentes son particularmente preferibles en la presente invención. Esto es porque se ha descubierto que los iones metálicos divalentes forman un enlace coordinativo particularmente fuerte con los grupos de carboxilato en gellan y/o agar.
- 45 [0057] En una forma de realización avanzada, la sal metálica compatible fisiológicamente es una sal inorgánica, especialmente una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo y/o una sal metálica de grupo de transición tales como sales de zinc por ejemplo.
- [0058] Es preferible que la sal metálica compatible fisiológicamente sea una sal metálica alcalinotérrea, especialmente un haluro metálico alcalinotérreo y preferiblemente un cloruro metálico alcalinotérreo.
- 50 [0059] La sal metálica compatible fisiológicamente se puede seleccionar por ejemplo a partir del grupo consistente en cloruro sódico, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro cálcico, cloruro de estroncio, cloruro de zinc y sus mezclas derivadas.
El cloruro cálcico es particularmente preferible en la presente invención.
- 55 [0060] En otra forma de realización, la composición tiene un contenido de gellan y/o agar mayor, preferiblemente contenido de gellan, que el contenido de sal metálica.
Por ejemplo, la composición puede tener una proporción en peso (% en peso) de gellan y/o agar, preferiblemente gellan, a la sal metálica compatible fisiológicamente en el rango de 50:1 a 1:1, especialmente en el rango de 50:1 a 2:1, preferiblemente en el rango de 25:1 a 2:1 y más preferiblemente en el rango de 10:1 a 5:1.
- 60 [0061] La composición en otra forma de realización incluye sal metálica fisiológicamente compatible en no más del 1 % en peso, basado en el peso total de la composición. De forma particularmente preferible la proporción de sal metálica en la composición es de entre 0,01 y 1,0 % en peso, especialmente 0,01 y 0,1 % en peso y más preferiblemente 0,02 y 0,07 % en peso, basado en el peso total de la composición. Además, preferiblemente, la proporción de sal metálica en la composición es de entre 0,05 y 0,1 % en peso, basado en el peso total de la composición.
- 65

- Los porcentajes de sal metálica descritos en esta sección contribuyen en cierta medida al hecho de que la composición según la presente invención es una composición dimensionalmente estable, especialmente un hidrogel dimensionalmente estable, cuando está mantenido a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica, especialmente bajo condiciones estándar, pero licúa fácilmente con la exposición a la influencia de fuerzas mecánicas, en particular fuerzas de cizallamiento, y resolidifica al eliminar las fuerzas.
- [0062] En otra forma de realización, la composición incluye agua a entre 50 y 98 % en peso, especialmente 60 y 98 % en peso y preferiblemente 65 y 98 % en peso, basado en el peso total de la composición.
- [0063] Se puede proporcionar además según la presente invención para la composición la inclusión de uno o más agentes de mezcla.
Ejemplos de agentes de mezcla adecuados se describirán ahora más particularmente.
- [0064] Se prefiere además que la composición incluya un adhesivo de tejido para mejorar la adherencia con respecto a, o la adherencia a tejidos biológicos, especialmente humanos y/o animales.
Esto puede servir adicionalmente para minimizar el riesgo de dislocación no deseada de la composición de un sitio de operación.
- [0065] El adhesivo de tejido se puede seleccionar a partir del grupo que consiste en alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales derivadas y sus mezclas derivadas.
Es preferible que el adhesivo de tejido sea una carboxialquilcelulosa o una sal, especialmente sal de metal alcalina y preferiblemente sal de sodio, de la misma.
- [0066] En una forma de realización avanzada, el adhesivo de tejido es seleccionado del grupo consistente en metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, sulfatos de celulosa, dextrinas, almidón acetilado, fosfatos de almidón, carboximetil almidón, hidroxietil almidón, hidroxipropil almidón, sales derivadas y sus mezclas derivadas.
Preferiblemente, el adhesivo de tejido es carboximetilcelulosa o una sal derivada, preferiblemente carboximetilcelulosa sódica.
- [0067] En otra forma de realización, el adhesivo de tejido está presente en la composición a entre 0,01 y 0,5 % en peso, especialmente 0,01 y 0,49 % en peso y preferiblemente 0,1 y 0,4 % en peso, y más preferiblemente 0,3 y 0,4 % en peso, basado en el peso de la composición total.
- [0068] En una forma de realización ventajosa, la composición incluye adicionalmente un tinte. La adición de un tinte hace posible por ejemplo que el cirujano controle visualmente la aplicación de la composición a un sitio de operación. Además, una composición coloreada hace posible que se examine la incidencia de adhesiones como parte de una reoperación donde la composición según la presente invención se usa como barrera de adhesión. En una reoperación, además, la eficacia de la composición como barrera de adhesión se puede inspeccionar visualmente y cualquier dislocación de la composición visualmente cuantificada.
- [0069] El tinte se puede seleccionar por ejemplo a partir del grupo consistente en FD & C azul Nº 1, FD & C verde Nº 3, FD & C rojo Nº 3, FD & C amarillo Nº 5, FD & C amarillo Nº 6, FD & C azul Nº 2, FD & C rojo Nº 40, FD & C verde Nº 5, D & C violeta Nº 2, D & C verde Nº 5, D & C rojo Nº 6, D & C rojo Nº 7, D & C rojo Nº 21, D & C rojo Nº 22, D & C rojo Nº 27, D & C rojo Nº 28, D & C rojo Nº 30 y sus mezclas derivadas.
- [0070] El tinte puede además estar presente en la composición a entre 0,001 y 0,05 % en peso, especialmente 0,01 y 0,05 % en peso y preferiblemente 0,01 y 0,025 % en peso, basado en el peso total de la composición.
- [0071] Se puede proporcionar además según la presente invención que la composición incluya un anticongelante. Esta es una vía particularmente ventajosa para evitar o al menos debilitar claramente cualquier solidificación, especialmente gelificación, de la composición a bajas temperaturas (criogelificación).
Esto a su vez significa estabilidad mejorada para la composición en relación con una caída de temperatura posiblemente repentina y también mejora a largo plazo del almacenamiento de la composición a bajas temperaturas.
- [0072] El anticongelante se selecciona preferiblemente a partir del grupo consistente en isopropanol, propanediol y sus mezclas derivadas.
- [0073] La composición puede incluir además el anticongelante a entre 1 y 20 % en peso, especialmente 5 y 15 % en peso, y preferiblemente 7 y 13 % en peso, basado en el peso total de la composición.
- [0074] En otra forma de realización, la composición incluye ingredientes activos y/o aditivizados con ingredientes activos.
Los ingredientes activos son preferiblemente ingredientes activos biológica, farmacéutica, médica y/o cosméticamente.
Los ingredientes activos se pueden seleccionar más particularmente del grupo consistente en ingredientes activos de forma antimicrobiana, especialmente antibióticamente, ingredientes activos desinfectantes, ingredientes activos

antiinflamatoriamente, ingredientes activos analgésicamente, factores de crecimiento celular, factores de diferenciación celular, factores de adhesión celular, factores de reclutamiento celular, citocinas, péptidos, proteínas tales como por ejemplo colágeno, lípidos, polisacáridos tales como por ejemplo ácido hialurónico, oligonucleótidos, polinucleótidos, ADN, ARN, sales derivadas y sus mezclas derivadas.

[0075] Esto puede por lo tanto ser totalmente preferible según la presente invención para que la composición tixotrópica de la presente invención se use como un vehículo/portador para ingredientes activos y/o para entrega de ingredientes activos (sistema de administración de fármacos).

[0076] En una forma de realización particularmente preferida la composición está compuesta de los siguientes componentes:

- a) 0,1 a 30 % en peso de polímero formador de películas, preferiblemente alcohol de polivinilo,
- b) 0,2 a 0,4 % en peso de gellan y/o agar, preferiblemente gellan,
- c) 0,01 a 1 % en peso de una sal metálica compatible fisiológicamente,
- d) 0,01 a 0,5 % en peso, especialmente 0,01 a 0,49 % en peso, de un adhesivo de tejido,
- e) 50 a 98 % en peso de agua, y opcionalmente
- f) 1 a 20 % en peso de uno o más agentes de mezcla, especialmente para inhibir la criogelificación de la composición, especialmente del polímero formador de películas.

[0077] Con respecto a otras características y ventajas de los componentes mencionados en el último o anterior párrafo, se hace referencia a la descripción hasta aquí y de ahora en adelante en su totalidad.

[0078] En otra forma de realización de la invención, la composición consiste en el polímero formador de películas, gellan y/o agar, la sal metálica compatible fisiológicamente, agua y opcionalmente uno o más agentes de mezcla.

El(los) agente(s) de mezcla son preferiblemente seleccionados a partir del grupo consistente en adhesivo de tejido, tinte, ingredientes anticongelantes activos y combinaciones de los mismos.

Con respecto a los posibles agentes de mezcla, se hace referencia particularmente a los agentes de mezcla descritos en las formas de realización precedentes (adhesivo de tejido, tinte, ingredientes anticongelantes y activos) y también sus propiedades y características.

[0079] En principio, pueden estar presentes el polímero formador de películas, el gellan y/o agar, la sal metálica compatible fisiológicamente, agua y también cualquiera de los agentes de mezcla opcionales, al menos en parte, espacial/físicamente separados entre sí.

[0080] Sin embargo, es preferible particularmente en la presente invención que la composición tenga la forma de una mezcla, en particular una mezcla lista para el uso.

En otras palabras, es preferible que el polímero formador de películas, el gellan y/o agar, la sal metálica compatible fisiológicamente, agua y también cualquiera de los agentes de mezcla opcionales presentes, especialmente seleccionados a partir del grupo consistente en adhesivo de tejido, tinte, ingredientes anticongelantes activos y combinaciones de los mismos, estén presentes en la composición sin separación ni espacial ni física entre sí.

Por ejemplo, la composición puede estar presente como una mezcla en un receptáculo de un aplicador, especialmente en un cilindro de jeringa.

[0081] La composición en una forma de realización ventajosa tiene un punto de gel por encima de 95°C.

El punto de gel para los fines de la presente invención es la temperatura o gama de temperatura donde la composición según la presente invención pasa del estado líquido a un estado firme, especialmente tipo gel.

[0082] En otra forma de realización, la composición es transparente.

Una composición transparente es decisivamente ventajosa para el cirujano ya que este es capaz de mirar a través de una composición transparente en el sitio de la operación por ser tratado y ve las estructuras de tejido debajo, lo que es particularmente ventajoso con respecto a la detección precoz del sangrado y/o cualquier dislocación de la composición.

[0083] La composición en otra forma de realización ventajosa está en un estado esterilizado al vapor. En otras palabras, la composición según la presente invención se puede esterilizar al vapor. La esterilización por vapor tiene la ventaja que de que se puede eliminar cualquier inhomogeneidad para obtener una composición homogénea o esencialmente homogénea.

Inhomogeneidades de este tipo se pueden atribuir por ejemplo a diferencias de concentración local de componentes, por ejemplo la sal metálica compatible fisiológicamente, en la composición.

Inhomogeneidades de este tipo puede surgir durante una operación de transferencia por ejemplo.

[0084] La composición según la presente invención se puede configurar en principio como película, membrana, esponja o gel, preferiblemente hidrogel.

Tal y como se menciona al principio, la composición tiene preferiblemente forma de un hidrogel tixotrópico.

[0085] La composición tixotrópica de la presente invención se puede usar en el cuidado quirúrgico general.

Preferiblemente, sin embargo, la composición se usa en la cirugía abdominal, cirugía visceral, cirugía cardíaca pediátrica y/o ginecología quirúrgica.

[0086] La composición se usa preferiblemente para la profilaxis de adhesiones de tejido postoperatorio.

5 En otras palabras, la composición sirve preferiblemente como composición de profilaxis de adhesión. Por ejemplo, la composición puede utilizarse para evitar adhesiones de tejido en la cavidad abdominal, en la cavidad pélvica, especialmente en la región de los órganos genitales internos femeninos, en el saco pericárdico y/o en relación con los nervios dañados.

10 [0087] Además, se ha divulgado un receptáculo que contiene la composición tixotrópica de la presente invención. El receptáculo es preferiblemente un receptáculo de un aplicador. Por ejemplo, el receptáculo se puede configurar como cartucho o cilindro de jeringa. Para evitar repetición innecesaria, se hace referencia a la descripción hasta aquí y de ahora en adelante con respecto a otras características y ventajas de la composición.

15 [0088] Además, se divulga un aplicador con la composición tixotrópica de la presente invención. El aplicador puede tener por ejemplo forma de una jeringa, preferiblemente una jeringa de una cámara. Para evitar repetición innecesaria, se hace referencia a la descripción hasta aquí y de ahora en adelante con respecto a otras características y ventajas de la composición.

20 [0089] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la composición tixotrópica de la presente invención, donde un polímero formador de películas, gellan y/o agar, una sal metálica compatible fisiológicamente, agua y opcionalmente uno o más agentes de mezcla, especialmente seleccionados del grupo consistente en adhesivo de tejido, tinte, ingredientes anticongelantes activos y combinaciones de los mismos, se mezclan entre sí, preferiblemente para obtener un hidrogel tixotrópico.

25 [0090] En una forma de realización preferida, se prepara inicialmente una solución del polímero formador de películas y agua. Es preferible que una mezcla del polímero formador de películas y agua se caliente, especialmente hasta un rango de temperatura entre 70 y 90° C.

30 Para obtener tal solución, el polímero formador de películas y el agua se pueden agitar juntos durante varias horas, por ejemplo durante dos horas.

[0091] Además se prefiere en la presente invención que la solución del polímero formador de películas y agua se mezcle posteriormente con el gellan y/o agar, la sal metálica compatible fisiológicamente y también opcionalmente el (los) agente(s) de mezcla. Estos componentes se añaden preferiblemente a la solución del polímero formador de películas en 35 la agua mientras que todavía está caliente. La mezcla así obtenida se puede agitar después durante un periodo determinado, durante una hora por ejemplo, antes de ser transferida a un aplicador adecuado, por ejemplo.

40 [0092] En una forma de realización ventajosa, la mezcla del polímero formador de películas, gellan y/o agar, la sal metálica compatible fisiológicamente, agua y también opcionalmente el agente o agentes de mezcla está sujeta a una esterilización al vapor. Típicamente, la esterilización por vapor se realiza en un autoclave de vapor dedicado a 121° C durante no menos de 30 minutos y no más que 60 minutos.

45 [0093] Es preferible particularmente usar alcohol de polivinilo (PVA) como polímero formador de películas.

[0094] Con respecto a otras características y ventajas del proceso, especialmente la composición y/o sus componentes, se hace referencia a la descripción por completo hasta aquí y de ahora en adelante.

50 [0095] Finalmente se describe el uso de un polímero formador de películas, de gellan y/o agar, de una sal metálica compatible fisiológicamente, de agua y opcionalmente de uno o más agentes de mezcla para preparar una composición tixotrópica, preferiblemente un hidrogel tixotrópico, especialmente para la profilaxis de adhesión, es decir para evitar adhesiones de tejido postoperatorio.

55 El polímero formador de películas es preferiblemente alcohol de polivinilo (PVA). Con respecto a otras características y ventajas, en particular sobre los componentes mencionados en esta sección, se hace referencia a la descripción por completo hasta aquí y de ahora en adelante.

60 [0096] En este punto, las ventajas de la composición según la presente invención, que preferiblemente tiene forma de este hidrogel tixotrópico, serán resumidas una vez más de la siguiente manera:

- La composición según la presente invención tiene propiedades tixotrópicas. Esto se consigue en particular como resultado de la actuación de gellan y/o agar en la composición como agentes tixotrópicos, especialmente en combinación con los iones metálicos de la sal metálica compatible fisiológicamente.

- La composición tiene preferiblemente una viscosidad de inicio/inicial alta (viscosidad del compuesto) y por comparación con esto, una viscosidad de cizallamiento claramente reducida. Como resultado, la composición puede resultar muy líquida o fluible por su exposición a la acción de una fuerza de cizallamiento del tipo que surge típicamente por el suministro de un aplicador adecuado, por ejemplo como resultado de actuar un émbolo o pistón de suministro. Esto permite una aplicación con precisión y, más particularmente, no complicada de la composición para un sitio de la operación. Después de la aplicación, generalmente vuelve a aumentar rápidamente la viscosidad de la composición como resultado de que ya no está siendo objeto de una fuerza de cizallamiento, y la composición se solidifica, preferiblemente por gelificación. La aplicación fija de la composición para un sitio de operación se vuelve posible en efecto como un resultado. El riesgo de que la composición disloque debido a movimientos físicos en la parte del paciente en particular, por ejemplo, como resultado de la peristalsis intestinal, es mucho inferior.
- La composición tiene la ventaja particular de propiedades antiadherentes, especialmente con respecto a adhesiones de tejido fibrinoso.
- La composición tiene preferiblemente forma de una mezcla directamente lista para el uso, es decir, directamente administrable, preferiblemente hidrogel. Como resultado, se pueden evitar tecnologías in situ técnicamente inconvenientes y, más particularmente, propensas a fallos.
- La composición destaca preferiblemente además por una determinada estabilidad térmica donde las fluctuaciones de temperatura que ocurren durante el almacenamiento y/o transporte se pueden absorber más eficazmente sin que como resultado se vean afectadas negativamente las propiedades de la composición. El uso de anticongelantes adecuados, además, impide o al menos debilita claramente cualquier criogelificación de la composición, especialmente del polímero formador de películas.
- Cuando un tinte se incluye (opcionalmente) en la composición, es posible una mejor aplicación visual y control de localización por el cirujano, especialmente en relación con intervenciones mínimamente invasivas. Además, cualquier dislocación de la composición es más rápida de localizar visualmente y especialmente cuantificar visualmente en el curso de las reoperaciones.

[0097] Otras características y ventajas de la invención serán evidentes de la siguiente descripción de formas de realización preferidas en forma de ejemplos y también en combinación con las características de las reivindicaciones dependientes. En estas formas de realización, se pueden actualizar características individuales de la invención solas o en combinación con otras características. Las formas de realización preferidas descritas son solo para ser entendidas como una divulgación descriptiva y ciertamente de ninguna manera como limitante.

Ejemplo 1: Preparación de un hidrogel tixotrópico

[0098] Un recipiente de reacción se cargó en un equipo de tratamiento de mezcla al vacío RT50 con un agitador de anclaje Biotrona BA-C80 y PX-RW 0.55 de Kinematica (Suiza) con 27,3 kg de agua dos veces destilada de B. Braun (Ecobag®) y 2,50 kg de alcohol de polivinilo (con un peso molecular medio de 100 a 300 kD (kilodaltones) y un grado de acetilación < 2% con el nombre comercial Mowiol® de 56-98 de Kuraray and sealed. Esto fue seguido de agitación a 70 a 90° C durante dos horas. La solución caliente se mezcló luego con 100 g de carboximetilcelulosa sódica según EP con el nombre comercial Cekol 2000P (FIN) de Kelco, 105 g de gellan desacetilado según EP (grado de acetilación < 4%) con el nombre comercial KELCOGEL CG-LA®, 50 g de un 30 % en peso de solución de cloruro cálcico p.a. de Merck en el agua dos veces destilada anteriormente mencionada y también 3,75 g de FD&C verde nº 3 de Goldmann. La mezcla se agitó durante otra hora. Luego, la solución fue transferida a jeringas a una temperatura de mezcla de al menos 60°C utilizando una bomba de medición Netzsch. El hidrogel caliente no tenía que ser filtrado. Las jeringas llenas se esterilizaron posteriormente en un equipo apropiado dentro de embalaje secundario permeable al vapor en un autoclave de vapor a 121 °C durante al menos 30 minutos y como mucho 60 minutos, especialmente durante 60 minutos.

1.1 Caracterizar el hidrogel preparado según el ejemplo 1

[0099] Se usó un reómetro Bohlin Gemini 150 de placa-cono para determinar la viscosidad del compuesto del hidrogel usando el método denominado Searle. La placa tenía un diámetro de 40 mm y un ángulo de 4°. El tamaño del espacio era de 150 µm.

[0100] La viscosidad del compuesto del hidrogel era de 36 Pas en el estado no esterilizado al vapor y 21.2 Pas en el estado esterilizado.

[0101] El gel fue posteriormente sometido a un precizamiento de 20 minutos a frecuencia de ciclo de 10 Hz (tiempo de integración: 2 s, tiempo de retraso: 2 s y tiempo de espera: 2 s). La determinación posterior de la viscosidad de cizallamiento dio un valor de 20 Pas. Después de realizar la esterilización al vapor, se descubrió que el hidrogel tenía una viscosidad de cizallamiento de 7.07 Pas.

[0102] Se realizó además una prueba de tixotropia del hidrogel preparado según el ejemplo 1 bajo las condiciones de medición proporcionadas abajo en la tabla 1.

Después de una fase de carga de un minuto a una deformación γ de 3 y una fase descargada posterior a una deformación γ de 0,003, se registró una caída del 90% en la viscosidad del compuesto.

La regeneración de la viscosidad era del 27% justo después de un minuto.

1.2 Determinación de la influencia de cloruro cálcico en la viscosidad del compuesto de hidrogel

[0103] Los hidrogeles preparados según el ejemplo 1 con fracciones diferentes de cloruro cálcico estaban caracterizados reológicamente por reometría oscilatoria. Los valores de viscosidad del compuesto enumerados en la tabla 1 fueron obtenidos para el hidrogel:

Tabla 1: Determinación de la viscosidad del compuesto de hidrogel preparada para

Cloruro cálcico [% en peso]	Viscosidad del compuesto η
0,3	2,18
0,1	23,9
0,05	21,2 (20,21)
0,01	2,26
0	2,13

Ajustes de medición: 22° C, valor a 37° C entre paréntesis, deformación $\gamma = 0,003$, frecuencia = 10 Hz, tiempo de retardo = 2 s, periodos de integración = 40, puntos de integración = 2048, tiempo de integración = 1 s
el sistema de medida corresponde al descrito anteriormente

Ejemplo 1

[0104] De la tabla 1 está claro que se pueden obtener viscosidades particularmente altas con un contenido de cloruro cálcico de entre 0,05 y 0,1 % en peso, basado en el peso total de hidrogel.

[0105] Un hidrogel de PVA preparado para el ejemplo 1 pero sin gellan ni cloruro cálcico mostró una caída de viscosidad del compuesto de 2.79 Pas a 1.68 Pas después del calentamiento de 22°C a 37°C. Esto corresponde a una caída de viscosidad del 40% . En contraste, el hidrogel de PVA preparado según ejemplo 1 con un contenido de cloruro cálcico de 0,05 % en peso, basado en peso de hidrogel en general, solamente mostró una caída de 5% de viscosidad bajo condiciones comparables (cf. también la tercera entrada en la tabla).

[0106] Un barrido de amplitud a 10 Hz registró una intersección para los dos módulos G' y G'' a $\gamma = 0.3$. Un módulo de elasticidad de 1500 Pa y un módulo de pérdida G'' de 850 Pa fueron determinados (a 22° C) bajo las condiciones de medición de tabla 1.

Ejemplo 2: Preparación de otro hidrogel tixotrópico

[0107] Un recipiente de reacción en un equipo de tratamiento de mezcla al vacío RT50 se cargó con un agitador de anclaje Biotrona BA-C80 y un PX-RW 0.55 de Kinematica (Suiza) con 24,3 kg de agua dos veces destilada de B. Braun (Eco-bag®) y 2,50 kg de alcohol de polivinilo (con un peso molecular medio de 100 a 300 kD (kilodaltones) y un grado de acetilación < 2%) con el nombre comercial Mowiol® 56-98 de Kuraray and sealed. Esto fue seguido por la agitación de la mezcla a 70 a 90° C durante dos horas. La solución resultante todavía caliente se mezcló luego con 3,00 kg de 1,2-propanediol según EP de Merck, 100 g de carboximetilcelulosa sódica según EP con el nombre comercial Kelco 2000P (FIN) de Kelco, 105 g de gellan desacetilado según EP (grado de acetilación < 4%) con el nombre comercial KELCOGEL, 50 g de un 30 % en peso de solución de cloruro cálcico p.a. de Merck en el agua anteriormente mencionada dos veces destilada y también 3,75 g de FD&C verde n° 3 de Goldmann. La mezcla se agitó durante otra hora adicional. Luego, la solución fue transferida a una temperatura de mezcla de al menos 60°C a jeringas usando un bomba de medición Netzsch.

El hidrogel caliente no tenía que ser filtrado. Las jeringas llenas fueron esterilizadas en un equipo apropiado dentro de embalaje secundario permeable al vapor en un autoclave de vapor a 121 °C durante al menos 30 minutos y como mucho 60 minutos, preferiblemente durante 60 minutos.

[0108] La medición de la viscosidad del compuesto del hidrogel de PVA resultante con 1,2-propanediol como agente de control criogelificante dio los valores en la tabla 2 enumerados abajo:

Tabla 2: Determinación de viscosidad del compuesto

Viscosidad del compuesto η (antes de la congelación)		Viscosidad del compuesto η (después de la congelación)	
Temp. de medición p.=22	Temp. de medición p.=37 °C	Temp. de medición p.=22 °C	Temp. de medición p.=37 °C

°C			
5.32	7.45	4.45	4.1
Ajustes de medición: 22° C, valor a 37° C entre paréntesis, deformación $\gamma = 0.003$, frecuencia = 10 Hz, tiempo de retraso = 2 s, periodos de integración = 40, puntos de integración = 2048, tiempo de integración = 1 s; el sistema de medida corresponde al descrito bajo el ejemplo 1. La congelación se efectuó durante 5 horas a una congelación profunda a 20 °C.			

[0109] La tabla 2 muestra que la adición de 1,2-propanodiol produce una reducción de la viscosidad del compuesto. Sin embargo, el gel todavía tenía un grado suficiente de propiedades tixotrópicas después de la descongelación.

Más particularmente, el gel después de la descongelación a temperatura ambiente, era un gel elástico sin alta viscosidad.

Se considera que una explicación a este fenómeno es que el 1,2-propanodiol se aloja entre las moléculas de PVA y que esta forma de intercalación lleva muy posiblemente a un cambio en la estructura de enlace de hidrógeno en el gel de PVA, dando como resultado células de PVA menores en general y por lo tanto cristales de hielo menores en el hidrogel.

Ejemplo 3: Preparación de un hidrogel tixotrópico como sistema de dos partes

3.1. Parte de preparación A

[0110] Un recipiente de reacción se cargó en un mezclador de proceso EL10 de Escolab (Suiza) con 3,17 kg de agua dos veces destilada de B. Braun (Ecobag®) y 292 g de alcohol de polivinilo (peso molecular medio 125 kD y un grado de acetilación < 2%) con el nombre comercial Mowiol® 56-98 de Kuraray and sealed.

La mezcla fue agitada posteriormente a 70 a 90° C durante dos horas.

Luego, la solución resultante todavía caliente se mezcló con 11,7 g de carboximetilcelulosa sódica según EP con el nombre comercial Cekol 2000P (FIN) de Kelco y 24,6 g de gellan desacetilado según EP (grado de acetilación < 4%) con el nombre comercial KELCOGEL® y también 876 mg de FD&C verde N° 3 de Goldmann.

La mezcla se agitó durante otra hora.

La solución se transfirió finalmente a jeringas usando una bomba de medición Netzsch a una temperatura de mezcla de al menos 60° C. El hidrogel caliente no necesitaba ninguna filtración.

3.2. Parte de preparación B

[0111] Un recipiente de reacción se cargó en un mezclador de proceso EL10 de Escolab (Suiza) con 3,19 kg de agua dos veces destilada de B. Braun (Ecobag®) y 292 g de alcohol de polivinilo (peso molecular medio 100 a 300 kD y un grado de acetilación < 2%) con el nombre comercial Mowiol® de 56-98 de Kuraray and sealed.

La mezcla fue posteriormente agitada a 40° C durante dos horas.

Luego, la solución resultante todavía caliente se mezcló con 11,7 g de carboximetilcelulosa sódica según EP con el nombre comercial Cekol 2000P (FIN) de Kelco y también 11,7 g de un 30 % en peso de solución de cloruro cálcico (cloruro cálcico $\geq 98\%$ de Merck). La mezcla se agitó durante otra hora y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente.

La solución fue luego transferida en jeringas utilizando una bomba de medición Netzsch.

No era necesaria Filtración caliente del hidrogel.

[0112] Las dos jeringas llenas fueron esterilizadas a 121 °C en un equipo apropiado dentro de embalaje secundario permeable al vapor en un autoclave de vapor durante al menos 30 minutos y como mucho 60 minutos, preferiblemente durante 60 minutos.

[0113] Se usó un reómetro Bohlin Gemini 150 con cono-placa para determinar las viscosidades del compuesto de hidrogeles obtenidos después de la mezcla de las partes A y B. La placa del reómetro tenía un diámetro de 40 mm y un ángulo de cono de 4°. Tamaño del espacio era de 150 μm .

Las partes A y B fueron combinadas en un sistema de mezcla estática de Medmix.

Las concentraciones dadas abajo en la tabla 3 se refieren a los geles obtenidos después de la mezcla de las partes A y B.

Tabla 3: Determinación de viscosidades del compuesto

Cloruro cálcico [% en peso]	Viscosidad del compuesto η
1	10,4 (7,82)
0,7	11,3 (8,44)
0,5	12,8 (6,92)
0,1	8,19 (6,58)
0	2,13 (1,08)
Ajustes de medición: 22° C, valor a 37° C entre paréntesis, deformación $\gamma = 0,003$, frecuencia = 10 Hz, tiempo de retraso = 2 s, periodos de integración = 40, puntos de integración = 2048, tiempo de integración = 1 s el sistema de medida corresponde al descrito anteriormente.	

[0114] Los geles obtenidos in situ tenían una viscosidad inferior y eran muy difíciles de mezclar, y por lo tanto inhomogéneos, debido a diferencias apreciables en la viscosidad entre la parte A que contiene gellan y la parte B que contiene cloruro cálcico. La caída en la viscosidad del compuesto después del calentamiento de 22°C a 37°C era de 25 a 49% del valor inicial.

5 La reducción pronunciada a bajas concentraciones de cloruro de calcio fue evidente.
Los geles fueron visiblemente menos elásticos que los geles preparados según los ejemplos 1 y 2.G'

[0115] Un módulo de elasticidad G' de 500 Pa y un módulo de pérdida un poco menor G'' de 450 Pa fueron determinados a 22°C bajo las condiciones proporcionadas en la tabla 3.

10 El punto de gel después del barrido de frecuencia en el modo de deformación $\gamma = 0,003$ era de 9 Hz.
Un barrido de amplitud a 10 Hz registró una intersección para los dos módulos G' y G'' a $\gamma = 0,03$.

[0116] El gel formado fue significativamente menos estable que el gel preparado para el ejemplo 1 y también tendía a transformarse en un sol incluso bajo cargas pequeñas, de modo que, después de la administración, son probables dislocaciones del gel en el cuerpo de un paciente.

15

Ejemplo 4: Demostrar la permeabilidad de gel de gellan para iones y agua

[0117] Se usó un tubo de diálisis comercialmente disponible de Visking® de celulosa con un corte de 10 a 20 kD y un diámetro de poros de 1500 a 2000 ppm.

20

El tamaño de los poros del tubo permite el paso de moléculas de agua e iones de calcio hidratados (radio iónico: 420 pm) a través del tubo de diálisis.

Los componentes gellan, alcohol de polivinilo y carboximetilcelulosa sódica, por el contrario, eran incapaces de pasar por el tubo de diálisis debido a sus mayores diámetros.

25

[0118] Antes del uso, el tubo de diálisis se hinchó en agua durante una hora.

Luego, seis piezas de tubo de 15 cm de longitud se llenaron cada una con 15 g de gel y se sellaron de forma estanca en ambos extremos con dos abrazaderas en cada caso.

Luego, se realizó una diálisis contra el agua ultrapura a partir de un sistema Milli-Q®.

30

Las piezas de tubo fueron luego transferidas a un vidrio de torsión separado de 500 ml que contenía 200 ml de agua ultrapura.

Estos cristales fueron colocados posteriormente en un baño de agua de agitación a temperatura controlada a 37°C.

[0119] Una muestra fue tomada justo al principio. Otras muestras se tomaron después de 5 horas, un día, dos días, cinco días y siete días. El peso del líquido de diálisis y del gel se registró para cada muestra de tiempo. Las concentraciones de calcio en los tubos fueron determinadas utilizando análisis ICP-OES. El método tenía un límite de detección de 5 ppm Ca^{2+} .

35

[0120] La determinación del contenido de ion de calcio dio los valores enumerados en la siguiente tabla 4:

40

Tabla 4: Determinación del contenido de ion de calcio

Tiempo de muestreo	Ca^{2+} en el tubo en ppm	Peso del gel en el tubo en g
0	333	15
5 horas	176	16
1 día	169	20,6
2 días	151	24,4
5 días	124	30,3
7 días	86	40

[0121] Está claro en la tabla 4 que la concentración de ión de calcio en el tubo había disminuido significativamente después de justo cinco horas.

Esta reducción no podía explicarse solamente por el efecto de dilución, puesto que la concentración de calcio disminuyó de manera desproporcionada como una reciprocidad de la dilución.

Por lo tanto, una cantidad correspondiente de iones de calcio debe haber ya pasado a través del tubo de diálisis por este punto a tiempo.

50

En conjunto, los datos de la tabla 4 muestran que la concentración de calcio en el tubo de diálisis había disminuido de manera desproporcionada.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición tixotrópica, preferiblemente hidrogel tixotrópico, que comprende un polímero formador de películas, gellan y/o agar, una sal metálica compatible fisiológicamente y agua, **caracterizada por el hecho de que** la composición incluye gellan y/o agar entre 0,2 y 0,4 % en peso, basado en el peso total de la composición.
- 10 2. Composición tixotrópica según la reivindicación 1, **caracterizada por el hecho de que** la composición incluye el polímero formador de películas a entre 0,1 y 30 % en peso, especialmente 1 y 15 % en peso y preferiblemente 5 y 10 % en peso, basado en el peso global de la composición.
- 15 3. Composición tixotrópica según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por el hecho de que** el polímero formador de películas es alcohol de polivinilo.
- 20 4. Composición tixotrópica según la reivindicación 3, **caracterizada por el hecho de que** el alcohol de polivinilo tiene un peso molecular medio (Mp) de entre 100 000 y 400 000 daltones, especialmente 100 000 y 300 000 daltones y preferiblemente 100 000 y 150 000 daltones.
- 25 5. Composición tixotrópica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** el gellan y/o agar, preferiblemente gellan, tiene un peso molecular medio (Mp) de entre 100 000 y 1 000 000 daltones, especialmente 200 000 y 700 000 daltones y preferiblemente 400 000 y 600 000 daltones.
- 30 6. Composición tixotrópica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** la sal metálica fisiológicamente compatible es una sal metálica inorgánica, especialmente una sal de un metal divalente, preferiblemente una sal de metal alcalinotérreo, más preferiblemente un haluro de metal alcalinotérreo e incluso más preferiblemente cloruro cálcico.
- 35 7. Composición tixotrópica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** la composición tiene un contenido de gellan y/o agar mayor, preferiblemente contenido de gellan, que el contenido de sal metálica.
- 40 8. Composición tixotrópica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** la proporción de sal metálica en la composición es entre 0,01 y 1,0 % en peso, especialmente 0,01 y 0,1 % en peso y preferiblemente 0,02 y 0,07 % en peso, basado en el peso global de la composición.
- 45 9. Composición tixotrópica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** la composición incluye agua a entre 50 y 98 % en peso, especialmente 60 y 98 % en peso y preferiblemente 65 y 98 % en peso, basado en el peso global de la composición.
- 50 10. Composición tixotrópica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** la composición además incluye un adhesivo de tejido, preferiblemente seleccionado del grupo consistente en carboximetilcelulosa sódica, metil propil celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sulfatos de celulosa, dextrinas, almidón acetilado, fosfatos de almidón, carboximetil almidón, hidroxietil almidón, hidroxipropil almidón, sales derivadas y sus mezclas derivadas.
- 55 11. Composición tixotrópica según la reivindicación 10, **caracterizada por el hecho de que** el adhesivo de tejido está presente en la composición a entre 0,01 y 0,49 % en peso, especialmente 0,1 y 0,4 % en peso y preferiblemente 0,3 y 0,4 % en peso, basado en el peso global de la composición.
- 60 12. Composición tixotrópica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** la composición además incluye un anticongelante, especialmente isopropanol y/o propanodiol.
13. Composición tixotrópica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** la composición está compuesta de los siguientes componentes:
 - a) 0,1 a 30 % en peso de polímero formador de películas, preferiblemente alcohol de polivinilo,
 - b) 0,2 a 0,4 % en peso de gellan y/o agar, preferiblemente gellan,
 - c) 0,01 a 1 % en peso de sal metálica compatible fisiológicamente,
 - d) 0,01 a 0,49 % en peso de un adhesivo de tejido,
 - e) 50 a 98 % en peso de agua, y opcionalmente
 - 60 f) 1 a 20 % en peso de uno o más agentes de mezcla, especialmente para inhibir la criogelificación de la composición.
- 65 14. Proceso para la preparación de una composición tixotrópica, preferiblemente un hidrogel tixotrópico, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde un polímero formador de películas, gellan y/o agar, una sal metálica compatible fisiológicamente, agua y opcionalmente uno o más agentes de mezcla se mezclan entre sí.