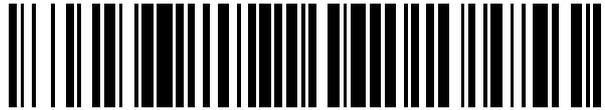


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 439**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61L 26/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2007 PCT/US2007/021732**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2008 WO8048468**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2007 E 07852671 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2076246**

54 Título: **Formación de geles útiles médicamente que comprenden partículas microporosas y métodos de uso**

30 Prioridad:

13.10.2006 US 580372

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2017

73 Titular/es:

**MEDAFOR, INCORPORATED (100.0%)
2700 FREEWAY BLD SUITE 800
MINNEAPOLIS MN 55430, US**

72 Inventor/es:

**DRAKE, JAMES F. y
GRONDA, ANN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 623 439 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

Formación de geles útiles médicamente que comprenden partículas microporosas y métodos de uso

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al tratamiento de heridas o traumatismos, o a la protección de heridas o traumatismos que resultan de un tratamiento médico previsto, tal como cirugía. Se describen composiciones que se aplican a las zonas de la herida o traumatismo, y se describen métodos para aplicación de las composiciones. Los tratamientos incluyen aplicación a órganos internos y tejidos como parte de una recuperación mejorada de la cirugía.

2. Antecedentes de la técnica

- 10 Las adherencias son bandas fibrosas de tejido similar al cicatricial que se adhieren a órganos internos, huesos, o tejidos, que se fijan entre ellas o a estructuras adyacentes. Estas adherencias se pueden formar después de procedimientos quirúrgicos que dañan o irritan los tejidos peritoneales que revisten los órganos de la cavidad abdominal. En muchos casos las bandas fibrosas pueden unirse, girar o interferir de otra manera con los órganos afectados. Las adherencias se forman a menudo durante un proceso natural, pero prolongado, de curación, después
- 15 de que los tejidos u órganos hayan sido traumatizados durante procedimientos médicos. Tal tejido traumatizado puede adherirse a una superficie a la que no se fijaría normalmente durante este proceso de recuperación, y estas fijaciones pueden crear tensiones entre tejidos y órganos que afectan al paciente.

- Se han propuesto varios productos y procedimientos para reducir al mínimo la formación de adherencias. Técnicas quirúrgicas especializadas, tales como laparoscopia o microcirugía, buscan reducir al mínimo los traumatismos a los
- 20 órganos internos, en un intento de limitar la formación de adherencias.

Se han usado tratamientos farmacológicos con agentes antiinflamatorios, prostaglandinas y formulaciones de anticuerpos especializados, con éxito limitado. Estas pautas farmacológicas tratan de bloquear el proceso inflamatorio complejo que sigue a la lesión y la curación, para dirigir quizás el proceso de curación hacia el crecimiento de tejido peritoneal sano más que a la formación de tejido cicatricial fibroso.

- 25 La patente de EE.UU. nº 6.949.114 (Milo et al.) describe sistemas y métodos que transportan un material de cierre dentro de un catéter para sellar un punto de punción en un vaso sanguíneo. El material de cierre comprende una mezcla de primeros y segundos componentes que, tras mezclamiento, experimentan una reacción para formar una composición de material de cierre sólido. Los sistemas y métodos aseguran la facilidad de administración y un mezclamiento eficaz de los componentes para crear una barrera in situ en el punto de punción. Una composición de
- 30 material forma físicamente una barrera mecánica (véase la figura 17), que puede caracterizarse también como un hidrogel.

- La patente de EE.UU. nº 6.083.524 (Sawney et al.) describe nuevas composiciones de polímeros para formar hidrogeles para composiciones adhesivas médicas. Se describen macrómeros hidrosolubles que incluyen al menos un enlace hidrolizable formado a partir de grupos carbonato o de dioxanona, al menos un bloque polimérico hidrosoluble y al menos un grupo polimerizable, y métodos de preparación y uso de los mismos. Los macrómeros se polimerizan preferiblemente usando iniciadores de radicales libres bajo la influencia de excitación con luz ultravioleta de longitud de onda larga o luz visible. La biodegradación se produce en los enlaces dentro de los oligómeros de
- 35 prolongación y da como resultado fragmentos que son atóxicos y se retiran fácilmente del cuerpo. Los macrómeros pueden usarse para encapsular células, administrar agentes profilácticos, terapéuticos o diagnósticos de una forma controlada, taponar escapes en los tejidos, impedir la formación de adherencias después de procedimientos quirúrgicos, proteger o separar temporalmente superficies de tejidos, y adherir o sellar tejidos juntos.

- La patente de EE.UU. nº 5.410.016 (Hubbell et al.) describe macrómeros biodegradables biocompatibles que pueden ser polimerizados para formar hidrogeles. Los macrómeros son copolímeros en bloque que incluyen un bloque biodegradable, un bloque hidrosoluble con carácter hidrófilo suficiente para hacer el macrómero hidrosoluble, y uno o más grupos polimerizables. Los grupos polimerizables están separados unos de otros mediante al menos un grupo
- 45 degradable, Hubbell describe específicamente el uso de ácidos polihidroxílicos, tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico y policaprolactona como los bloques poliméricos biodegradables. Uno de los usos descritos para los macrómeros es taponar o sellar escapes en los tejidos.

- Se han descrito otros hidrogeles, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 4.938.763 (Dunn et al.), patentes de EE.UU. nº 5.100.992 y 4.826.945 (Cohn et al.), patentes de EE.UU. nº 4.741.872 y 5.160.745 (De Luca et al.), patente de EE.UU. nº 5.527.864 (Suggs et al.) y la patente de EE.UU. nº 4.511.478 (Nowinski et al.). Los métodos para usar tales polímeros están descritos en la patente de EE.UU. nº 5.573.934 (Hubbell et al.) y el documento de
- 50 patente PCT WO 96/29370 (Focal).

- El documento de patente US 2003/108511 A1 se refiere a un sistema para revestir un tejido, que comprende dos diferentes componentes almacenados en un sistema aplicador que muestra dos componentes separados para
- 55

dichos dos diferentes componentes. Cuando se mezclan conjuntamente pulverizando sobre el tejido, los dos componentes reaccionan para formar un hidrogel reticulado. La composición comprende macropartículas atrapadas en una matriz de hidrogel.

5 Muchas referencias describen el uso de homopolímeros y copolímeros que incluyen enlaces de carbonato para formar dispositivos médicos sólidos, tales como suturas, revestimientos de suturas y dispositivos de administración del fármaco (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 3.301.824 (Hostettler et al.), patente de EE.UU. n° 4.243.775 (Rosensaft et al.), patente de EE.UU. n° 4.429.080 (Casey et al.), patente de EE.UU. n° 4.716.203 (Casey et al.), patente de EE.UU. n° 4.857.602 (Casey et al.), patente de EE.UU. n° 4.882.168 (Casey), documento de patente EP 0390860 B1 (Boyle et al.), patente de EE.UU. n° 5.066.772 (Tang et al.), patente de EE.UU. n° 5.366.756 (Chesterfield et al.), patente de EE.UU. n° 5.403.347 (Roby et al.) y la patente de EE.UU. n° 5.522.841 (Roby et al.).

10 Los productos de barrera se administran después de la cirugía para proteger y separar los órganos, con el objetivo de impedir las adherencias. A lo largo de los años, se ha usado una variedad de materiales de barrera tales como seda, láminas metálicas, membranas animales, aceites y películas plásticas, como materiales para prevenir las adherencias. En todos los casos, se esperaba que mantener los órganos separados hasta que se produjera la curación de las superficies lesionadas prevendría o reduciría al mínimo la formación de adherencias. La mayor parte de estos productos se ha abandonado en favor de formulaciones de barrera más nuevas, que consisten en películas delgadas o geles que son más fáciles de aplicar. Algunos de los productos más exitosos son:

15 Seprafilm™, de Genzyme Corporation, es una película de material compuesto formada a partir de hialuronato sódico y carboximetilcelulosa. La película se disuelve lentamente y es eliminada con el tiempo del cuerpo en aproximadamente 30 días.

20 Hyskon™, de Medisan Pharmaceuticals, es una disolución al 70% de dextrano en agua que lubrica el tejido y es absorbida en una semana.

Flo-Gel™, producido por Alliance Pharmaceutical, es un gel estéril de poloxámero 407, un copolímero en bloque de polioxietileno y polioxipropileno. Se elimina lentamente del cuerpo.

25 Interceed™, de Ethicon Corporation, es un grado especial de celulosa regenerada oxidada. Se absorbe en aproximadamente 28 días.

30 Todos estos productos buscan producir una barrera elástica blanda para separar los órganos durante de 3 a 5 días, hasta que la curación es completa. Es deseable que las barreras no permanezcan en el cuerpo después de que la curación sea completa. Aunque se han usado muchos productos con algún éxito, ninguno es completamente exitoso. Los geles semisólidos y las películas o fibras plásticas pueden no cubrir todas las superficies expuestas, las pequeñas fisuras o los espacios estrechos entre tejidos pueden no recibir una película protectora, o la dificultad al aplicar el material puede limitar la eficacia de la barrera. Barreras fluidas menos viscosas, tales como disoluciones cristaloides o geles débiles, pueden cubrir superficies bien, pero se reabsorben antes de que la curación sea completa. Claramente, hay una necesidad de nuevos enfoques y métodos mejorados para crear y aplicar barreras para adherencias.

35 Compendio de la invención

La presente invención se refiere a una composición para usar en el tratamiento de heridas o traumatismos de una superficie de tejido de un paciente, aplicándose la composición a la superficie del tejido de modo que tanto a) una composición que forma un gel que comprende una disolución, suspensión, dispersión o emulsión como b) micropartículas porosas secas de dextrano o almidón con tamaños de poro para un límite de peso molecular de entre 5.000 daltons y 200.000 daltons se aplican a la superficie.

45 Se describen composiciones y métodos para usar las propiedades formadoras de gel de partículas microporosas para crear formulaciones útiles que combinan dos materiales que fluyen fácilmente, para producir una masa de hidrogel. Los materiales fluidos comprenden en primer lugar partículas microporosas secas (preferiblemente como un aerosol) que pueden contener agentes adicionales, y una segunda composición de un material fluido que es una disolución, suspensión, dispersión o emulsión acuosa, preferiblemente de uno o más polímeros de alto peso molecular capaces de formar un hidrogel tras una concentración y/o reacción adicional. Los geles o hidrogeles pueden formarse preferiblemente sobre una superficie mediante pulverización de las dos composiciones como fluidos conjuntamente en la relación adecuada sobre la superficie, o mediante aplicación alternativa de un fluido y luego el otro a la superficie (en cualquier orden). La formación extremadamente rápida de los geles cuando se combinan aerosoles de partículas microporosas de la composición adecuada in situ con dichas disoluciones, dispersiones o emulsiones, permite que los geles se formen fácilmente sobre superficies verticales o en espacios irregulares difíciles de alcanzar, tales como dentro de cavidades de pacientes. La formación de los hidrogeles in situ puede evitar algunos de los problemas que surgen cuando se usan productos existentes, y permite que los geles se apliquen en zonas que pueden ser difíciles o imposibles de alcanzar con un gel o película preformado.

55 Las micropartículas porosas de la invención se seleccionan de dextrano (Sephadex™, Pharmacia, Inc.) o almidón (Microporous Polysaccharide Hemospheres™ (MPH), Medafor, Inc.). Las partículas porosas de la composición

apropiada, cuando se exponen a disoluciones acuosas de materiales de alto peso molecular, absorberán agua rápidamente y concentrarán las moléculas grandes sobre la superficie de las partículas. Esta concentración puede dar como resultado la formación de un gel o hidrogel viscoso espeso en la superficie de las partículas. Por ejemplo, la aplicación de las partículas MPH sobre una herida sangrante inducirá la formación de un gel espeso mediante la concentración de proteínas y células de la sangre que controla eficazmente el sangrado. Tal uso de partículas microporosas como agentes hemostáticos se describe en la patente de EE.UU. 6.060.461. Este fenómeno no está limitado a los componentes de la sangre. Se ha encontrado que muchas disoluciones poliméricas formarán geles cuando se exponen a partículas microporosas secas de la presente invención. Las partículas capaces de formar geles rápidamente a partir de tales disoluciones incluyen partículas de almidón MPH de Medafor, partículas de dextrano Sephadex™ G-50, y partículas de poli(acrilamida) BioRad P60. Para aplicaciones internas, se prefieren las partículas de almidón degradables, mientras que para aplicaciones tópicas puede usarse cualquiera de las anteriores. Las partículas pueden modificarse para incluir materiales tales como cloruro cálcico, trombina, colorantes para visualización, agentes reticulantes de proteínas, materiales medicinales tales como antibióticos o agentes antiinflamatorios, o péptidos para curación de heridas. Las disoluciones poliméricas útiles incluyen, pero no están limitadas a, alginato sódico al 0,5%, plasma sanguíneo con citrato, seroalbúmina humana al 25% disponible como un producto estéril para uso intravenoso, ácido hialurónico sódico, fibrinógeno humano, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Otros tipos diferentes de partículas microporosas pueden incluir intercambiadores aniónicos basados en gel de sílice (Adsorbex™-SAX, nº cat. 19845; Merck, Darmstadt, G.), intercambiadores catiónicos (Adsorbex™-SCX, nº de cat. 19846), RP8 de fase inversa (nº de cat. 9362), y similares.

Descripción detallada de la invención

Los hidrogeles se forman mediante la creación de puentes entre y dentro de las cadenas poliméricas mediante la fijación de pequeñas moléculas formadoras de puentes a los restos funcionales de la cadena principal del polímero, un proceso conocido como reticulación. La integridad estructural de los hidrogeles convencionales está basada en la química covalente usada para la reticulación, lo que requiere típicamente catalizadores para facilitar las reacciones a tiempo. La presencia de catalizadores dificulta el uso médico de hidrogeles, especialmente en aplicaciones quirúrgicas, porque son potencialmente perjudiciales para los tejidos circundantes. De este modo, son deseables hidrogeles que puedan polimerizarse rápidamente sin el uso de catalizadores químicos de reticulación, como se describe en la patente de EE.UU. nº 6.949.590 (Ratner et al.).

Típicamente, los hidrogeles pueden comprender geles o hidrogeles formados por un polímero hidrófilo que, como resultado de la formación de enlaces de hidrógeno o enlaces covalentes, tienen unas marcadas características de retención de agua. El polímero hidrófilo puede absorber al menos su propio peso en agua. Preferiblemente, puede contener al menos 50%, al menos 60% o 75-99,5% en peso, en particular 90-99% en peso de agua, basado en la suma de polímero y agua. La estructura del polímero hidrófilo debe ser tal que los enlaces permanezcan intactos hasta una temperatura de aproximadamente 80 °C, preferiblemente hasta al menos 90 °C. Opcionalmente, puede estar también presente un disolvente orgánico hidrófilo, tal como un alcohol, acetona, glicol, glicerol o poliglicol, pero preferiblemente menos de 20% en peso, en particular menos de 5% en peso, de éste está presente, basado en el agua.

El polímero hidrófilo puede ser, a modo de ejemplos no limitantes, un polímero o copolímero de ácido acrílico o ácido (met)acrílico o una de sus sales, (met)acrilato de alquilo o hidroxialquilo, (met)acrilamida, vinilpirrolidona y/o alcohol vinílico, polietilenglicol, óxido de polietileno, o un polisacárido opcionalmente modificado opcionalmente reticulado tal como almidón, celulosa, goma guar, xantano y otros polisacáridos y gomas y sus derivados, tales como hidroxietil-, hidroxipropil- o carboximetil-celulosa o -almidón. Los polisacáridos modificados con (poli)acrilatos son igualmente adecuados. Preferiblemente, el polímero hidrófilo contiene unidades de (met)acrilato de hidroxialquilo y/o unidades de (met)acrilamida, en las que los grupos de (met)acrilamida pueden estar N-alquilados o N-hidroxialquilados. Los ejemplos de monómeros de los que el polímero hidrófilo puede estar compuesto son, en particular, metacrilato de hidroxietilo y también metacrilato de hidroxipropilo, metacrilato de dihidroxipropilo, metacrilato de hidroxietoxietilo, también sus análogos etoxilados, metacrilato de di(hidroxietil)aminoetilo, metacrilamida, N,N-dimetilmetacrilamida, N-hidroxietilmetacrilamida, N,N-bis(hidroxietil)metacrilamida, ácido metacrílico, metacrilato de metilo y los correspondientes acrilatos y acrilamidas, N-vinilpirrolidona y similares. Pueden estar reticulados con, por ejemplo, 0,1-2% en peso de dimetacrilato de etileno, dimetacrilato de oxidietileno, trimetacrilato de trimetilpropano, N,N-metilenbismetacrilamida y similares. También es adecuado un polímero reticulado que contiene unidades de carbamoilo y carboxilo con la fórmula $>C(CONH_2)-C(COOH)<$, que puede obtenerse mediante un polímero con grupos de anhídrido maleico tal como un copolímero de vinil metil éter/anhídrido maleico reticulado con cadenas de C_9H_{18} tratado con amoniaco.

El material que se va a gelificar es preferiblemente al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en trombina, albúmina-fibrinógeno, hialuronano, polímero celulósico, polímero acrílico, polímero hidrolizable y polímero reticulable. Los componentes hidrófilos pueden describirse adicionalmente como que incluyen al menos 50%, al menos 75% o al menos 80% en peso de suero sanguíneo, fracciones de suero sanguíneo, disoluciones de albúmina, gelatina, fibrinógeno y proteínas del suero sanguíneo. Además, pueden usarse derivados hidrosolubles de proteínas hidrófobas. Los ejemplos incluyen disoluciones de colágeno, elastina, quitosano y ácido hialurónico.

Además, pueden usarse proteínas híbridas con una o más sustituciones, eliminaciones o adiciones en la estructura primaria o como estructuras colgantes. Tanto la primera composición con la segunda composición se aplican preferiblemente mediante pulverización.

5 El gel o hidrogel está de este modo preferiblemente en un estado semisólido, de modo que el agua líquida no puede salirse incluso a una temperatura elevada. Al mismo tiempo, tiene virtualmente la misma alta capacidad calorífica que el agua.

10 Las partículas microporosas pueden ser cualquier partícula porosa con un tamaño promedio (promedio en peso o promedio en número) de aproximadamente 0,25 a 1000 micrómetros. Las partículas pueden tener generalmente un tamaño de aproximadamente 1 a 1000 micrómetros, o de 1 a 500 micrómetros, pero el tamaño puede variarse por una persona de habilidad normal en la técnica, para adaptarse a un uso o tipo de paciente particular, y dependiendo de la capacidad de un vehículo para soportar las partículas con su selección opcional de tamaños. Los ejemplos de materiales específicos útiles en la práctica de la presente invención comprenden materiales porosos de entre las clases de polisacáridos, celulósicos, polímeros (naturales y sintéticos), óxidos inorgánicos, cerámicas, zeolitas, vidrios, metales y materiales compuestos. Los materiales preferidos son desde luego atóxicos y se proporcionan como una administración estéril. Los polisacáridos son preferidos por su fácil disponibilidad y coste moderado. Los polisacáridos en partículas porosas pueden proporcionarse como almidón, celulosa y/o pectinas, e incluso puede usarse la quitina (de fuente animal a partir de camarones, cangrejos y langostas, por ejemplo). Los glucosacáridos o glucoconjugados que se describen como asociaciones de los sacáridos con proteínas (formando glucoproteínas, especialmente glucolectinas) o con un lípido (glucolípidos) son también útiles. Estos glucoconjugados se presentan como glucoproteínas oligoméricas en membranas celulares. En cualquier caso, todos los materiales útiles deben ser suficientemente porosos para permitir que el líquido sanguíneo y los componentes sanguíneos de bajo peso molecular sean absorbidos sobre la superficie y/o absorbidos dentro de la superficie de las partículas. La porosidad a través de toda la partícula se logra a menudo más fácilmente antes que simplemente atacando químicamente la superficie o poniendo áspera la superficie de las partículas. Las partículas microporosas comprenden preferiblemente al menos 5%, al menos 8%, al menos 10% o al menos 15% en peso de los sólidos totales (es decir, sin incluir el agua o el disolvente) en la composición aplicada conforme a la presente tecnología.

30 Los materiales cerámicos pueden proporcionarse a partir de la sinterización, o condensación sol-gel o deshidratación de dispersiones coloidales de óxidos inorgánicos tales como dióxido de silicio, dióxido de titanio, óxido de circonio, óxido de cinc, óxido de estaño, óxido de hierro, óxido de cesio, óxido de aluminio y óxidos de otros elementos químicos metálicos, alcalinotérreos, de transición, o semimetálicos, y sus mezclas. Mediante la selección del tamaño de la dispersión o tamaño del sol inicial de las partículas de óxido inorgánico, la velocidad de deshidratación, la temperatura a la que se produce la deshidratación, la velocidad de cizallamiento en la composición, y la duración de la deshidratación, pueden controlarse fácilmente la porosidad de las partículas y su tamaño conforme a la habilidad del artesano habitual.

35 En relación a las partículas celulósicas, las celulosas naturales o celulosas sintéticas (que incluyen acetato de celulosa, butirato de celulosa, propionato de celulosa, etc.) pueden crecer rápidamente o expandirse conforme a técnicas descritas en la patente de EE.UU. nº 5.817.381 y otros métodos de tratamiento de composiciones de celulosa allí descritos que pueden proporcionar partículas, fibras y microfibras porosas de materiales con base de celulosa. Cuando los materiales porosos, sean de celulosa u otras composiciones, tienen un tamaño que puede ser demasiado grande para una aplicación particular, las partículas pueden pulverizarse o molerse hasta un tamaño apropiado. Esto puede hacerse con una molienda directa con mortero, molienda en molino de bolas, trituración (mientras que las fuerzas no reduzcan toda la porosidad), desagregación y reducción de tamaño en lecho fluidificado, y cualquier otro procedimiento físico disponible. Cuando el tamaño del material de partida deba ser mayor que el tamaño de partículas proporcionado, las partículas más pequeñas pueden agregarse o unirse conjuntamente bajo condiciones controladas de cizallamiento con un aglutinante o adhesivo, hasta que el tamaño medio de partículas esté dentro del intervalo deseado.

50 Puede añadirse porosidad a muchos materiales mediante técnicas conocidas de fabricación, tales como 1) codispersión con un material soluble de manera diferencial, y posterior disolución del material más soluble, 2) formación de partículas a partir de una emulsión o dispersión, evaporando el componente líquido o siendo retirado de otra manera de las partículas sólidas después de la formación, 3) sinterizado de partículas para dejar la porosidad entre las partículas sinterizadas o fusionadas, 4) unir las partículas con un aglutinante soluble lentamente y retirar parcialmente una cantidad controlada del aglutinante, 5) proporcionar partículas con un sistema bifásico de dos componentes, en el que un componente se retira más fácilmente que otro componente sólido (como mediante degradación térmica, solubilización, descomposición, reacción química tal como oxidación química, oxidación aérea, descomposición química, etc.), y otro procedimiento conocido para generar porosidad a partir de tipos diferentes o específicos de composiciones y materiales. Cuando sólo se necesita porosidad superficial en un formato particular que favorece los coágulos, el ataque químico o abrasión superficial puede ser suficiente para proporcionar la porosidad superficial deseada.

60 Las micropartículas porosas secas de la invención son microesferas de dextrano que están disponibles como microesferas Sephadex™ de Pharmacia Labs. Éstas se usan normalmente en cirugía como un auxiliar para el desbridamiento de superficies para ayudar en la retirada de tejido dañado y tejido cicatricial de heridas cerradas. Se

ha encontrado que la aplicación de este tipo de microesfera porosa (y los otros tipos de microesferas porosas, tales como las formadas a partir de almidón reticulado) para abrir heridas con sangre sobre ellas, favorece la hemostasia, acelerando la formación de coágulos, y reduciendo la pérdida de sangre y la necesidad de una limpieza continua de la zona de la herida.

5 Las micropartículas porosas de la presente invención son dextrano reticulado (poli[beta-1,6-anhidroglucosa] o almidón (poli{alfa-1,4-anhidroglucosa}). El dextrano es un polisacárido hidrosoluble de alto peso molecular. No es metabolizado por los seres humanos, es atóxico, y es bien tolerado por los tejidos en la mayor parte de los animales, incluyendo la mayor parte de los seres humanos. Ha habido incluso un uso considerable de dextranos solubilizados como sustitutos del plasma. De manera similar, las microesferas preparadas mediante la reticulación de almidón con epíclorhidrina son útiles como agentes hemostáticos y son bien tolerados por el tejido. Las partículas de almidón se degradan enzimáticamente mediante las alfa-amilasas de los tejidos y son retiradas rápidamente del lugar de la herida. Las microesferas Sephadex™ mencionadas específicamente en la descripción de polisacáridos particularmente útiles comprenden dextrano reticulado con epíclorhidrina. Estas microesferas están disponibles en una variedad de tamaños de microesferas (por ejemplo, de 10 a 100 micrómetros) con un intervalo de tamaños de poro. Se cree que tamaños de poro en el orden de 5 a 75% de volumen pueden estar disponibles comercialmente y pueden expandirse de 5 a 85% en volumen, o fabricarse con esas propiedades de entre el tipo de microesferas descritas anteriormente. Los tamaños de los poros pueden controlarse también para comportarse como tamices moleculares, siendo el tamaño de poro de 0,5% o 1 a 15% del diámetro más grande de las partículas o microesferas. Se promocionan las microesferas Sephadex™ como que tienen tamaños de poro controlados para un límite de peso molecular de moléculas durante el uso como tamiz, por ejemplo, proporcionándose un límite de diámetros moleculares a intervalos diferentes entre aproximadamente 5.000 daltons y 200.000 daltons. Por ejemplo, hay valores límite específicamente para tamaños de pesos moleculares superiores a 75.000 daltons. Esto implica un tamaño de partículas de manera específica de aproximadamente 10 a 40 micrómetros. Estas microesferas absorberán agua rápidamente, creciendo hasta varias veces su diámetro y volumen original (por ejemplo, desde 5 hasta tanto como veinte veces su volumen). Puede usarse una tecnología similar para producir microesferas de almidón reticulado con propiedades similares a las partículas de Sephadex™. Pueden usarse otros polisacáridos solubles tales como alginato sódico o quitosano para preparar microesferas reticuladas con porosidad y tamaño controlados.

La porosidad de las partículas puede variar conforme a diseños específicos del uso final y composiciones. En una estimación no limitante, se cree que el volumen eficaz de las partículas debe comprender desde al menos 2% hasta tanto como 75% en volumen vacío. Más exactamente, para asegurar un equilibrio entre la resistencia estructural de las partículas y una absorción suficiente, un intervalo más preferido sería aproximadamente 5-60%, o 8-40% en volumen como espacio vacío.

Las composiciones de dos componentes de la presente invención pueden estar contenidas separadamente y luego aplicarse separadamente mediante pulverización u otra aplicación física (aplicación por flujo laminar, pasando un paño, por goteo y pasando un paño, con torunda, etc., aunque se prefiere una pulverización por velocidad y uniformidad relativa de aplicación). La pulverización puede tener un soporte líquido o gaseoso. La tasa de aplicación (ambas con respecto al tiempo total de aplicación, velocidad y volumen) puede ser controlada. Alternativamente, los dos materiales pueden mezclarse conjuntamente antes de la contención, o mezclarse justo antes del tiempo de aplicación. Estas y otras características se apreciarán con más detalle después de una lectura de los siguientes ejemplos, que no son limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1.

Se combinaron diez gramos de partículas de almidón (MPH, Medafor, Inc.) con 10 ml de una disolución que contenía cloruro cálcico al 0,9% y colorante Evans Blue al 0,01%. La suspensión resultante se mezcló, secó y molió con un mortero para pasar a través de un tamiz de 100 micrómetros. El polvo azul claro resultante se cargó en un aplicador para pulverización accionado por dióxido de carbono (Genuine Innovations, Tucson, AZ), capaz de producir una fina neblina de polvos secos o líquidos. Se cargó una disolución de alginato sódico al 0,5% en un segundo aplicador para pulverización. El polvo de MPH se pulverizó sobre la superficie de un trozo de hígado de vaca fresco para formar una capa seca visible. Se aplicó luego la disolución de alginato sódico al 0,5% hasta que la superficie pareció húmeda. La superficie húmeda se volvió luego a pulverizar con las partículas de MPH, seguido de una capa adicional de alginato sódico. La difusión de calcio desde las partículas de MPH dio como resultado la formación de un revestimiento translúcido adhesivo de alginato cálcico y partículas de almidón sobre la superficie del tejido.

Ejemplo 2.

Se cargaron partículas de MPH en un pulverizador y se aplicaron a la superficie de hígado de vaca fresco. Las partículas se pegaron a la superficie húmeda y se acumularon como una capa seca blanca. Se cargó seroalbúmina humana (disolución estéril al 25%, ZLB Bioplasma™ AG) en otra unidad de pulverización, y se pulverizó sobre la capa de MPH hasta que la superficie pareció brillante y húmeda. Se repitió el procedimiento y se aplicó un

revestimiento final de MPH hasta que la superficie pareció seca. La película resultante se examinó, y se encontró que era un gel espeso que se adhería al tejido del hígado.

Ejemplo 3.

5 Se mezclaron cinco gramos de las partículas de MPH con 20.000 unidades de trombina bovina liofilizada (Sigma Chemical, St Louis), molidas ligeramente en un mortero, y se tamizaron a través de un tamiz de 100 micrómetros. Las partículas se cargaron en un pulverizador y se aplicaron a la superficie de hígado de vaca fresco. Seroalbúmina humana (disolución estéril al 25%, ZLB Bioplasma™ AG), a la que se añadieron 6 mg por ml de fibrinógeno bovino, se pulverizó luego sobre el revestimiento de MPH. La trombina que difundía desde las partículas de MPH hizo polimerizar rápidamente el fibrinógeno para formar una película de fibrina, que atrapó las partículas de MPH. El revestimiento resultante se adhirió fuertemente a la superficie del tejido.

Ejemplo 4.

15 Se anestesió un cerdo de 40 kg y se preparó para una intervención quirúrgica. Se llevó a cabo una laparotomía media y se expusieron los intestinos internos. Se sacaron diez ml de sangre y se centrifugaron, para proporcionar aproximadamente 5 ml de plasma con citrato. El plasma se cargó en un aplicador para pulverización. El polvo de MPH del ejemplo 1 se pulverizó luego sobre el intestino expuesto del cerdo hasta que se obtuvo una superficie seca. Se pulverizó luego plasma sobre el revestimiento de MPH para humedecer ligeramente la superficie. Se formó un gel adhesivo. Se repitió el procedimiento para crear una capa adicional de MPH/plasma. Se formó un gel firme de suero sanguíneo y partículas de MPH. En aproximadamente cinco minutos, el calcio que difundía desde las partículas de MPH había iniciado la coagulación del plasma para formar una capa opaca firme sobre el intestino.

20 **Ejemplo 5.**

Se expuso una sección de intestino del cerdo del ejemplo 4, y se aplicaron las preparaciones de MPH-trombina/albúmina-fibrinógeno del ejemplo 2. Después de la aplicación de las disoluciones se formó un revestimiento de gel adhesivo de fibrina/MPH sobre la superficie del intestino.

Ejemplo 6.

25 Se aplicaron las siguientes tres formulaciones a un trozo de hígado de vaca fresco:

- A. 0,015 g de MPH + 0,12 g de hialuronano reticulado (SeptraGel Sinus, Genzyme)
- B. 0,15 g de hialuronano reticulado (SeptraGel Sinus, Genzyme)
- C. 0,31 g de agua + 0,53 g de hialuronano reticulado (SeptraGel Sinus, Genzyme)

30 La formulación A se comparó con la formulación B sobre una superficie angulada de hígado (es decir, casi vertical). La formulación A tuvo una mejor adherencia al hígado que la formulación B. Se pulverizaron luego MPH sobre una superficie horizontal de hígado hasta que paró de absorber agua (es decir, hasta que la capa superior permaneció blanca). Luego se pulverizó la formulación C sobre la misma superficie horizontal, seguido de otra pulverización de MPH. La capa formada de este modo cubrió y se adhirió completamente a la superficie de aplicación.

35 El hígado con las formulaciones A y B se sumergió en disolución salina. No se pudieron encontrar vestigios después de 5 min de remojo. Sin embargo, gotas de disolución salina situadas sobre C no disolvieron la capa de MPH/hialuronano, pero dieron una textura similar a la de una capa mucosa.

Ejemplo 7.

Se obtuvo un plasma pobre en trombocitos centrifugando sangre de oveja con citrato. El sobrenadante se mezcló con MPH a mano y se observó la consistencia física.

| Relación (ml de plasma/g de MPH) | Consistencia |
|----------------------------------|--|
| 2 | con trozos, seco, no cohesionado |
| 4 | más homogéneo, todavía no muy cohesionado |
| 5 | casi cohesionado, empezando a lograrse "punto de nieve" como claras de huevo |
| 8 | punto de nieve, como un gel |
| 9 | punto de nieve, como un gel |
| 10 | menos espeso, pero todavía un gel |

40

De este modo, puede verse que mezclando plasma rico en trombocitos y partículas de MPH en las relaciones apropiadas, pueden formarse geles sin la adición de trombina. Tales geles son deseables cuando se aplica plasma rico en trombocitos a superficies de heridas.

Ejemplo 8.

5 Se mezcló sangre de oveja con citrato con MPH a mano, y se observó la consistencia física.

| Relación (ml de plasma/g de MPH) | Consistencia |
|----------------------------------|---|
| Solo sangre | líquida, no coagulada en la bandeja de plástico |
| 5 | punto de nieve, gel fuerte |
| 10 | punto de nieve, gel más débil |

10 Como puede verse en estos ejemplos, los materiales pueden aplicarse como pulverizaciones finas que pueden aplicarse en una zona difícil de alcanzar del intestino o para cubrir rápidamente grandes superficies expuestas de tejido. Las preparaciones pueden prepararse como mezclas fluidas que gelifican rápidamente y se adhieren a la superficie. Materiales adicionales incorporados en la matriz de las partículas o la disolución polimérica líquida pueden afectar cambios adicionales en el gel nuevamente formado. Por ejemplo, los geles de seroalbúmina/MPH del ejemplo 2 pueden estabilizarse por atrapamiento dentro de una matriz de fibrina formada a partir de fibrinógeno en la disolución de albúmina que interactúa con la trombina que difunde desde las partículas de MPH, como se demuestra en el ejemplo 3. También en el ejemplo 1, las películas de alginato sódico gelificadas por la acción de partículas de MPH pueden reaccionar posteriormente con iones de calcio liberados de las partículas, para formar geles insolubles con un tiempo de permanencia en el tejido más largo que el gel inicial. Esta capacidad para formar películas de gel modificadas por reacción de materiales incorporados en las dos disoluciones puede usarse para crear películas con propiedades diversas, y es una característica útil de la invención. Puede conseguirse una amplia variedad de posibles reacciones secundarias mediante una elección apropiada de materiales. Pueden hacerse derivados de las partículas con una variedad de grupos reactivos tales como amino, carbonilo o carboxilo. Grupos complementarios en los materiales poliméricos pueden reaccionar para formar complejos iónicos, bases de Schiff o enlaces estabilizantes similares.

25 Las partículas secas pueden usarse también como vehículos para reactivos reticulantes, que pueden usarse para inmovilizar los geles de polímero una vez formados. El gel formado mediante la combinación de partículas y disolución de polímero forma un límite de reacción concentrado en la interfase entre la partícula y la disolución de polímero. Esto aumentará las velocidades de reacción, formando de este modo un gel instantáneo usando químicas que normalmente tardarían más tiempo en reaccionar.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para usar en el tratamiento de heridas o traumatismos de una superficie de tejido de un paciente, aplicándose la composición a la superficie del tejido de modo que tanto a) una composición que forma un gel que comprende una disolución, suspensión, dispersión o emulsión como b) micropartículas porosas secas de dextrano o almidón con tamaños de poro para un límite de peso molecular de entre 5.000 daltons y 200.000 daltons se aplican a la superficie.
- 10 2. Composición para usar en un tratamiento conforme a la reivindicación 1, comprendiendo el tratamiento formar una capa sobre una superficie de tejido de un paciente, y aplicándose la composición a la superficie del tejido de modo que tanto a) una composición que forma un gel que comprende una disolución, suspensión, dispersión o emulsión como b) las micropartículas porosas secas de dextrano o almidón se aplican a la superficie simultáneamente o alternativamente.
- 15 3. Composición para usar en un tratamiento conforme a la reivindicación 1 o 2, en la que la composición que forma el gel es una composición que forma un hidrogel, y el hidrogel se aplica como una primera composición líquida y las micropartículas porosas secas de dextrano o almidón se aplican como una segunda composición .
- 20 4. Composición para usar en un tratamiento conforme a la reivindicación 3, en la que las micropartículas porosas secas de dextrano o almidón se aplican como una composición seca.
- 5 5. Composición para usar en un tratamiento conforme a la reivindicación 3, en la que al menos una de la primera composición y la segunda composición se aplican mediante pulverización.
- 25 6. Composición para usar en un tratamiento conforme a la reivindicación 1 o 2, en la que la composición que forma un gel comprende al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en a) trombina, b) albúmina-fibrinógeno, c) hialuronano, d) polímero celulósico, e) polímero acrílico y f) polímero hidrófilo y reticulable, y tanto la primera composición como la segunda composición se aplican mediante pulverización.
- 30 7. Composición para usar en un tratamiento conforme a la reivindicación 4, en la que tanto la primera composición como la segunda composición se aplican mediante pulverización.
- 35 8. Composición para usar en un tratamiento conforme a la reivindicación 3, en la que la primera composición se aplica al mismo tiempo o antes de la aplicación de la segunda composición.
- 40 9. Composición para usar en un tratamiento conforme a la reivindicación 3, en la que la segunda composición se aplica antes de la aplicación de la primera composición.
- 45 10. Un sistema aplicador para la aplicación de la composición para usar en un tratamiento conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 a superficies de tejidos, que comprende: una primera fuente de la composición que forma un gel o hidrogel, y una segunda fuente de las micropartículas porosas secas de dextrano o almidón, un primer sistema transportador para transportar dicha composición que forma un gel o hidrogel, y un segundo sistema transportador para transportar las micropartículas porosas secas de dextrano o almidón, y un primer sistema aplicador para aplicar la composición que forma un gel o hidrogel a una superficie, y un segundo sistema aplicador para aplicar las micropartículas porosas secas de dextrano o almidón a una superficie.
- 50 11. El sistema conforme a la reivindicación 10, en el que tanto la composición de gel o hidrogel se proporciona como un líquido.
12. El sistema conforme a la reivindicación 11, en el que el primer sistema aplicador comprende un sistema para pulverización.
13. El sistema conforme a la reivindicación 12, en el que el segundo sistema aplicador comprende un sistema para pulverización.
14. La capa de barrera adherida a una superficie de un tejido de un paciente que comprende una composición para usar en el tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9.
15. Composición para usar en un tratamiento conforme a la reivindicación 1 o 2, en la que las partículas microporosas secas de dextrano o almidón tienen un volumen de poros eficaz de 2% a 75% del volumen total de las partículas microporosas.
16. Composición para usar en un tratamiento conforme a las reivindicaciones 1 o 2, en la que las partículas microporosas secas de dextrano o almidón se combinan con un agente de reticulación para la composición que forma un gel antes del contacto con la composición que forma un gel.

17. Composición para usar en un tratamiento conforme a la reivindicación 16, en la que el contacto de la composición que forma un gel y las partículas microporosas con agente de reticulación se produce sobre la superficie del tejido que ha de tratarse.