

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 947**

51 Int. Cl.:

**A61L 15/42** (2006.01)

**A61K 38/02** (2006.01)

**A61L 24/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2007 PCT/US2007/010041**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2007 WO07142757**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2007 E 07809027 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2012842**

54 Título: **Composiciones y métodos para afectar al movimiento de contaminantes, líquidos corporales u otras entidades y/o afectar a otras condiciones fisiológicas**

30 Prioridad:

**25.04.2006 US 745601 P**

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

**26.06.2018**

73 Titular/es:

**MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY (50.0%)  
77 Massachusetts Avenue  
Cambridge, MA 02139, US y  
VERSITECH LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ELLIS-BEHNKE, RUTLEDGE;  
LIANG, YU-XIANG;  
SCHNEIDER, GERALD, E.;  
SO, KWOK-FAI y  
TAY, DAVID**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

ES 2 673 947 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

Composiciones y métodos para afectar al movimiento de contaminantes, líquidos corporales u otras entidades y/o afectar a otras condiciones fisiológicas

5

### Declaración referente a investigación con financiación federal

El gobierno de los Estados Unidos ha concedido una subvención utilizada en el desarrollo de la presente invención (subvención de los Institutos Nacionales de la Salud n.º EY00126). Por tanto, el gobierno de los Estados Unidos puede tener ciertos derechos en la invención.

10

### Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad en virtud del 35 U.S.C. § 119(e) de la solicitud provisional estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 60/745.601, presentada el 25 de abril de 2006.

15

### Campo de la invención

La presente invención se refiere de manera general a composiciones y a métodos para afectar a las condiciones fisiológicas, incluyendo el movimiento de líquidos corporales y/o contaminantes.

20

### Antecedentes de la invención

A pesar de la disponibilidad de hemoderivados, la pérdida de sangre es una causa principal de morbimortalidad. Hay muchas causas de tal pérdida, incluyendo lesión grave y estados clínicos tales como la ruptura de un aneurisma, úlceras esofágicas o gástricas y varices esofágicas. Una pérdida de la integridad de una arteria principal puede conducir rápidamente a la muerte, particularmente si se produce en un entorno en el que no hay un acceso rápido a atención médica.

25

La hemorragia durante la cirugía es con frecuencia una preocupación principal. La pérdida de sangre puede provocar una miríada de problemas para el paciente mientras que la presencia de sangre en ubicaciones no deseadas puede ser perjudicial para el tejido normal o interferir con la capacidad del cirujano para ver el campo quirúrgico. La cirugía debe retrasarse mientras se retira la sangre y se controla la hemorragia. La hemorragia puede ser problemática incluso durante cirugía mínimamente invasiva (por ejemplo, cirugía laparoscópica). En algunos casos, los cirujanos deben convertir estos procedimientos preferidos en cirugías abiertas tradicionales si no puede controlarse de manera adecuada la hemorragia.

30

35

La hemorragia también puede ser problemática en procedimientos de diagnóstico y de intervención que implican la introducción percutánea de instrumental en una arteria, vena o vaso menor. Por ejemplo, procedimientos tales como angioplastia coronaria, angiografía, aterectomía e introducción de endoprótesis en arterias implican con frecuencia el acceso a la vasculatura a través de un catéter colocado en el interior de un vaso sanguíneo tal como la arteria femoral. Una vez completado el procedimiento y retirado el catéter u otro instrumento, debe controlarse la hemorragia del vaso perforado.

40

Las opciones para controlar la hemorragia en cualquiera de estos entornos son limitadas. Uno de los métodos más antiguos incluye la aplicación de presión, o bien directamente al vaso o bien al cuerpo de manera externa al vaso. Debe mantenerse la presión hasta que se controle la hemorragia. Este procedimiento requiere mucho tiempo y es inconveniente, y el paciente corre el riesgo de hematoma. Otros métodos físicos incluyen el uso de pinzas, grapas, tapones, esponjas, o similares. Estos dispositivos tienen una eficacia limitada y pueden ser molestos de aplicar, particularmente si hay muchos vasos pequeños con hemorragia. El uso de calor para coagular la sangre y cauterizar vasos con hemorragia se usa ampliamente durante la cirugía, pero es un procedimiento destructivo que puede dar como resultado daño al tejido colateral. Además, estos métodos requieren equipos y experiencia y por tanto no son adecuados para su uso fuera del entorno médico. Además de calor y dispositivos mecánicos, se ha usado una variedad de compuestos para fomentar la hemostasia, pero ninguno de ellos resulta ideal.

45

50

Por consiguiente, se necesitan métodos mejorados.

55

El documento WO 2003/084980 divulga la gelación y el autoensamblaje anfífilo de péptidos. La estructura molecular de los péptidos les permite formar redes con células en condiciones fisiológicas.

60

### Sumario de la invención

La presente invención también proporciona composiciones para su uso en métodos para inhibir el movimiento de un líquido corporal y/o contaminante sobre o en un animal tal como se expone en las reivindicaciones.

65

La presente invención también proporciona composiciones para su uso en métodos para cirugía mínimamente

invasiva, que comprenden administrar las composiciones a una parte de un animal antes, durante y/o después de producirse un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo del animal, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente el movimiento de un líquido corporal y/o contaminante.

- 5 La presente invención también proporciona composiciones para su uso en métodos para inhibir el movimiento de un líquido corporal y/o contaminante sobre o en un animal, que comprenden administrar, a una parte de un animal antes, durante y/o después de producirse una incisión quirúrgica o herida del animal.

10 Composiciones que incluyen materiales que se autoensamblan en condiciones fisiológicas pueden formularse para su aplicación a heridas. La concentración de los materiales de autoensamblaje en cualquier formulación dada puede variar y puede ser de entre aproximadamente el 0,1 % y el 99 %, inclusive, preferiblemente entre el 0,1 % y el 10 %. En una realización, la concentración de los materiales de autoensamblaje (por ejemplo, en una formulación líquida) puede ser de aproximadamente el 0,1-3,0 % (1-30 mg/ml) (por ejemplo, el 0,1-1,0 %; el 1,0-2,0 %; el 2,0-3,0 % o el 1,0-3,0 %). La concentración de materiales de autoensamblaje puede ser superior en disoluciones madre y en formulaciones sólidas (por ejemplo, en polvo). Las preparaciones sólidas pueden tener una concentración de materiales de autoensamblaje que se aproxima al 100 % (por ejemplo, la concentración de materiales de autoensamblaje puede ser del 95, 96, 97, 98, 99 % o más (por ejemplo, el 99,99 %) de la composición). Ya estén en forma líquida o sólida, los materiales pueden llevarse a la concentración deseada antes de su uso mediante adición de un diluyente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, agua desionizada), cargas o aceite.

20 Las formulaciones incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable o se proporcionan como parte de un producto sanitario o recubrimiento. Las formulaciones también pueden incluir otros agentes terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico. Estos incluyen, pero no se limitan a, antiinflamatorios, agentes vasoactivos, antiinfecciosos, anestésicos, factores de crecimiento y/o células. Pueden añadirse metales como quelantes o para reducir la adhesión. En una realización, la formulación se proporciona como polvo seco o liofilizado que puede administrarse directamente como polvo o un comprimido, disco u oblea que se hidrata en el sitio de aplicación, o suspenderse o disolverse en un líquido, lo más preferiblemente acuoso, y aplicarse como pulverización, pintura o inyección o un hidrogel que incluye un material tal como quitina, colágeno, alginato o polímero sintético. En la realización preferida, el material se proporciona en combinación con un aceite, y forma un material laminado. En otra realización, la formulación se proporciona como un recubrimiento sobre un dispositivo, por ejemplo una endoprótesis o un catéter, que puede aplicarse disolviendo los materiales de autoensamblaje en una disolución acuosa y secando sobre el dispositivo, o mezclarse con un vehículo polimérico y aplicarse al dispositivo. En aún otra realización, la formulación se proporciona en un apósito/apósito, espuma o matriz, en el que los materiales pueden dispersarse o absorberse. La formulación también puede estar en forma de suturas, cinta o adhesivo, o aplicarse a un material tal como una talla quirúrgica, para prevenir la contaminación. El material también es útil para aislar tejido, por ejemplo, durante la retirada de un tejido específico o tumor, en el ojo o pulmón para prevenir hemorragias (tal como en respuesta a fiebre hemorrágica), para preservación o estabilización de tejido para su posterior trasplante o inserción, y como agente de carga, estabilizante o hidratante. En determinadas realizaciones, el material puede ser útil en un sucedáneo de la sangre, ya que no produce la lisis de la sangre e inhibe la agregación plaquetaria. En otra realización, los materiales, a concentraciones insuficientes para el autoensamblaje, pueden usarse para estabilizar la sangre.

45 Una o más de las composiciones descritas en el presente documento pueden ensamblarse en kits, junto con instrucciones de uso. Por ejemplo, los kits pueden incluir una composición biocompatible que incluye materiales de autoensamblaje (o una disolución concentrada o formulación en polvo de los mismos, junto con un diluyente) y un vasoconstrictor, un agente colorante o un agente analgésico o anestésico e instrucciones para su combinación (si no están ya combinados) y uso (por ejemplo, dilución y administración). Los kits pueden incluir además uno o más de los agentes adicionales descritos en el presente documento. Estos agentes pueden estar presentes dentro de la composición de autoensamblaje o envasarse por separado, y pueden incluir uno o más tipos de células biológicas, un antibiótico u otro producto terapéutico, colágeno, un agente antiinflamatorio, un factor de crecimiento o un nutriente. El kit también puede incluir uno o más de una jeringa (por ejemplo, una jeringa de cilindro o una pera de goma), una aguja, una pipeta, gasa, esponjas, algodón, hisopos, un apósito, un tapón para hemorragia nasal, un desinfectante, hilo quirúrgico, tijeras, un bisturí, un líquido estéril, un lata de pulverizador, incluyendo aquellas en las que una disolución líquida se pulveriza a través de una bomba manual sencilla, un recipiente estéril o guantes desechables.

60 La formulación puede administrarse según sea apropiado para el tratamiento de uno o más trastornos o estados, tales como los indicados anteriormente. Por ejemplo, la formulación puede aplicarse para reparar una lesión o durante la cirugía del pulmón, ojo o duramadre, o tras una punción epidural o lumbar, para detener fugas de sangre, líquido intersticial o líquido cefalorraquídeo. Las formulaciones también pueden aplicarse a los intestinos, las vías biliares y/o la vía urinaria para detener el movimiento de líquido al interior o al exterior del tejido/órgano. La formulación puede administrarse a una quemadura o úlcera, especialmente cuando se formula con anestésicos, antiinflamatorios, factores de crecimiento y antiinfecciosos, en forma de una espuma, matriz o apósito, para detener la hemorragia o pérdida de líquido intersticial. La formulación puede dispersarse en una sutura o adhesivo para administración en el momento de o según se libera tras la sutura o pegado de una herida, limitando así la hemorragia, pérdida de líquidos tisulares u otros líquidos tales como los producidos por tejidos parenquimatosos

tales como el hígado, páncreas y tracto gastrointestinal. La formulación puede aplicarse a cualquier sitio de hemorragia, en un apósito, gasa, esponja u otro material, para el control inmediato de la hemorragia, o liberarse posteriormente para controlar la hemorragia si el tratamiento inicial tal como sutura o presión es insuficiente. Material textil seco, hidrogeles o espumas deshidratadas, o apósitos que contienen la formulación pueden formar parte de kits de primeros auxilios para el tratamiento de lesiones, por ejemplo, en la guerra, en sitios de accidentes, o clínicas en las que puede requerirse un tratamiento rápido y el espacio de almacenamiento es limitado. En realizaciones que presentan apósitos o apósitos, el apósito o apósito puede incluir una primera capa de forma y tamaño suficientes para cubrir una herida o una parte sustancial de la misma (por ejemplo, la parte más lesionada del tejido o la zona con hemorragia más profusa). La primera capa puede tener una superficie superior, una superficie inferior y un perímetro que, opcionalmente, está total o parcialmente cubierto con un adhesivo. Una segunda capa del apósito o apósito puede fijarse de manera desprendible a la superficie inferior de la primera capa, opcionalmente excluyendo el perímetro o cualquier parte del perímetro que porta adhesivo, y puede incluir una composición líquida o no líquida (por ejemplo, un gel, pasta, espuma, crema, pomada o composición en polvo) que incluye péptidos de autoensamblaje. La composición entrará en contacto con la herida tras la aplicación del apósito o apósito y puede transferirse del apósito o apósito al sitio de herida tras la retirada de la primera capa o las capas primera y segunda. En configuraciones más sencillas, la composición que incluye moléculas de autoensamblaje puede asociarse con la parte inferior de la primera capa (por ejemplo, dentro del perímetro de adhesivo), y la segunda capa puede omitirse. En cualquier caso, las capas primera y/o segunda pueden incluir una ventana transparente, a través de la cual puede verse parte o la totalidad de la herida subyacente. La composición que incluye los materiales de autoensamblaje puede añadirse al apósito antes de envasarlo o justo antes de su uso. En otra realización, la formulación puede incluir una barrera física adicional, tal como una capa de película de silicona, para prevenir la pérdida de líquido mediante secado, tras haberse detenido el flujo activo de líquidos mediante aplicación de la formulación. La formulación puede aplicarse como hidrogel, material laminado o pulverización.

Las formulaciones líquidas pueden proporcionarse en una jeringa o pipeta que tiene un cilindro que contiene una composición que incluye materiales de autoensamblaje y unos medios para expulsar la composición desde una punta abierta de la jeringa o pipeta (por ejemplo, un émbolo o pera). La jeringa puede consistir en uno o más compartimentos, de modo que el mezclado de los materiales de autoensamblaje con uno o más de otros agentes se produce en el momento de aplicación. Los compartimentos también pueden contener excipientes tales como un material que forma un hidrogel o adhesivo en un compartimento y los materiales de autoensamblaje en el otro compartimento. En otra realización, un compartimento puede contener partículas liofilizadas de materiales de autoensamblaje, y otro compartimento puede contener un disolvente o una disolución para disolver o hidratar los materiales, o mezclarse con otros polvos para aplicación en seco. La composición dentro del cilindro puede incluir además cualquiera de los agentes descritos en el presente documento (por ejemplo, uno o más de un vasoconstrictor, un agente colorante, un agente anestésico o analgésico, un antibiótico u otro producto terapéutico, colágeno, un agente antiinflamatorio, un factor de crecimiento o un nutriente).

Las composiciones líquidas y en polvo son estables, preferiblemente durante un periodo de más de un año, más preferiblemente de más de dos años y lo más preferiblemente de más de tres años.

#### 40 Descripción detallada

La presente invención proporciona composiciones y técnicas para inhibir el movimiento de líquidos corporales, por ejemplo sangre, y/o el movimiento de contaminantes tales como microorganismos potencialmente infecciosos. Los líquidos pueden contenerse parcial o completamente para prevenir pérdidas, o los contaminantes pueden aislarse e inhibirse su movimiento hacia sitios que se mantienen de manera ideal libres de los mismos, mediante materiales y técnicas de la invención. Artículos tales como equipos médicos también pueden recubrirse para la inhibición del movimiento de contaminantes. Materiales y técnicas de la invención pueden usarse en un entorno de tratamiento médico o en otros entornos. Tal como resultará evidente a partir de la variedad de divulgación en el presente documento, también se proporcionan otros usos de materiales de la invención.

En un conjunto de realizaciones, pueden colocarse composiciones de la invención para afectar a una condición fisiológica, tal como el movimiento de un líquido corporal y/o contaminante. Por ejemplo, puede aplicarse material de la invención a una superficie, en algunos casos, antes, durante y/o después de producirse una incisión quirúrgica o herida, en una cantidad suficiente como para inhibir o prevenir parcial o sustancialmente el movimiento de un líquido corporal y/o contaminante.

En algunos casos, las composiciones de la invención pueden comprender materiales de autoensamblaje. Aunque en algunas realizaciones pueden usarse materiales que pueden autoensamblarse, y de ese modo transformar su configuración (opcionalmente en combinación con otros materiales tales como líquido corporal o tejido) para dar una condición en la que se inhibe el movimiento de líquido y/o contaminante, no se necesita necesariamente que los materiales se autoensamblen con el fin de funcionar según la invención. Los materiales interactúan normalmente consigo mismos (interacciones de autoensamblaje intramoleculares o intermoleculares o similares) y/o interactúan con el entorno en el que están colocados (por ejemplo con una superficie de una célula, otra superficie, con un líquido corporal, o similares), con el fin de funcionar tal como se describe en el presente documento. Este principio se comenta más completamente a continuación. Algunos aspectos de la invención se describen en relación con

materiales “de autoensamblaje” o “autoensamblados”, y debe entenderse que siempre que se use esta terminología, los materiales a los que se hace referencia pueden, pero no necesitan, autoensamblarse con el fin de funcionar según la invención. En algunos casos se hace referencia a materiales “de ensamblaje” y se pretende que esto abarque materiales que se autoensamblan y/o experimentan otra transformación para su uso según la invención. En algunos casos, un material particular puede autoensamblarse en algunos entornos, y en otros entornos (por ejemplo, en presencia de un componente auxiliar tal como células sanguíneas no presentes en el primer entorno) puede no autoensamblarse en absoluto.

Los materiales pueden ser útiles, por ejemplo, en el control de fugas de líquidos corporales tales como sangre, líquido intersticial y/o líquido cefalorraquídeo. En algunos casos, la invención proporciona composiciones tales como aquellas en asociación con un apósito, pulverización, recubrimiento o polvo. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención también pueden ser lo suficientemente transparentes (por ejemplo, ópticamente transparentes) como para permitir que un médico vea y trabaje a través del material.

Pueden proporcionarse composiciones de la invención en una forma adecuada para su uso, y, en algunos casos, pueden no autoensamblarse o interactuar de una manera como para transformarse para afectar al movimiento de líquido o contaminante, u otro uso, tal como se describe en el presente documento, hasta que se exponen a líquido corporal, piel o un componente que contiene una especie que fomenta un cambio en la composición con respecto a sí misma (autoensamblaje) o con respecto a otro material (por ejemplo células). Muchas composiciones del material experimentan cambio cuando se exponen a especies iónicas, incluyendo iones presentes en niveles inherentes en líquidos corporales o en la piel. La exposición de estos materiales a especies iónicas, u otras, para provocar un cambio (normalmente, un aumento de la viscosidad o incluso transformación de una forma esencialmente líquida a una esencialmente de gel o semisólida) puede provocarse mediante exposición a la piel, a líquido corporal o a otro componente antes de o durante la aplicación del material al sitio de uso (por ejemplo un sitio de tratamiento de un animal o un producto sanitario) y/o estar inherentemente presente en un dispositivo mediante un protocolo de fabricación.

A continuación se describen muchas composiciones y clases de composiciones adecuadas para su uso en conexión con la invención. Estos y otros materiales pueden seleccionarlos fácilmente los expertos habituales en la técnica.

## I. Formulaciones

### A. Materiales

#### Compuestos peptidomiméticos

Los compuestos peptidomiméticos, tal como se usan en el presente documento, se refieren a moléculas que imitan la estructura peptídica. Los compuestos peptidomiméticos tienen características generales análogas a sus estructuras originales, polipéptidos, tales como anfifilia. Se describen ejemplos de tales materiales peptidomiméticos en Moore *et al.*, Chem. Rev. 101(12), 3893-4012 (2001).

El término “péptido”, tal como se usa en el presente documento, incluye “polipéptido” y “oligopéptido” y se refiere a una cadena de al menos dos residuos de aminoácido unidos entre sí mediante enlaces covalentes (por ejemplo, enlaces peptídicos). Los péptidos útiles pueden variar en cuanto a la longitud siempre que conserven la capacidad de autoensamblarse hasta un grado útil para uno o más de los propósitos descritos en el presente documento. Los péptidos tienen una longitud dentro de un intervalo de 6-64 residuos de aminoácido.

Dependiendo del contexto, “péptido” pueden referirse a un péptido individual o a una colección de péptidos que tienen secuencias iguales o diferentes. Además, uno o más de los residuos de aminoácido en un péptido de autoensamblaje pueden alterarse o derivatizarse mediante la adición de una entidad química tal como un grupo acilo, un grupo carbohidrato, una cadena de carbohidrato, un grupo fosfato, un grupo farnesilo, un grupo isofarnesilo, un grupo ácido graso o un grupo de unión para conjugación o funcionalización. Los péptidos útiles también pueden estar ramificados, en cuyo caso contendrán al menos dos polímeros de aminoácidos, cada uno de los cuales consiste en al menos tres residuos de aminoácido unidos mediante enlaces peptídicos. Los dos polímeros de aminoácidos en sí mismos están unidos, pero no mediante un enlace peptídico.

Aunque las secuencias de los péptidos pueden variar, las secuencias útiles incluyen aquellas que transmiten la naturaleza anfifila a los péptidos (por ejemplo, los péptidos pueden incluir números aproximadamente iguales de residuos de aminoácido hidrófobos e hidrófilos), y los péptidos pueden ser complementarios y estructuralmente compatibles. Los péptidos complementarios tienen una capacidad para interactuar mediante enlaces iónicos o de hidrógeno que se forman entre residuos (por ejemplo, residuos hidrófilos) en péptidos adyacentes en una estructura. Por ejemplo, un residuo hidrófilo dado en un péptido puede o bien formar enlaces de hidrógeno o bien emparejarse iónicamente con un residuo hidrófilo en un péptido adyacente. Los residuos no emparejados pueden quedar expuestos al disolvente. La interacción péptido-péptido también puede implicar fuerzas de van der Waals u otras fuerzas que no constituyen enlaces covalentes. Los péptidos son estructuralmente compatibles cuando son capaces de mantener una distancia intrapeptídica suficientemente constante para permitir el ensamblaje y la formación de

estructuras. Aunque la distancia intrapeptídica puede variar, puede ser bastante pequeña (por ejemplo, menos de aproximadamente 4, 3, 2 ó 1 Å). Sin embargo, la distancia intrapeptídica (por ejemplo, un promedio de un número representativo de distancias) puede ser mayor que esto. Estas distancias pueden calcularse basándose en modelado molecular o basándose en un procedimiento simplificado que se ha notificado anteriormente (véase la patente estadounidense número 5.670.483).

Cuando se usan péptidos, sin desear limitarse a ninguna teoría particular en cuanto a cómo funcionan según la invención, se sugiere que sus cadenas laterales (o grupos R) se reparten en dos caras, una cara polar con cadenas laterales iónicas con carga positiva y/o negativa, y una cara no polar con cadenas laterales que se considera que son neutras o no tienen carga a pH fisiológico (por ejemplo, la cadena lateral de un residuo de alanina o residuos que tienen otros grupos hidrófobos). Los residuos de aminoácido con carga positiva y con carga negativa en la cara polar de un péptido pueden formar pares iónicos complementarios con residuos con carga opuesta de otro péptido. Por tanto, estos péptidos pueden denominarse péptidos iónicos autocomplementarios. Si los residuos iónicos se alternan con un residuo con carga positiva y uno con carga negativa en la cara polar (-+-+--+), los péptidos pueden describirse como "módulo I"; si los residuos iónicos se alternan con dos residuos con carga positiva y dos con carga negativa (--++--++) en la cara polar, los péptidos se describen como "módulo II"; si los residuos iónicos se alternan con tres residuos con carga positiva y tres con carga negativa (+++---+++---) en la cara polar, los péptidos se describen como "módulo III"; si los residuos iónicos se alternan con cuatro residuos con carga positiva y cuatro con carga negativa (++++-----++++----) en la cara polar, se describen como "módulo IV". Un péptido que tiene cuatro unidades de repetición de la secuencia EAKA puede denominarse EAKA16-I, y péptidos que tienen otras secuencias pueden describirse mediante el mismo convenio.

Pueden formarse estructuras basadas en péptidos a partir de mezclas heterogéneas de péptidos (es decir, mezclas que contienen más de un tipo de péptido según una fórmula dada o dos o más de las fórmulas). En algunas realizaciones, cada uno de los tipos de péptidos en la mezcla son capaces de autoensamblarse solos. En otras realizaciones, uno o más de cada tipo de péptido no se autoensamblará solo, pero la combinación de péptidos heterogéneos puede autoensamblarse (es decir, péptidos en la mezcla son complementarios y estructuralmente compatibles entre sí). Por tanto, puede usarse o bien una mezcla homogénea de péptidos autocomplementarios y autocompatibles de la misma secuencia o que contienen la misma subunidad de repetición, o bien una mezcla heterogénea de péptidos diferentes que son complementarios y estructuralmente compatibles entre sí.

En resumen, los péptidos útiles de la manera descrita en el presente documento tienen residuos de aminoácido hidrófobos e hidrófilos alternantes que son complementarios y estructuralmente compatibles. Tal como se indica, los péptidos pueden variar en cuanto a la longitud. Por ejemplo, los péptidos pueden tener al menos ocho aminoácidos de longitud (por ejemplo, ocho o 10 aminoácidos), al menos 12 aminoácidos de longitud (por ejemplo, 12 ó 14 aminoácidos), o al menos 16 aminoácidos de longitud (por ejemplo, 16, 18, 20, 22 ó 24 aminoácidos). Los péptidos que tienen menos de aproximadamente 50 aminoácidos de longitud pueden ensamblarse más fácilmente.

Cualquiera o ambos extremos de un péptido dado pueden modificarse. Por ejemplo, los grupos carboxilo y/o amino de los residuos carboxilo- y amino-terminales, respectivamente pueden estar protegidos o no protegidos. La carga en un extremo terminal también puede modificarse. Por ejemplo, un grupo o radical tal como un grupo acilo (RCO-, en el que R es un grupo orgánico (por ejemplo, un grupo acetilo (CH<sub>3</sub>CO-)) puede estar presente en el extremo N-terminal de un péptido para neutralizar una carga positiva "extra" que, en caso contrario, podría estar presente (por ejemplo, una carga que no resulta de la cadena lateral del aminoácido N-terminal). De manera similar, un grupo tal como un grupo amina (NH<sub>2</sub>) puede usarse para neutralizar una carga negativa "extra" que, en caso contrario, podría estar presente en el extremo C-terminal (por ejemplo, una carga que no resulta de la cadena lateral del residuo de aminoácido C-terminal). Cuando se usa una amina, el extremo C-terminal portará una amida (-CONH<sub>2</sub>). La neutralización de cargas en un extremo terminal puede facilitar el autoensamblaje. Un experto habitual en la técnica será capaz de seleccionar otros grupos adecuados.

Pueden formarse estructuras para su uso en la invención que tienen grados variables de rigidez o elasticidad. Las estructuras tienen normalmente un bajo módulo de elasticidad (por ejemplo, un módulo en el intervalo de 1-10 kPa según se mide mediante métodos convencionales, tales como en un reómetro de cono-placa convencional). Pueden ser preferibles valores bajos, ya que permiten la deformación de la estructura como resultado del movimiento, en respuesta a la presión, en el caso de contracción celular. La rigidez deseada de la composición puede venir dictada por el tejido/órgano al que va a aplicarse la composición. La rigidez puede controlarse de una variedad de maneras, incluyendo cambiando la longitud, secuencia y/o concentración de las moléculas precursoras (por ejemplo, péptidos de autoensamblaje). También pueden emplearse otros métodos para aumentar la rigidez. Por ejemplo, pueden unirse, a los precursores, moléculas de biotina o cualquier otra molécula que pueden reticularse posteriormente o unirse de otro modo entre sí. Las moléculas (por ejemplo, biotina) pueden incluirse en un extremo N- o C-terminal de un péptido o unirse a uno o más residuos entre los extremos terminales. Cuando se usa biotina, la reticulación puede lograrse mediante posterior adición de avidina. Los péptidos que contienen biotina o péptidos que contienen otras moléculas reticulables están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, pueden incorporarse residuos de aminoácido con anillos aromáticos y reticularse mediante exposición a luz UV. El grado de reticulación puede controlarse con precisión aplicando la radiación durante un periodo de tiempo predeterminado a péptidos de secuencia y concentración conocidas. El grado de reticulación puede determinarse mediante dispersión de la luz,

filtración en gel o microscopía electrónica de barrido usando métodos convencionales. Además, la reticulación puede examinarse mediante HPLC o análisis por espectrometría de masas de la estructura tras la digestión con una proteasa, tal como metaloproteasas de la matriz. Puede determinarse la resistencia de materiales antes y después de la reticulación. Independientemente de si la reticulación se logra mediante un agente químico o energía luminosa, las moléculas pueden reticularse en el transcurso de la creación de un molde o cuando se aplican disoluciones que contienen péptidos al cuerpo.

La semivida (por ejemplo, la semivida *in vivo*) de las estructuras también puede modularse incorporando sitios de escisión de proteasas o peptidasas en los precursores que posteriormente forman una estructura dada. Entonces, proteasas o peptidasas que se producen de manera natural *in vivo* o que se introducen (por ejemplo, por un cirujano) pueden fomentar la degradación mediante escisión de sus sustratos relacionados. Pueden realizarse combinaciones de cualquiera de las modificaciones descritas aquí. Por ejemplo, pueden usarse péptidos de autoensamblaje que incluyen un sitio de escisión de proteasa y un residuo de cisteína y/o un agente de reticulación, kits y dispositivos que los contienen, y métodos de uso de los mismos.

Las estructuras peptídicas formadas a partir de cualquier péptido, incluyendo péptidos de autoensamblaje, realizadas mediante cualquier procedimiento, pueden caracterizarse usando diversas técnicas biofísicas y ópticas, tales como dicroísmo circular (CD), dispersión de la luz dinámica, infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR), microscopía de fuerza atómica (tensión) (ATM), microscopía electrónica de barrido (SEM) y microscopía electrónica de transmisión (TEM). Por ejemplo, pueden usarse métodos biofísicos para determinar el grado de estructura secundaria de láminas beta en la estructura peptídica. Pueden determinarse el tamaño de filamento y poro, diámetro de fibra, longitud, elasticidad y fracción volumétrica usando análisis de imágenes cuantitativo de microfotografías electrónicas de barrido y/o de transmisión. Las estructuras también pueden examinarse usando varias técnicas de ensayos mecánicos convencionales para medir el grado de hinchamiento, el efecto del pH y la concentración iónica sobre la formación de estructura, el nivel de hidratación en diversas condiciones, la resistencia a la tracción, así como la manera en la que diversas características cambian a lo largo del periodo de tiempo requerido para que las estructuras se formen y se degraden. Estos métodos permiten a un experto habitual en la técnica determinar cuál de las diversas alternativas y péptidos descritos en el presente documento son los más adecuados para su uso en los diversos métodos y permiten la optimización de los diversos procedimientos.

Los materiales peptidomiméticos de la invención pueden incluir  $\alpha$ -péptidos,  $\beta$ -péptidos,  $\gamma$ -péptidos y  $\delta$ -péptidos. También pueden usarse copolímeros de estos péptidos. Los ejemplos de compuestos peptidomiméticos de  $\alpha$ -péptidos incluyen, pero no se limitan a, oligoureas con unión N,N', oligopirrolinonas, oxazolidin-2-onas, azatidas y azapéptidos.

Los ejemplos de  $\beta$ -péptidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, plegómeros de  $\beta$ -péptidos,  $\alpha$ -aminoxiácidos, análogos de  $\beta$ -péptido que contienen azufre, e hidrazinopéptidos.

Los ejemplos de  $\gamma$ -péptidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, plegómeros de  $\gamma$ -péptidos, oligoureas, oligocarbamatos y fosfodiésteres.

Los ejemplos de  $\delta$ -péptidos adecuados incluyen, pero no se limitan a,  $\delta$ -aminoácidos basados en alqueno y carbopeptoides, tales como carbopeptoides basados en piranosa y carbopeptoides basados en furanosa.

## B. Formación de materiales

Antes de su uso, pueden mantenerse los materiales de la invención en condición pura o contenidos en (por ejemplo, disueltos en) una disolución que está sustancialmente libre de iones (por ejemplo, iones monovalentes) o que contiene una concentración suficientemente baja de iones para prevenir un autoensamblaje significativo u otra transformación (por ejemplo, una concentración de iones de menos de 10, 5, 1 ó 0,1 mM). El autoensamblaje u otra transformación hacia la inhibición del movimiento de líquido o contaminante puede iniciarse o potenciarse en cualquier momento posterior mediante la adición de un soluto iónico o diluyente a una disolución del material o mediante un cambio del pH. Por ejemplo, NaCl a una concentración de entre aproximadamente 5 mM y 5 M puede inducir el ensamblaje de estructuras macroscópicas en el plazo de un breve periodo de tiempo (por ejemplo, en el plazo de unos pocos minutos). Concentraciones inferiores de NaCl también pueden inducir el ensamblaje pero a una velocidad más lenta. Alternativamente, el autoensamblaje u otra transformación puede iniciarse o potenciarse introduciendo los materiales (ya estén secos, en un gel semisólido o disueltos en una disolución líquida que está sustancialmente libre de iones) en un líquido (por ejemplo, un líquido fisiológico tal como sangre o jugo gástrico) o una zona (por ejemplo, una cavidad corporal tal como la nariz o boca o una cavidad expuesta mediante un procedimiento quirúrgico) que comprende tales iones. Generalmente, el autoensamblaje se produce tras poner en contacto el material con tal disolución de cualquier manera.

Puede usarse una amplia variedad de iones, incluyendo aniones y cationes (ya sean divalentes, monovalentes o trivalentes), para provocar el autoensamblaje u otra transformación de materiales de la invención a una condición en la que pueden prevenir el movimiento de líquido y/o contaminante. Por ejemplo, puede promoverse una transición de

fase mediante exposición a cationes monovalentes tales como  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Cs}^+$ . La concentración de tales iones requerida para inducir o potenciar el autoensamblaje u otra transformación es normalmente de al menos 5 mM (por ejemplo, al menos 10, 20 ó 50 mM). Concentraciones menores también facilitan el ensamblaje, aunque a una velocidad reducida. Cuando se desee, pueden suministrarse materiales de ensamblaje con un material hidrófobo (por ejemplo un aceite farmacéuticamente aceptable) en una concentración que permite el autoensamblaje u otra transformación, pero a una velocidad reducida. Cuando se mezclan tales materiales con un agente hidrófobo tal como hielo sobre una capa de aceite. En algunos casos cuando se añade otro material, el material se ensamblará para dar otras diversas estructuras tridimensionales que pueden ser adecuadas para la carga de un agente terapéutico. La parte hidrófila de la molécula se ensamblará de tal manera como para minimizar la interacción hidrófoba-hidrófila, creando así una barrera entre los dos entornos. Varios experimentos han mostrado que los materiales de ensamblaje se alinearán sobre la superficie del aceite como hielo sobre agua con la parte hidrófoba de la molécula hacia la superficie y la parte hidrófila de la molécula orientada alejándose del aceite, o formarán estructuras de tipo toroidal con el material hidrófobo contenido en el interior. Este tipo de comportamiento permite la encapsulación de productos terapéuticos u otras moléculas de interés para su suministro al cuerpo.

Dependiendo de la formulación y las propiedades deseadas de la estructura macroscópica (por ejemplo, la rigidez de la conformación o la velocidad de su formación), la concentración de precursores (por ejemplo, materiales de autoensamblaje) puede variar entre aproximadamente el 0,01 % p/v (0,1 mg/ml) y aproximadamente el 99,99 % p/v (999,9 mg/ml), inclusive. Por ejemplo, la concentración antes de la formación de la conformación puede ser de entre aproximadamente el 0,1 % (1 mg/ml) y el 10 % (100 mg/ml), inclusive (por ejemplo, aproximadamente el 0,1 %-5 %; el 0,5 %-5 %; el 1,0 %; el 1,5 %; el 2,0 %; el 2,5 %; el 3,0 %; o el 4,0 % o más). Los precursores (por ejemplo, materiales de autoensamblaje) pueden formularse como polvos y administrarse en una forma en polvo o resuspendidos. Si están secos, entonces los materiales pueden autoensamblarse tras el contacto con líquidos corporales (por ejemplo, en un sitio de lesión).

Los materiales pueden formarse dentro de moldes de forma regular o irregular, que pueden incluir una cavidad corporal o una parte del cuerpo (por ejemplo, la luz de un vaso sanguíneo) o que pueden ser un material inerte tal como plástico o vidrio. Las estructuras o conformaciones pueden realizarse para adaptarse a una forma predeterminada o para tener un volumen predeterminado. Para conformar una estructura con una forma o volumen predeterminado (por ejemplo, una geometría o dimensión deseada, incluyendo láminas o películas delgadas), se coloca una disolución acuosa del material en un molde de colada preformado, y se incluyen los materiales para autoensamblarse mediante la adición de una pluralidad de iones.

Alternativamente, pueden añadirse iones a la disolución poco antes de colocar la disolución en el molde, siempre que se tenga cuidado de colocar la disolución en el molde antes de que se produzca un ensamblaje sustancial. Cuando el molde es un tejido (por ejemplo, la luz de un vaso sanguíneo u otro compartimento, ya sea *in situ* o no), la adición de una disolución iónica puede no ser necesaria. Las características resultantes del material, el tiempo requerido para el ensamblaje y las dimensiones de la estructura macroscópica que se forma están regidos por la concentración y la cantidad de disolución que se aplica, la concentración de iones usados para inducir el ensamblaje de la estructura, y las dimensiones del aparato de colada. La conformación puede lograr una forma de tipo gel o sustancialmente sólida a temperatura ambiente, y puede aplicarse calor para facilitar el moldeo (por ejemplo, puede calentarse una disolución usada en el procedimiento de moldeo (por ejemplo, una disolución que contiene precursores) hasta una temperatura que oscila hasta aproximadamente temperatura corporal (aproximadamente 37 °C)). Una vez que la conformación ha alcanzado el grado de firmeza deseado, puede retirarse del molde y usarse para un propósito descrito en el presente documento.

Los materiales que se ensamblan y/o experimentan una transición de fase (por ejemplo, una transición de un estado líquido a un semisólido, gel, etc.) cuando entran en contacto con el cuerpo son útiles para prevenir el movimiento de sustancias corporales. El autoensamblaje o la transición de fase se desencadenan mediante componentes encontrados en el cuerpo de un sujeto (por ejemplo, iones) o mediante pH fisiológico y se ven asistidos por temperaturas fisiológicas. El autoensamblaje o la transición de fase pueden comenzar cuando se exponen las composiciones a, o se ponen en contacto con, el cuerpo de un sujeto y pueden verse facilitadas por la aplicación local de calor a la zona en la que se ha depositado (o se depositará) la composición. Basándose en estudios hasta ahora, el autoensamblaje se produce rápidamente tras el contacto con tejidos corporales internos sin la aplicación de calor adicional. El tiempo requerido para el ensamblaje y/o la transición de fase eficaces puede producirse en 60 segundos o menos tras el contacto con los tejidos internos de un sujeto o con condiciones similares a las encontradas dentro del cuerpo (por ejemplo, en 50, 40, 30, 20 ó 10 segundos o menos). En algunas circunstancias, tal como cuando la concentración de agentes de autoensamblaje en la composición es baja o cuando el movimiento de la sustancia corporal es sustancial, el autoensamblaje o la transición de fase pueden tardar más en lograr el efecto deseado, por ejemplo, hasta un minuto, 5 minutos, 10 minutos, 30 minutos, una hora, o más. Por ejemplo, una disolución que contiene un péptido de autoensamblaje aplicada a sitios de transección de vasos sanguíneos en el cerebro, hígado o músculo proporcionó hemostasia completa en el plazo de tiempos de tan sólo 10 segundos tras la aplicación. Pueden preferirse disoluciones que contienen iones cuando las composiciones se usan para proteger un sujeto frente a la contaminación, ya que no se producen transiciones de fase, o no se producen fácilmente, cuando composiciones no iónicas entran en contacto con piel intacta.

Las composiciones pueden formar estructuras que son sustancialmente rígidas (por ejemplo, sólidas o casi sólidas) o que adoptan una forma y volumen definidos (por ejemplo, estructuras que se adaptan a la forma y volumen de la ubicación a la que se administró una composición líquida, ya sea *in vivo* o *ex vivo*). El material solidificado puede ser algo deformable o compresible tras el ensamblaje o la transición de fase, pero no fluirá sustancialmente de una zona a otra, como pueden hacerlo composiciones en un punto diferente a lo largo del continuo de líquido a sólido, lo cual puede deberse, al menos en parte, a su capacidad para experimentar transiciones de fase. Como resultado, las composiciones pueden usarse para prevenir el movimiento de una sustancia corporal en un sujeto que lo necesita. También puede lograrse el autoensamblaje *ex vivo* mediante exposición a condiciones dentro de un determinado intervalo de valores fisiológicos (por ejemplo, condiciones apropiadas para cultivo celular o tisular). Aunque las formulaciones líquidas se dispensan fácilmente, las composiciones administradas también pueden estar en forma de gel que puede volverse más rígida tras el contacto con el cuerpo del sujeto.

La concentración de los materiales de autoensamblaje en cualquier formulación dada puede variar y puede ser de entre aproximadamente el 0,1 % (1 mg/ml) y el 10 % (100 mg/ml), inclusive. Por ejemplo, la concentración de los péptidos de autoensamblaje (por ejemplo, en una formulación líquida) puede ser de aproximadamente el 0,1-3,0 % (1-30 mg/ml) (por ejemplo, el 0,1-1,0 %; el 1,0-2,0 %; el 2,0-3,0 % o el 1,0-3,0 %). La concentración de materiales de autoensamblaje puede ser superior en disoluciones madre y en formulaciones sólidas (por ejemplo, en polvo). En preparaciones sólidas, la concentración de materiales de autoensamblaje puede aproximarse al 100 % (por ejemplo, la concentración de péptidos de autoensamblaje puede ser del 95, 96, 97, 98, 99 % o más (por ejemplo, el 99,99 %) de la composición). Ya estén en forma líquida o sólida, los materiales pueden llevarse a la concentración deseada antes de su uso mediante adición de un diluyente (por ejemplo, agua desionizada), polvo, agente humectante o un agente terapéutico, de diagnóstico o profiláctico.

Independientemente de la naturaleza precisa de los materiales de autoensamblaje, tras la exposición a condiciones tales como las descritas en el presente documento, los materiales pueden formar estructuras membranosas bidimensionales o tridimensionales incluyendo una matriz porosa macroscópica estable que tiene nanofibras entretrejidas ordenadas (por ejemplo, fibras de aproximadamente 10-20 nm de diámetro, con un tamaño de poro de aproximadamente 50-100 nm en una dimensión lineal). Las matrices macroscópicas tridimensionales pueden tener dimensiones lo suficientemente grandes como para ser visibles con poco aumento (por ejemplo, aproximadamente 10 veces o menos), y las estructuras membranosas pueden ser visibles a simple vista, aunque sean transparentes. Aunque son tridimensionales, las estructuras pueden ser sumamente delgadas, incluyendo un número limitado de capas de moléculas (por ejemplo, 2, 3 o más capas de moléculas). Normalmente, cada dimensión de una estructura dada será de al menos 10  $\mu\text{m}$  de tamaño (por ejemplo, dos dimensiones de al menos 100-1000  $\mu\text{m}$  de tamaño (por ejemplo, 1-10 mm, 10-100 mm o más)). Las dimensiones relevantes pueden expresarse como longitud, anchura, profundidad, amplitud, altura, radio, diámetro o circunferencia en el caso de estructuras que tienen una forma sustancialmente regular (por ejemplo, cuando la estructura es una esfera, cilindro, cubo o similar) o una aproximación de cualquiera de los anteriores cuando las estructuras no tienen una forma regular.

Los materiales de autoensamblaje pueden formar un material hidratado cuando entran en contacto con agua en condiciones tales como las descritas en el presente documento (por ejemplo, en presencia de una concentración suficiente (por ejemplo, concentraciones fisiológicas) de iones (por ejemplo, cationes monovalentes)). Los materiales pueden tener un alto contenido en agua (por ejemplo, aproximadamente el 95 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 97 %, el 98 %, el 99 % o más)), y las composiciones pueden estar hidratadas pero no sustancialmente autoensambladas. Un valor dado puede ser "aproximado" como reconocimiento del hecho de que las mediciones pueden variar, por ejemplo, dependiendo de las circunstancias en las que se realizan y de la habilidad de la persona que realiza la medición. Generalmente, un primer valor es aproximadamente igual a un segundo cuando el primero se encuentra dentro del 10 % del segundo (ya sea mayor o menor) a menos que quede claro de otro modo a partir del contexto que un valor no es aproximado o cuando, por ejemplo, tal valor superará el 100 % de un valor posible.

Las propiedades y la resistencia mecánica de las estructuras o conformaciones pueden controlarse según se requiera mediante manipulación de los componentes en las mismas. Por ejemplo, la rigidez de un gel ensamblado puede aumentarse aumentando la concentración de materiales de autoensamblaje en el mismo. Las secuencias, características y propiedades de los materiales y las estructuras formadas por los mismos tras el autoensamblaje se comentan adicionalmente a continuación.

Las composiciones pueden formularse como disoluciones madre concentradas o en forma seca, y pueden diluirse o disolverse para formar composiciones biocompatibles, que son sustancialmente no tóxicas frente a células biológicas *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, las composiciones pueden contener materiales en cantidades que no provocan un efecto perjudicial significativo sobre el cuerpo del receptor (por ejemplo, una reacción inmunológica o inflamatoria excesivamente intensa, o una formación de tejido cicatricial inaceptable).

Cuando se dispone una disolución que contiene materiales no ensamblados sobre un tejido biológico, los materiales que tienen proximidad suficiente al tejido se ensamblan, provocando que la disolución gelifique. Cualquier disolución que permanece distante del tejido permanece líquida, ya que los materiales de autoensamblaje aún no se han

expuesto a condiciones que fomentan su ensamblaje. A medida que se altera el material (por ejemplo, realizando un procedimiento quirúrgico), el material líquido parece gelificarse a medida que entra en contacto suficiente con el cuerpo. En ocasiones, las composiciones pueden adoptar características que oscilan entre un líquido y las de un sólido, pareciendo de tipo gel o ungüento o como una suspensión espesa).

5 Las formulaciones divulgadas en el presente documento son estables durante un periodo de tiempo mayor de un año, preferiblemente mayor de dos años y más preferiblemente mayor de tres años.

10 Muchos aspectos de la invención se describen en el contexto de materiales de “autoensamblaje” o “autoensamblables”. Tal como se indicó anteriormente, debe entenderse que, en algunos aspectos y entornos, las composiciones de la invención pueden autoensamblarse para dar un material que puede tener una viscosidad, fase, morfología diferentes u otra diferencia en cuanto a la forma que permite que sirva para uno de los usos de la invención tales como inhibición de movimiento de líquidos corporales. Sin embargo, no se requiere el autoensamblaje en todos los aspectos. Por ejemplo, en algunos entornos, las composiciones de la invención pueden servir para interactuar con células, tejidos u otros componentes de una manera que los beneficios de la invención se realizan sin el autoensamblaje sino mediante otro procedimiento, tal como inmovilización de células entre sí o con respecto a tejido, inmovilización de componentes de tejido diferentes entre sí, u otras interacciones con otras composiciones de la invención o componentes de un sujeto que va a tratarse, dispositivo o artículo, de tal manera que se realizan los objetivos de la invención. Por tanto, aunque el autoensamblaje puede desempeñar un papel importante en determinados aspectos de la invención y determinados entornos, no es un aspecto necesario de todas las realizaciones de la invención.

#### C. Agentes terapéuticos, profilácticos y de diagnóstico adicionales

25 Las formulaciones incluyen normalmente un excipiente u otro vehículo farmacéuticamente aceptable o se proporcionan como parte de un producto sanitario o recubrimiento. Las formulaciones también pueden incluir otros agentes terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico. En una realización preferida, estos pueden ser antiinflamatorios, agentes vasoactivos, antiinfecciosos, anestésicos, factores de crecimiento y/o células.

30 Estos pueden ser péptidos o proteínas, polisacáridos o sacáridos, ácidos nucleicos, nucleótidos, proteoglicano, lípido, carbohidrato o una molécula pequeña, normalmente un compuesto orgánico, que tiene múltiples enlaces carbono-carbono que puede aislarse de la naturaleza o prepararse mediante síntesis química. Las moléculas pequeñas tienen pesos moleculares relativamente bajos (por ejemplo, menos de aproximadamente 1500 g/mol) y no son péptidos ni ácidos nucleicos. La sustancia también puede ser una biomolécula, que es una molécula tal como un péptido, proteoglicano, lípido, carbohidrato o ácido nucleico que tiene características típicas de moléculas encontradas en organismos vivos. Como las moléculas pequeñas, las biomoléculas pueden producirse de manera natural o ser artificiales (es decir, pueden ser moléculas que no se han encontrado en la naturaleza). Por ejemplo, una proteína que tiene una secuencia que no se ha encontrado en la naturaleza (por ejemplo, una que no se encuentra en una base de datos de secuencias públicamente disponible) o que tiene una secuencia conocida modificada por personas de una manera no natural (por ejemplo, una secuencia modificada alterando un procedimiento postraduccional tal como glicosilación) es una biomolécula artificial. Las moléculas de ácido nucleico que codifican para tales proteínas (por ejemplo, un oligonucleótido, opcionalmente contenido dentro de un vector de expresión) también son biomoléculas y pueden incorporarse en las composiciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, una composición puede incluir una pluralidad de materiales de autoensamblaje y células que expresan, o que se modifican por ingeniería para expresar, una biomolécula proteica (gracias a contener una secuencia de ácido nucleico que codifica la biomolécula proteica).

Pueden incorporarse muchos agentes terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico diferentes en la formulación. Los vasoconstrictores representativos incluyen epinefrina y fenilefrina; los agentes colorantes representativos incluyen arsenazo III, clorofosfonazo III, antipirilazo 111, murexida, Eriochrome Black T, Eriochrome Blue SE, oxiacetazo I, carboxiazol III, tropolona, azul de metiltimol y Mordant Black 32; los agentes anestésicos representativos incluyen benzocaína, bupivacaína, picrato de butamben, cloroprocaína, cocaína, curato, dibucaína, diclonina, etidocaína, lidocaína, mepivacaína, pramoxina, prilocaína, procaína, propoxicaína, ropivacaína, tetracaína o combinaciones de los mismos. La aplicación local del agente anestésico puede ser lo único que se requiere en algunas situaciones, por ejemplo, para una quemadura u otra herida en la piel, incluyendo úlceras por decúbito, o para cirugías mínimamente invasivas. La combinación de anestésicos locales con los materiales de autoensamblaje, ya sea en combinación gracias a estar presentes en la misma formulación o gracias a la coadministración, puede ayudar a contener el anestésico dentro del cuerpo y reducir la cantidad que entra en la circulación.

60 Pueden incluirse vasoconstrictores tales como fenilefrina para prolongar el efecto de la anestesia local (por ejemplo, fenilefrina al 0,1-0,5 %). Agentes analgésicos distintos de un agente anestésico local, tales como esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como indometacina, inhibidores de factor activador de plaquetas (PAF) tales como lexipafant, CV 3988, y/o inhibidores de receptor de PAF tales como SRI 63-441. Puede incluirse un agente antiinfeccioso o antimicrobiano (por ejemplo, un agente antibiótico, antibacteriano, antiviral o antifúngico) para administración o bien sistémica o bien local. Los ejemplos incluyen (antibióticos de  $\beta$ -lactama tales como penicilinas y cefalosporinas y otros inhibidores de síntesis de la pared celular tales como vancomicina, cloranfenicol,

tetraciclinas, macrólidos, clindamicina, estreptograminas, aminoglicósidos, espectinomicina, sulfonamidas, trimetoprima, quinolonas, anfotericina B, flucitosina, azoles tales como ketoconazol, itraconazol, fluconazol, clotrimazol y miconazol, griseofulvina, terbinafina y nistatina. El antimicrobiano puede administrarse por vía tópica (por ejemplo, para tratar infecciones o quemaduras de la piel, o para ayudar a prevenir la infección en un sitio de inserción de catéter (por ejemplo, un catéter intravenoso)), por ejemplo, kanamicina, neomicina, bacitracina, polimixina, sulfonamidas tópicas tales como acetato de mafenida o sulfadiazina de plata, o sulfato de gentamicina. El antimicrobiano también puede ser un agente de espectro amplio. Por ejemplo, puede usarse una cefalosporina de segunda, tercera o cuarta generación. Estos agentes pueden ser activos contra una amplia gama de bacterias incluyendo tanto especies gram-positivas como gram-negativas. Tales agentes antibacterianos pueden ser particularmente apropiados cuando las presentes conformaciones se usan para inhibir el movimiento de contenido intestinal tal como durante la resección intestinal u otra cirugía que altera de manera intencionada o accidental la integridad de la pared intestinal. Un experto habitual en la técnica será capaz de seleccionar agentes antimicrobianos apropiados teniendo en cuenta factores tales como el historial del paciente (por ejemplo, cualquier historia de reacción alérgica frente a tales agentes), la ubicación en la que van a aplicarse los péptidos, el tipo de agente infeccioso que es probable que esté presente, y así sucesivamente. Cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, ya contengan sólo precursores de autoensamblaje o precursores y una o más moléculas bioactivas (y ya estén en forma líquida, semisólida o sólida), puede incluir un agente colorante. Los agentes colorantes adecuados incluyen colorantes alimenticios comercialmente disponibles, tintes naturales y sintéticos, y moléculas fluorescentes.

Preferiblemente, el agente colorante no es tóxico o se incluye a concentraciones tan bajas que se minimiza cualquier efecto tóxico. El uso de un agente colorante permite una visualización mejorada de una zona que está cubierta por una estructura o conformación y puede facilitar la retirada, si se desea tal retirada. El agente colorante puede ser uno que cambia de color cuando entra en contacto con una zona contaminada (por ejemplo, un cambio de color puede desencadenarse por la propia contaminación (por ejemplo, por la sangre o bacterias presentes en un sitio de herida)). Por ejemplo, un producto metabólico de una bacteria puede desencadenar un cambio de color. También pueden detectarse condiciones tales como pH o estado de oxidación-reducción inducidas por contaminantes. Los indicadores a modo de ejemplo incluyen arsenazo III, clorofosfonazo III, antipirilazo III, murexida, Eriochrome Black T y Eriochrome Blue SE para  $Mg^{2+}$ , oxiacetazo I, carboxiazio III, tropolona, azul de metiltimol y Mordant Black 32. También son útiles AlamarBlue, un indicador de oxidación-reducción, y rojo de fenol en las composiciones y métodos.

Muchos otros agentes activos pueden incluirse en las composiciones. Por ejemplo, pueden incluirse varios factores de crecimiento para acelerar uno o más aspectos de la curación (por ejemplo, angiogénesis, migración celular, extensión de prolongaciones y proliferación celular). Estos tipos de composiciones pueden "incluirse" al igual que otras, gracias a inclusión en las composiciones o gracias a coadministración en los presentes métodos. Los ejemplos incluyen factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un factor de crecimiento transformante (TGF) tal como factor de crecimiento transformante  $\beta$ , un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un factor de crecimiento epidérmico (EGF), un factor de crecimiento nervioso (NGF), un factor de crecimiento similar a insulina (por ejemplo, factor de crecimiento similar a insulina I), un factor de crecimiento de la glía (GGF), un factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), etc. Se apreciará que en muchos casos estos términos se refieren a una variedad de diferentes especies moleculares. Por ejemplo, en la técnica se conocen varias especies de factor de crecimiento transformante R. Un experto habitual en la técnica se guiará en la selección de un factor de crecimiento apropiado al considerar, por ejemplo, el sitio en el que va a administrarse la composición. Por ejemplo, puede incluirse un EGF en composiciones aplicadas a la piel; puede incluirse un NGF y/o GGF en composiciones aplicadas a nervios o al sistema nervioso; y así sucesivamente.

El factor de crecimiento u otro agente puede ser una sustancia quimiotáctica, que tiene la capacidad, *in vivo* o en cultivo celular, de atraer células a un sitio en el que está presente la sustancia. Las células atraídas pueden tener el potencial de contribuir a la formación de nuevo tejido o de reparar tejido dañado existente (por ejemplo, contribuyendo estructural y/o funcionalmente al tejido (por ejemplo, proporcionando factores de crecimiento o contribuyendo a una respuesta inmunitaria deseable)). Determinadas sustancias quimiotácticas también pueden funcionar como agentes de proliferación (por ejemplo, factores neurotróficos tales como NGF o BDNF).

Las composiciones también pueden usarse en combinación con, o en lugar de, compuestos tales como cianoacrilatos, celulosa oxidada, sellantes de fibrina, gel de colágeno, trombina en polvo, polisacárido microporoso en polvo, factores de coagulación (por ejemplo, factor V, factor VIII, fibrinógeno o protrombina) y zeolita en polvo.

En una realización, pueden añadirse vitaminas al material tales como vitamina K tras cirugía hepática. Además, pueden añadirse otras vitaminas para facilitar la reconstrucción de tejido o piel cuando se aplican por vía tópica en combinación con el material. Esto puede realizarse tras una lesión o en el transcurso normal de la hidratación tópica.

Los uno o más agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o profilácticos pueden administrarse simultáneamente con los materiales de autoensamblaje en la misma formulación, administrarse simultáneamente en formulaciones separadas o de manera secuencial.

Se entenderá que las moléculas terapéuticas se administran generalmente en una cantidad eficaz con el fin de lograr un resultado clínicamente significativo, y en la técnica se conocen dosificaciones y concentraciones eficaces. Estas dosificaciones y concentraciones pueden guiar la selección de dosificaciones y concentraciones en el presente contexto. Pueden proporcionarse moléculas bioactivas a una variedad de concentraciones adecuadas y en cantidades adecuadas (por ejemplo, en el rango de microgramos o miligramos, o mayor). Como orientación, pueden consultarse textos tales como Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10<sup>a</sup> ed., y Katzung, Basic and Clinical Pharmacology.

#### Células

Cuando se suministran células a un paciente (por ejemplo, para fomentar la curación tisular), pueden usarse células autólogas. En una realización, las células pueden ser células hematopoyéticas del paciente, dispersadas en el material e implantadas. En otra realización, las células pueden ser glóbulos rojos de cordón umbilical.

Las conformaciones moldeadas tal como se describió anteriormente, composiciones líquidas, geles, sólidos (por ejemplo polvos) u otras realizaciones semisólidas pueden incluir una o más sustancias adicionales tales como moléculas bioactivas o células. En algunos casos, la célula puede secretar la molécula bioactiva o bien de manera natural o bien tras modificación por ingeniería genética (por ejemplo, para expresar y/o secretar una proteína recombinante). Las estructuras descritas en el presente documento son capaces de soportar la fijación, viabilidad y crecimiento celulares; estos se han observado cuando se cultivan células sobre la superficie del material o cuando crecen células dentro del material (por ejemplo, cuando se encapsulan). Además, las estructuras son capaces de servir como sustratos para el crecimiento de neuritas y la formación de sinapsis cuando se hacen crecer neuronas sobre o dentro de las mismas. Por tanto, pueden encapsularse moléculas bioactivas y células dentro de las estructuras peptídicas y mantener una función y viabilidad sustanciales cuando se encapsulan de ese modo (véanse, por ejemplo, los documentos U.S.S.N. 09/778.200 y 10/196.942).

#### D. Excipientes, vehículos y productos

Las formulaciones incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable o se proporcionan como parte de un producto sanitario o recubrimiento.

En una realización, la formulación se proporciona como polvo seco o liofilizado que puede administrarse directamente como polvo que hidrata en el sitio de aplicación, o suspenderse o disolverse en un líquido, lo más preferiblemente acuoso, y aplicarse como pulverización, pintura o inyección o un hidrogel tal como quitina, colágeno, alginato o polímero sintético. En otra realización, la formulación se administra como oblea comprimida, disco o comprimido. En otra realización más, la formulación se proporciona como recubrimiento sobre un dispositivo, por ejemplo una endoprótesis o un catéter, que puede disolverse en una disolución acuosa y secarse sobre el dispositivo, o mezclarse con un vehículo polimérico y aplicarse al dispositivo. En otra realización adicional más, la formulación se proporciona en un apósito, espuma o matriz, en el que los péptidos pueden dispersarse o absorberse. La formulación también puede estar en forma de suturas, cinta o adhesivo.

Convencionalmente, se suministran anestésicos locales mediante administración tópica (por ejemplo, formulados como pomada, crema o disolución) o se inyectan en una zona en la que residen las fibras nerviosas que se desean bloquear. La formulación puede administrarse a una quemadura o úlcera, especialmente cuando se formula con anestésicos, antiinflamatorios, factores de crecimiento y antiinfecciosos, en forma de una espuma, matriz o apósito, para detener la hemorragia o pérdida de líquido intersticial.

Una o más de las composiciones descritas en el presente documento pueden juntarse en kits, junto con instrucciones de uso. Por ejemplo, los kits pueden incluir una composición biocompatible que incluye péptidos de autoensamblaje (o una disolución concentrada o formulación en polvo de los mismos, junto con un diluyente) y un vasoconstrictor, un agente colorante o un agente analgésico o anestésico e instrucciones para su combinación (si no están ya combinados) y uso (por ejemplo, dilución y administración). Los kits pueden incluir además uno o más de los agentes adicionales descritos en el presente documento. Estos agentes pueden estar presentes dentro de una composición basada en péptidos o envasarse por separado, y pueden incluir uno o más tipos de células biológicas, un antibiótico u otro producto terapéutico, colágeno, un agente antiinflamatorio, un factor de crecimiento o un nutriente. El kit también puede incluir uno o más de una jeringa (por ejemplo, una jeringa de cilindro o una pera de goma), una aguja, una pipeta, gasa, esponjas, algodón o similar, hisopos, un apósito, un tapón para hemorragia nasal, un desinfectante, hilo quirúrgico, tijeras, un bisturí, un líquido estéril, una lata de pulverizador, incluyendo aquellas en las que una disolución líquida se pulveriza a través de una bomba manual sencilla, un recipiente estéril o guantes desechables.

La formulación puede administrarse según sea apropiado para el tratamiento de uno o más trastornos. Por ejemplo, la formulación puede aplicarse para reparar una lesión o tratar con cirugía del pulmón o duramadre, o tras una punción epidural o lumbar, para detener fugas de líquido cefalorraquídeo. La formulación puede dispersarse en una sutura o adhesivo para su administración en el momento de o después de aplicar la sutura o pegado de una herida, limitando así la hemorragia, pérdida de líquidos tisulares u otros líquidos tales como los producidos por tejidos

parenquimatosos tales como el hígado, páncreas y tracto gastrointestinal. La formulación puede aplicarse a cualquier sitio de hemorragia, en un apósito, gasa, esponja u otro material, para el control inmediato de la hemorragia, o liberarse posteriormente para controlar la hemorragia si el tratamiento inicial tal como suturas o presión resulta insuficiente.

5 Material textil seco, hidrogeles o espumas deshidratadas, o apósitos que contienen la formulación pueden formar parte de kits de primeros auxilios para el tratamiento de lesiones, por ejemplo, en la guerra, en sitios de accidentes o clínicas en las que puede requerirse un tratamiento rápido y el espacio de almacenamiento es limitado.

10 En algunas realizaciones, pueden asociarse composiciones que incluyen materiales de autoensamblaje con esponjas quirúrgicas. Por ejemplo, pueden incorporarse composiciones líquidas en esponjas comercialmente disponibles antes de o durante su uso. Estudios indican que puede lograrse satisfactoriamente hemostasia sin esponjas tradicionales, pero hay muchos casos en los que incluir composiciones que contienen un material de autoensamblaje puede resultar beneficioso (por ejemplo, cuando un paciente está experimentando una profunda hemorragia o cuando el objetivo del tratamiento es la estabilización temporal). Las composiciones empleadas pueden incluir cualquiera de los agentes no fibrosos descritos en el presente documento. Las esponjas pueden ser cualquiera conocida en la técnica, incluyendo esponjas tejidas y no tejidas y las diseñadas específicamente para cirugías dentales u oftálmicas. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 4.098.728; 4.211.227; 4.636.208; 5.180.375; y 6.711.879.

20 En realizaciones que presentan apósitos o vendajes, el apósito o vendaje puede incluir una primera capa de forma y tamaño suficientes como para cubrir una herida o una parte sustancial de la misma (por ejemplo, la parte más lesionada del tejido o la zona con hemorragia más profusa). La primera capa puede tener una superficie superior, una superficie inferior y un perímetro que, opcionalmente, está total o parcialmente cubierto con un adhesivo. Una segunda capa del apósito o vendaje puede fijarse de manera desprendible a la superficie inferior de la primera capa, excluyendo opcionalmente el perímetro o cualquier parte del perímetro que porta adhesivo, y puede incluir una composición líquida o no líquida (por ejemplo, un gel, pasta, espuma, crema, pomada o composición en polvo) que incluye péptidos de autoensamblaje. La composición entrará en contacto con la herida tras la aplicación del apósito o vendaje y puede transferirse del apósito o vendaje al sitio de herida tras la retirada de la primera capa o las capas primera y segunda. En configuraciones más sencillas, la composición que comprende materiales de autoensamblaje puede asociarse con la parte inferior de la primera capa (por ejemplo, en el interior del perímetro de adhesivo), y la segunda capa puede omitirse. En cualquier caso, cualquiera de las capas primera y/o segunda puede incluir una ventana transparente, a través de la cual puede verse parte o la totalidad de la herida subyacente. La composición que incluye los materiales de autoensamblaje puede añadirse al apósito antes de envasarse o justo después de su uso. En otra realización, la formulación puede incluir una barrera física adicional, tal como una capa de película de silicio, para prevenir la pérdida de líquido mediante secado, tras haberse detenido el flujo activo de líquidos mediante aplicación de la formulación.

40 Las formulaciones también pueden administrarse como formulaciones de liberación inmediata o controlada. Una forma farmacéutica de liberación retardada es una que libera un fármaco (o fármacos) en un momento distinto de inmediatamente tras la administración. Una forma farmacéutica de liberación prolongada es una que permite reducir a la mitad la frecuencia de administración en comparación con el fármaco presentado como forma farmacéutica convencional (por ejemplo, como una disolución o forma farmacéutica sólida convencional de liberación de fármaco inmediata). Una forma farmacéutica de liberación modificada es una cuyas características de liberación de fármaco de tiempo, transcurso y/o ubicación se eligen para lograr objetivos terapéuticos o de comodidad no ofrecidos por formas farmacéuticas convencionales tales como disoluciones, pomadas o formas farmacéuticas que se disuelven inmediatamente. Las formas farmacéuticas de liberación retardada y de liberación prolongada y sus combinaciones son tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada.

50 Los materiales formadores de matriz son materiales que forman geles viscosos fuertes al hidratarse y proporcionan control de la difusión y liberación de fármaco. En sistemas de matriz hidrófila, se incorporan materiales formadores de matriz de manera uniforme en todo el comprimido. Tras el contacto con agua, la capa de comprimido exterior se hidrata parcialmente, formando una capa de gel. La velocidad de difusión del/de los fármaco(s) fuera de la capa de gel y la velocidad de erosión de la capa de gel determinan las velocidades globales de disolución del comprimido y suministro de fármaco. Los ejemplos de materiales formadores de matriz incluyen éteres de celulosa que son solubles en agua tales como metilcelulosa, etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

60 Se preparan formulaciones usando una "barrera" farmacéuticamente aceptable compuesta por materiales que se consideran seguros y eficaces y pueden administrarse a un individuo sin provocar efectos secundarios biológicos indeseables o interacciones no deseadas. El "vehículo" son todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica distintos del principio o los principios activos. El término "vehículo" incluye, pero no se limita a, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, cargas, composiciones formadoras de matriz y composiciones de recubrimiento.

65 "Vehículo" también incluye todos los componentes de la composición de recubrimiento que pueden incluir plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes y deslizantes. Las formulaciones farmacéuticas de

liberación retardada pueden prepararse tal como se describe en referencias tales como “Pharmaceutical dosage form tablets”, eds. Liberman *et al.* (Nueva York, Marcel Dekker, Inc., 1989), “Remington--The science and practice of pharmacy”, 20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2000, y “Pharmaceutical dosage form and drug delivery systems”, 6ª edición, Ansel *et al.*, (Media, Pa.: Williams and Wilkins, 1995) que proporcionan información sobre vehículos, materiales, equipos y procedimientos para preparar comprimidos y cápsulas y formas farmacéuticas de liberación retardada de comprimidos, cápsulas y gránulos.

Los ejemplos de materiales de recubrimiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros de celulosa tales como acetato-ftalato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; poli(acetato-ftalato de vinilo), polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y resinas metacrílicas que están comercialmente disponibles con el nombre comercial Eudragit™ (Roth Pharma, Westerstadt, Alemania), zeína, laca y polisacáridos. Adicionalmente, el material de recubrimiento puede contener vehículos convencionales tales como plastificantes, pigmentos, colorantes, deslizantes, agentes de estabilización, formadores de poros y tensioactivos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales presentes en los comprimidos, perlas, gránulos o partículas que contienen fármaco incluyen, pero no se limitan a, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, colorantes, estabilizantes y tensioactivos.

Normalmente se necesitan diluyentes, también denominados “cargas”, para aumentar el volumen de una forma farmacéutica sólida de modo que se proporcione un tamaño práctico para la compresión de comprimidos o formación de perlas y gránulos. Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato de dicalcio dihidratado, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, cloruro de sodio, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, óxido de titanio, silicato de magnesio y aluminio y azúcar en polvo.

Se usan aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una formulación farmacéutica sólida, y por tanto garantizar que un comprimido o perla o gránulo permanece intacto tras la formación de las formas farmacéuticas. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, alginato de sodio, celulosa, incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y Veegum, y polímeros sintéticos tales como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico)/poli(ácido metacrílico) y polivinilpirrolidona. Algunos de los materiales que son adecuados como aglutinantes también pueden usarse como materiales formadores de matriz tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y celulosa microcristalina. Se usan lubricantes para facilitar la fabricación de comprimidos. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerol, polietilenglicol, talco y aceite mineral.

Se usan disgregantes para facilitar la disgregación o “descomposición” de la forma farmacéutica tras la administración, y generalmente incluyen, pero no se limitan a, almidón, glicolato sódico de almidón, carboximetilalmidón sódico, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, arcillas, celulosa, alginina, gomas o polímeros reticulados, tales como PVP reticulada (Polyplasdone™ XL de GAF Chemical Corp).

Se usan estabilizantes para inhibir o retardar reacciones de descomposición de fármacos que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas.

Los tensioactivos pueden ser agentes activos en superficie aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Algunos tensioactivos aniónicos incluyen, pero no se limitan a, aquellos que contienen iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sales de sodio, potasio, amonio de alquilsulfonatos y alquilarilsulfonatos de cadena larga tales como dodecylbencenosulfonato de sodio; dialquilsulfosuccinatos de sodio, tales como dodecylbencenosulfonato sodio; dialquilsulfosuccinatos de sodio, tales como bis-(2-etiltioxil)-sulfosuccinato de sodio; y alquilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio. Los tensioactivos catiónicos incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetrimonio, cloruro de estearildimetilbencilamonio, polioxietileno y amina de coco. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, poli(4-oleato de glicerilo), acilato de sorbitano, acilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG400, monolaurato de polioxietileno, polisorbatos, octilfenil éter de polioxietileno, cetil éter de PEG-1000, tridecil éter de polioxietileno, butil éter de polipropilenglicol, Poloxamer™ 401, monoisopropanolamida de estearoilo y amida de sebo hidrogenada de polioxietileno. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen N-dodecil-β-alanina de sodio, N-lauril-β-iminodipropionato de sodio, miristoanfoacetato, lauril-betaína y lauril-sulfobetaína.

Si se desea, los comprimidos, perlas, gránulos o partículas también pueden contener una cantidad minoritaria de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, tintes, agentes tamponantes del pH y conservantes.

Las formulaciones de liberación prolongada se preparan generalmente como sistemas de difusión u osmóticos, por

ejemplo, tal como se describe en "Remington--The science and practice of pharmacy" (20<sup>ª</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000). Un sistema de difusión consiste normalmente en dos tipos de dispositivos, un depósito y una matriz, y se conoce bien y se encuentra descrito en la técnica. Los dispositivos de matriz se preparan generalmente comprimiendo el fármaco con un vehículo polimérico de disolución lenta para dar una forma de comprimido. Los tres tipos principales de materiales usados en la preparación de dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrófilos y compuestos grasos. Las matrices de plástico incluyen acrilato de metilo-metacrilato de metilo, poli(cloruro de vinilo) y polietileno.

Los polímeros hidrófilos incluyen polímeros celulósicos tales como metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y Carbopol™ 934, poli(óxidos de etileno) y mezclas de los mismos. Los compuestos grasos incluyen, pero no se limitan a, diversas ceras tales como cera de carnauba y triestearato de glicerilo y sustancias de tipo cera incluyendo aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, el material de plástico es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico y alquilamina, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico)(anhídrido), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En determinadas realizaciones, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. En la técnica se conocen bien copolímeros de metacrilato de amonio, y se describen en NF XVII como copolímeros completamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario.

Alternativamente, pueden prepararse formulaciones de liberación prolongada usando sistemas osmóticos o aplicando un recubrimiento semipermeable a la forma farmacéutica. En este último caso, el perfil de liberación de fármaco deseado puede lograrse combinando materiales de recubrimiento de baja permeabilidad y de alta permeabilidad en una proporción adecuada.

Puede añadirse una parte de liberación inmediata al sistema de liberación prolongada o bien mediante aplicación de una capa de liberación inmediata encima del núcleo de liberación prolongada usando un procedimiento de recubrimiento o compresión o bien en un sistema de múltiples unidades tal como una cápsula que contiene perlas de liberación prolongada e inmediata. Los comprimidos de liberación prolongada que contienen polímeros hidrófilos se preparan mediante técnicas comúnmente conocidas en la técnica tales como compresión directa, granulación en húmedo o granulación en seco. Sus formulaciones incorporan habitualmente polímeros, diluyentes, aglutinantes y lubricantes así como el componente farmacéutico activo. Los diluyentes habituales incluyen sustancias en polvo inertes tales como almidones, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas en grano y polvos comestibles similares. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Derivados de celulosa en polvo también resultan útiles.

Los aglutinantes de comprimidos típicos incluyen sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa y glucosa. También pueden usarse gomas naturales y sintéticas, incluyendo goma arábica, alginatos, metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Polietilenglicol, polímeros hidrófilos, etilcelulosa y ceras también pueden servir como aglutinantes. Se necesita un lubricante en una formulación de comprimido para prevenir que el comprimido y los punzones se adhieran al molde. El lubricante se elige de sólidos resbaladizos tales como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los comprimidos de liberación prolongada que contienen materiales de cera se preparan generalmente usando métodos conocidos en la técnica tales como un método de combinación directa, un método de gelificación y un método de dispersión acuosa. En el método de gelificación, se mezcla el fármaco con un material de cera y o bien se gelifica por pulverización o bien se gelifica y tamiza y procesa.

Los pesos de recubrimiento preferidos para materiales de recubrimiento particulares pueden determinarlos fácilmente los expertos en la técnica evaluando perfiles de liberación individuales para comprimidos, perlas y gránulos preparados con diferentes cantidades de diversos materiales de recubrimiento. Es la combinación de materiales, método y forma de aplicación lo que produce las características de liberación deseadas, que sólo pueden determinarse a partir de los estudios clínicos. La composición de recubrimiento puede incluir aditivos convencionales, tales como plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes de estabilización, deslizantes, etc. Un plastificante está presente normalmente para reducir la fragilidad del recubrimiento, y generalmente representará aproximadamente del 10 % en peso al 50 % en peso con respecto al peso seco del polímero. Los ejemplos de plastificantes típicos incluyen polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, acetilcitrato de trietilo, aceite de ricino y monoglicéridos acetilados. Preferiblemente se usa un agente estabilizante para estabilizar partículas en la dispersión. Agentes estabilizantes típicos son emulsionantes no iónicos tales como ésteres de sorbitano, polisorbatos y polivinilpirrolidona. Se recomiendan deslizantes para reducir efectos de pegajosidad durante la formación de película y secado, y generalmente representarán aproximadamente del 25 % en peso al 100 % en peso del peso de polímero en la disolución de recubrimiento. Un deslizante eficaz es talco. También pueden usarse

otros deslizantes tales como estearato de magnesio y monoestearatos de glicerol. También pueden usarse pigmentos tales como dióxido de titanio. También pueden añadirse pequeñas cantidades de un agente antiespumante, tal como una silicona (por ejemplo, simeticona), a la composición de recubrimiento.

5 Pueden usarse matrices tanto no biodegradables como biodegradables para el suministro de los péptidos de autoensamblaje, aunque se prefieren matrices biodegradables. Estas pueden ser polímeros naturales o sintéticos, aunque se prefieren polímeros sintéticos debido a la mejor caracterización de perfiles de degradación y liberación. El polímero se selecciona basándose en el periodo a lo largo del cual se desea la liberación. En algunos casos una liberación lineal puede ser la más útil, aunque en otros una liberación pulsada o "liberación a granel" puede proporcionar resultados más eficaces. El polímero puede estar en forma de un hidrogel (normalmente absorbiendo hasta aproximadamente el 90 % en peso de agua), y opcionalmente puede reticularse con iones multivalentes o polímeros.

15 Los polímeros sintéticos representativos que pueden usarse para el suministro incluyen poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, poli(óxidos de alquilenos), poli(tereftalatos de alquilenos), poli(alcoholes vinílicos), poli(vinil éteres), poli(ésteres vinílicos), poli(haluros de vinilo), polivinilpirrolidona, poliglicóidos, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de los mismos, alquilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato-burirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, carboxietilcelulosa, triacetato de celulosa, sal de sodio de sulfato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), polietileno, polipropileno, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(alcoholes vinílicos), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), poliestireno y polivinilpirrolidona.

20 Los ejemplos de polímeros no biodegradables incluyen etilen-acetato de vinilo, poli(ácido (met)acrílico), poliamidas, copolímeros y mezclas de los mismos. Los ejemplos de polímeros biodegradables incluyen polímeros sintéticos tales como polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhidridos, poli(orto)ésteres, poliuretanos, poli(ácido bórico), poli(ácido valérico) y poli (lactida-co-caprolactona), y polímeros naturales tales como alginato y otros polisacáridos incluyendo dextrano y celulosa, colágeno, derivados químicos de los mismos (sustituciones, adiciones de grupos químicos, por ejemplo, alquilo, alquilenos, hidroxilaciones, oxidaciones, y otras modificaciones realizadas de manera rutinaria por los expertos en la técnica), albúmina y otras proteínas hidrófilas, zeína y otras prolaminas y proteínas hidrófobas, copolímeros y mezclas de los mismos. En general, estos materiales se degradan o bien mediante hidrólisis enzimática o bien mediante exposición a agua *in vivo*, mediante erosión en superficie o en volumen.

30 Los polímeros bioadhesivos de interés particular incluyen hidrogeles bioerosionables descritos por H. S. Sawhney, C. P. Pathak y J. A. Hubell en *Macromolecules*, 1993, 26, 581-587, poli(ácidos hialurónicos), caseína, gelatina, glutina, polianhidridos, poli(ácido acrílico), alginato, quitosano, poli(metacrilatos de metilo), poli(metacrilatos de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo) y poli(acrilato de octadecilo).

40 La matriz puede estar en forma de micropartículas tales como microesferas, en las que los péptidos están dispersados dentro de una matriz polimérica sólida, o microcápsulas, en las que el núcleo es de un material diferente del de la cubierta polimérica, y el péptido está dispersado o suspendido en el núcleo, que puede ser de naturaleza líquida o sólida. A menos que se defina específicamente en el presente documento, micropartículas, microesferas y microcápsulas se usan de manera intercambiable. Alternativamente, el polímero puede colarse como un bloque delgado o película, oscilando entre nanómetros y cuatro centímetros, un polvo producido mediante trituración u otras técnicas convencionales, o incluso un gel tal como un hidrogel. El polímero también puede estar en forma de un recubrimiento o parte de una endoprótesis o catéter, injerto vascular u otro dispositivo protésico.

50 Las matrices pueden formarse mediante evaporación de disolvente, secado por pulverización, extracción de disolvente y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.

55 Pueden prepararse microesferas bioerosionables usando cualquiera de los métodos desarrollados para producir microesferas para el suministro de fármacos, por ejemplo, tal como se describe en Matiwitz y Langer, *J. Controlled Release* 5, 13-22 (1987); Matiwitz, *et al.*, *Reactive Polymer* 6, 275-283 (1987); y Matiwitz, *et al.*, *J. Appl. Polymer Sci.* 35, 755-774 (1988). La selección del método depende de la selección de polímero, el tamaño, la morfología externa y la cristalinidad que se desea, tal como se describe, por ejemplo, en Matiwitz, *et al.*, *Scanning Microscopy* 4, 329-340 (1990); Matiwitz, *et al.*, *J. Appl. Polymer Sci.* 45, 125-134 (1992); y Benita, *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 73, 1721-1724 (1984). En la evaporación de disolvente, descrita, por ejemplo, en Matiwitz, *et al.*, (1990), Benita, y la patente estadounidense n.º 4.272.398 de Jaffe, se disuelve el polímero en un disolvente orgánico volátil. Se añade el péptido, o bien en forma soluble o bien dispersado como partículas finas, a la disolución de polímero, y se suspende la mezcla en una fase acuosa que contiene un agente activo en superficie tal como poli(alcohol vinílico). Se agita la emulsión resultante hasta que se evapora la mayor parte del disolvente orgánico, dejando microesferas sólidas. En

general, el polímero puede disolverse en cloruro de metileno. Pueden obtenerse microesferas con diferentes tamaños (1-1000 micrómetros) y morfologías mediante este método lo cual es útil para polímeros relativamente estables tales como poliésteres y poliestireno. Sin embargo, polímeros lábiles tales como polianhídridos pueden degradarse debido a la exposición a agua. Para esos polímeros, puede preferirse la encapsulación de masa fundida en caliente y la eliminación de disolvente.

En la encapsulación de masa fundida en caliente, en primer lugar se funde el polímero y después se mezcla con las partículas sólidas de péptidos. Se suspende la mezcla en un disolvente no miscible tal como aceite de silicio y, con agitación continua, se calienta hasta 5 °C por encima del punto de fusión del polímero. Una vez estabilizada la emulsión, se enfría hasta que las partículas de polímero se solidifican. Se lavan las microesferas resultantes mediante decantación con éter de petróleo para dar un polvo de flujo libre. Con este método pueden obtenerse microesferas con diámetros de entre uno y 1000 micrómetros. La superficie externa de esferas preparadas con esta técnica es habitualmente lisa y densa. Este procedimiento es útil con polímeros lábiles en agua, pero está limitado al uso con polímeros con pesos moleculares de entre 1000 y 50 000. La eliminación de disolvente se diseñó principalmente para su uso con polianhídridos. En este método, el fármaco se dispersa o se disuelve en una disolución de un polímero seleccionado en un disolvente orgánico volátil tal como cloruro de metileno. Después se suspende la mezcla en aceite, tal como aceite de silicio, mediante agitación, para formar una emulsión. En el plazo de 24 horas, el disolvente difunde al interior de la fase de aceite y las gotitas de emulsión se endurecen para dar microesferas de polímero sólidas. A diferencia de la evaporación de disolvente, este método puede usarse para producir microesferas a partir de polímeros con altos puntos de fusión y un amplio intervalo de pesos moleculares.

Con este procedimiento pueden obtenerse microesferas que tienen un diámetro de entre uno y 300 micrómetros. La morfología externa de las esferas depende en gran medida del tipo de polímero usado. En el secado por atomización, el polímero se disuelve en cloruro de metileno (0,04 g/ml). Una cantidad conocida de fármaco activo se suspende (si es insoluble) o se disuelve conjuntamente (si es soluble) en la disolución de polímero. Después se seca por atomización la disolución o la dispersión. Pueden prepararse microesferas de doble pared según la patente estadounidense n.º 4.861.627 de Matiwitz.

Pueden prepararse microesferas de hidrogel compuestas por polímeros de tipo gel tales como alginato o polifosfazinas u otros polímeros dicarboxílicos disolviendo el polímero en una disolución acuosa, suspendiendo el material que va a incorporarse en la mezcla, y extruyendo la mezcla de polímero a través de un dispositivo de formación de microgotitas, equipado con un chorro de gas nitrógeno. Las microesferas resultantes caen en un baño de endurecimiento iónico, con agitación lenta, tal como se describe, por ejemplo, en Salib, *et al.*, Pharmazeutische Industrie 40-11A, 1230 (1978). Pueden prepararse microesferas de quitosano mediante disolución del polímero en disolución ácida y reticulación con tripolifosfato. Por ejemplo, se preparan microesferas de carboximetilcelulosa (CMC) disolviendo el polímero en una disolución de ácido y precipitando las microesferas con iones de plomo. Puede prepararse alginato/polietilenimida (PEI) para reducir la cantidad de grupos carboxilo en las microcápsulas de alginato.

Otros sistemas de suministro incluyendo películas, recubrimientos, aglomerados, bloques y dispositivos pueden fabricarse usando colada en estado fundido o con disolvente, y extrusión, así como métodos convencionales para producir materiales compuestos. El polímero puede producirse mezclando en primer lugar monómeros y péptidos tal como se describe por Sawhney, *et al.*, y polimerizando los monómeros con luz UV. La polimerización puede llevarse a cabo *in vitro* así como *in vivo*.

#### E. Dispositivos para administración

Las formulaciones líquidas pueden proporcionarse en una jeringa o pipeta que tiene un cilindro que contiene una composición que incluye péptidos de autoensamblaje y unos medios para expulsar la composición desde una punta abierta de la jeringa o pipeta (por ejemplo, un émbolo o pera). La jeringa puede consistir en uno o más compartimentos, de modo que el mezclado de los materiales de autoensamblaje con uno o más de otros agentes se produce en el momento de la aplicación. Los compartimentos también pueden contener un excipiente tal como un material que forma un hidrogel o adhesivo en un compartimento y los materiales de autoensamblaje en el otro compartimento. En otra realización, un compartimento puede contener polvo liofilizado o partículas de péptidos de autoensamblaje, y otro compartimento puede contener una disolución para disolver o hidratar los péptidos, u otros polvos para mezclarse con los materiales de autoensamblaje para su aplicación en seco. La composición dentro del cilindro puede incluir además cualquiera de los agentes descritos en el presente documento (por ejemplo, uno o más de un vasoconstrictor, un agente colorante, un agente anestésico o analgésico, un antibiótico u otro producto terapéutico, colágeno, un agente antiinflamatorio, un factor de crecimiento o un nutriente).

El material de autoensamblaje puede aplicarse como recubrimiento mediante pulverización o inmersión del dispositivo en el material, el material puede impregnarse en un apósito, gasa u otro material absorbente, el material puede mezclarse con un material polimérico.

#### II. Métodos de administración

Los materiales de la invención pueden administrarse en cualquier entorno adecuado. En algunas realizaciones, el material puede usarse en un entorno de tratamiento médico. "Entorno de tratamiento médico", tal como se usa en el presente documento, lo entenderán los expertos habituales en la técnica y significa un entorno clínico tal como un hospital, clínica, consulta médica, quirófano o un entorno clínico móvil tal como un centro de tratamiento de traumatismos en zona de combate, o similares. El entorno de tratamiento médico también incluye el tratamiento fuera del entorno técnicamente clínico, tal como tratamiento domiciliario, que implica suministros médicos tales como apósitos, gasa y otro material y técnicas relacionadas para el tratamiento de heridas y/o la prevención de efectos adversos asociados con heridas o contaminación. El entorno de tratamiento médico debe distinguirse de otro entorno tal como el uso de productos de limpieza domésticos y productos relacionados, pañales, y similares. Evidentemente, debe entenderse que determinados aspectos de la invención implican el uso o tratamiento en un entorno de tratamiento médico, pero en otros aspectos la invención puede usarse fuera de este entorno esencialmente en cualquier otro entorno adecuado.

Cualquiera de los agentes descritos en el presente documento, incluyendo células, compuestos terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico tales como antibióticos y factores de crecimiento pueden introducirse en una disolución del material de autoensamblaje antes del autoensamblaje *in vitro* o *in vivo*, y estructuras previamente moldeadas que incluyen uno o más de estos agentes, opcionalmente envasados en material estéril y/o proporcionados con instrucciones de uso. El material puede usarse de manera profiláctica o como tratamiento en ausencia de agentes adicionales. Los agentes bioactivos pueden distribuirse de manera aproximadamente uniforme a lo largo de toda la conformación o concentrarse en una zona u otra (por ejemplo, sobre o cerca de la superficie, dentro de una zona central, graduarse a través de la conformación o una región de la misma, o estratificarse en la misma (por ejemplo, concentrarse en capas o distribuirse de manera uniforme o irregular)). Para lograr una distribución aproximadamente uniforme de la sustancia dentro de la estructura, pueden mezclarse la disolución que contiene precursores y la sustancia, que también puede estar en disolución, antes del inicio del autoensamblaje.

#### A. Sitios de administración

El material puede aplicarse a una variedad de superficies diferentes para prevenir o controlar el paso de líquido o para funcionar como barrera. La cantidad de agente de autoensamblaje se determina, en parte, por la función del material en el control de flujo de líquido, así como las propiedades de cualquier otro material o estructura asociado con el material de autoensamblaje, solo o en combinación con otros materiales bioactivos. Los materiales de autoensamblaje pueden usarse para detener el movimiento de líquidos al interior o al exterior de tejidos/órganos.

Los materiales pueden usarse para recubrir endoprótesis o permitir la inserción en la ubicación con un mínimo de complicación y sin provocar un movimiento excesivo de líquido corporal o sustancias sólidas, líquidas o semisólidas tales como un lípido. Estos materiales pueden incorporarse en una endoprótesis o catéteres para facilitar la colocación al tiempo que se minimiza la alteración o en el tejido local.

Los materiales pueden incorporarse en apósitos como un polvo seco, líquido o suspensión espesa o bien antes de la colocación o bien durante el procedimiento de fabricación. En algunas realizaciones el material se depositará en múltiples capas que se ensamblarán en un apósito en su sitio que puede tener una capa exterior impermeable con un material autoensamblado que detendrá el flujo de líquido corporal desde una herida o puede incorporar agentes adicionales para facilitar la curación del sitio.

En una primera realización, el material se usa para prevenir o controlar hemorragias. El material puede aplicarse como un polvo, líquido, un gel o como parte de un sustrato tal como un apósito o membrana. Esto puede aplicarse a un vaso sanguíneo, o bien dentro de la luz, por ejemplo en el momento de la angioplastia, administrado por o como recubrimiento sobre una endoprótesis o catéter, o bien de manera exterior al vaso, normalmente en el sitio de la anastomosis. El material puede aplicarse a tejidos antes, durante o después de cirugía, para prevenir la hemorragia, lo cual es especialmente problemático con tejido tal como hígado, riñón o bazo, u otras cirugías en las que hay un alto riesgo de transfusión, o para sellar y proteger un tejido, por ejemplo, que es para trasplante o reinsertión.

El material también es particularmente muy adecuado para su uso en el ojo para prevenir hemorragias o extravasación dentro del humor vítreo. Otras cirugías en las que el material deberá ser beneficioso incluyen trasplantes de córnea, cirugía conjuntival y cirugía de glaucoma. Otras cirugías en las que el material deberá ser beneficioso incluyen trasplantes de córnea, cirugía conjuntival, cirugía de glaucoma y cirugía ocular refractiva (por ejemplo, Lasik en la que el material puede aplicarse al o alrededor del colgajo de la córnea). El material es particularmente ventajoso durante la cirugía ya que es transparente y el cirujano es capaz de ver a través del material a medida que realiza la operación.

El material puede usarse para detener el flujo de líquidos distintos de la sangre. El material puede aplicarse a quemaduras para detener la fuga de líquido intersticial. El material puede aplicarse a la duramadre o al pulmón como sellante de la duramadre o del pulmón. En una realización el material puede usarse para reparar un pulmón tras una herida punzante, restaurando así su capacidad para funcionar.

También pueden añadirse materiales de la invención a heridas por quemadura con varios fines. Las heridas por

quemadura que no están abiertas pueden tratarse para inmovilizar contaminantes con respecto a la herida, es decir, para inhibir o prevenir la infección de la herida si y cuando se abre. Las heridas por quemadura abiertas pueden tratarse de manera similar para inhibir o prevenir la contaminación y/o para inhibir el movimiento de líquido con respecto a la herida, por ejemplo, inhibir el movimiento de líquido corporal fuera de la herida, o líquido externo al interior de la herida.

El material también puede usarse en cirugía maxilofacial general, periodontología y odontología general, tanto como barrera como para controlar o prevenir hemorragias.

El uso del material en individuos con coagulación alterada (hemofilia, enfermedad de von Willebrands, deficiencia de vitamina K, proteína S o proteína C, hepatitis fulminante, coagulación intravascular diseminada ("DIC"), síndrome hemolítico-urémico ("HUS")) también es una utilidad importante ya que el mecanismo de acción es independiente de la ruta de coagulación normal. En otra realización, el material se aplica, normalmente mediante pulverización o inyección, al exterior de un tejido tal como un tumor, para prevenir rotura o metástasis en el momento de la cirugía. El material controla la hemorragia durante la resección tumoral, así como limita la metástasis. Esto también minimiza la respuesta inmunitaria que puede provocarse mediante un láser durante la resección tumoral. El material también es útil en mantener unidos tumores poco compactos de modo que no se dejen fragmentos cuando se resecan. Hay varios tipos de tumores que son notoriamente difíciles de resecar porque no se mantienen firmemente unidos (es decir, no son masas sólidas). Se espera que el material sea particularmente útil en la resección tumoral en el cerebro, y puede ser útil de una manera dependiente de la dosis para la resección de tumores subcutáneos. Esto puede hacer más fácil resecar melanomas en la piel porque parece que el material también facilita la cicatrización de la piel. El material también puede incluir un marcador reactivo con determinados tipos de antígenos sobre la superficie de células tumorales, produciendo un cambio colorimétrico para mostrar que todas las células se han eliminado o hay más que se necesita resecar. La adición de un indicador al material así como la capacidad del material para actuar como barrera biológica pueden reducir la necesidad de segundas y terceras operaciones así como complicaciones debidas a contaminación exterior del campo quirúrgico. El material también puede usarse para suministrar materiales tales como ADN al sitio de lesión durante un periodo de tiempo prolongado *in vitro* y para múltiples tratamientos *in vivo*. Otra ventaja del material es que puede inyectarse y gelificarse en su sitio, de modo que el material puede aplicarse y volver a aplicarse durante la cirugía, según sea necesario.

En todavía otra realización, el material es particularmente muy adecuado para funcionar como barrera para prevenir la contaminación, o bien hacia el tejido o bien desde el tejido, por ejemplo, durante la cirugía intestinal. El material puede aplicarse para preparar un sitio interno antes de la cirugía, especialmente sitios tales como las cavidades de los senos, y para cirugías tales como cirugía transuretral y transvaginal. El material también deberá ser particularmente útil en cirugía cardiovascular, en la que propiedades tanto de barrera como de hemostasia pueden resultar valiosas, por ejemplo, para pacientes de válvulas cardíacas que son propensos a consecuencias adversas tales como abscesos de anillos de válvulas (recubrir válvula, añadir antibiótico), endocarditis (recubrir válvula), disección de raíz aórtica (proporcionar hemostasia inmediata).

El material en combinación con un metal tal como plata tiene propiedades antiadhesivas y puede inhibir la angiogénesis. Por consiguiente, puede resultar útil en la disminución de cicatrización y adherencias. El material se aplica tras la cirugía, o a una lesión tal como una quemadura, para disminuir la cicatrización, pérdida de líquidos, y limitar la infección. Esto tiene aplicación adicional en la cirugía plástica, especialmente para la protección de zonas limpiadas y desbridadas antes del cierre o trasplante de piel, por ejemplo, en abdominoplastia, estiramiento facial, sitios donantes de colgajos, dorsal ancho para reconstrucción de mama.

En todavía otra realización, el material se administra como una suspensión espesa que puede beber un paciente para reducir la hemorragia de estómago, por ejemplo, de una úlcera, o disminuir la acidez. Alternativamente, el material puede proporcionarse como enema para tratar hemorroides o para llenar divertículos.

En aún otra realización, el material puede usarse para tratamiento de esterilidad, conservación de óvulos y reparación de trompas de Falopio con tejido cicatricial.

El material también puede ser útil como sucedáneo de la sangre y como material de conservación o estabilización de órganos. Por ejemplo, los materiales pueden aplicarse a, y encapsular, un líquido corporal o componente (por ejemplo, tejidos, órganos, piel, sangre y similares) para reducir el daño antes, durante y después de transferir el líquido corporal o componente desde el sujeto. El material puede conservar la viabilidad del líquido corporal o componente para su almacenamiento, transporte, trasplante y/o reimplante.

Dado que el ensamblaje no es irreversible, las sustancias contenidas pueden liberarse. Por ejemplo, las moléculas o células pueden liberarse de las estructuras *in vivo* (por ejemplo, las moléculas pequeñas pueden difundirse y moléculas más grandes y células pueden liberarse a medida que se degradan la estructuras).

En otra realización adicional, el material se usa como neuroprotector para minimizar el daño y la cicatrización tras una lesión neuronal. Las estructuras basadas en péptidos fomentan la reparación y regeneración de tejido neuronal (por ejemplo, cuando se aplican péptidos de autoensamblaje a una lesión en el cerebro tal como se describe en el

documento U.S.S.N. 10/968.790). El pequeño tamaño de las fibras dentro de las conformaciones y/o la estructura “tejida” abierta de los materiales permite la extensión de prolongaciones celulares y permite la difusión adecuada de nutrientes y productos residuales de una manera que proporciona ventajas únicas para la regeneración de tejido neuronal.

5 Durante el proceso de fomentar la reparación de heridas, las composiciones pueden no sólo mejorar el desenlace final (por ejemplo, reducir la formación de cicatrices que da como resultado un desenlace que se asemeja más estrechamente al tejido original), sino también reducir el tiempo requerido para la curación. Estos resultados no  
10 podrían haberse predicho basándose en los resultados logrados tras la aplicación al sistema nervioso central lesionado, dadas las diferencias sustanciales entre tejidos neuronales y no neuronales.

Finalmente, los materiales pueden usarse como “nanotallas” para prevenir la contaminación cruzada. Por ejemplo, los materiales pueden aplicarse como recubrimiento al exterior del cuerpo y después inducir su autoensamblado. El material autoensamblado puede detener el movimiento de líquidos al interior del cuerpo, reduciendo la posibilidad de  
15 contaminación cruzada.

#### B. Dosificaciones eficaces

En general, la cantidad de material requerida variará dependiendo de diversos factores tales como el tamaño o grado de una lesión (que puede expresarse, a su vez, en cuanto a la longitud de una incisión, el calibre o número de vasos sanguíneos dañados, el grado de una quemadura, el tamaño y la profundidad de una úlcera, abrasión u otra lesión). La cantidad puede variar, por ejemplo, entre unos pocos microlitros y varios mililitros o más, por ejemplo, decenas o cientos de mililitros. El dispositivo usado para suministrar el material variará según la cantidad. Por  
20 ejemplo, puede usarse convenientemente una jeringa para suministrar cantidades menores, mientras que un tubo o una botella compresible será más adecuado para cantidades más grandes. Una cantidad eficaz (ya sea con referencia a una conformación, precursores de la misma u otra molécula bioactiva presente en la formulación), significa la cantidad necesaria para provocar una respuesta biológica mejorada o deseada.

Tal como apreciarán los expertos habituales en esta técnica, la cantidad eficaz de un agente puede variar dependiendo de factores tales como el resultado biológico deseado, el agente que va a suministrarse, la naturaleza del sitio al que se suministra el agente, y la naturaleza del estado para el que se administra el agente. Por ejemplo, una cantidad eficaz de una composición para acelerar la hemostasia puede ser una cantidad suficiente para disminuir la cantidad de sangre perdida entre el momento en el que comienza la hemorragia y el momento en el que termina la hemorragia en al menos el 25 % con respecto a la cantidad de sangre perdida tras el tratamiento con solución salina fría o sin tratamiento. Una cantidad eficaz de una composición para acelerar la hemostasia también puede ser una cantidad suficiente para disminuir el tiempo requerido para lograr el cese de la hemorragia visible en al menos el 25 % con respecto al tiempo requerido siguiendo el tratamiento con solución salina fría o sin tratamiento. Una cantidad eficaz de una composición para fomentar la curación de heridas puede ser una cantidad suficiente para disminuir el tiempo requerido para lograr un porcentaje de reducción predeterminado del tamaño de una lesión en al menos el 25 % con respecto al tiempo requerido en ausencia de tal tratamiento. La cantidad de la composición proporcionada puede variar dependiendo de la gravedad del estado del sujeto y debe ser suficiente para inhibir el movimiento no deseado en un grado que beneficia al sujeto. La sustancia corporal puede ser sangre, líquido cefalorraquídeo, pus, exudado seroso, bilis, jugo pancreático o una sustancia normalmente contenida dentro del tracto gastrointestinal (por ejemplo, el estómago o intestino), o vía urinaria.  
30  
35  
40  
45

Los expertos habituales en la técnica entenderán el significado de “cantidad suficiente” de “cantidad eficaz” en el contexto del uso de materiales y técnicas de la invención. Los expertos habituales en la técnica también serán capaces, a partir de la descripción de materiales y clases de materiales descritos en el presente documento, de seleccionar fácilmente materiales para su uso. Para empezar, pueden usarse pruebas de examen sencillas para determinar materiales adecuados y cantidades suficientes de material, en una variedad de procedimientos. Por ejemplo, pruebas de examen que implican animales en anticipación al uso en humanos. Además, una prueba de examen que implica una pequeña incisión de prueba, y tratamiento de la incisión de prueba antes de la formación de una incisión más grande, o similares (esta prueba de examen es generalmente deseable para determinar la cantidad suficiente, tras haberse identificado el material adecuado mediante otros medios). Otra prueba de examen para identificar materiales adecuados implica establecer un líquido de prueba que tiene carácter iónico similar al de un líquido corporal o piel, y exponer material al líquido, o a un artículo con características similares a la piel. Mediante el uso inicial, o bien en entornos de prueba o bien el uso inicial en el entorno previsto, los expertos habituales en la técnica pueden determinar fácilmente cantidades de material suficientes para un propósito previsto particular. También se indica que algunos o todos los materiales usados en la invención no son tóxicos y pueden usarse en exceso sin efectos adversos. Por consiguiente, en muchos entornos tales como procedimientos quirúrgicos para tratar incisiones dirigidas a inhibir hemorragias, el tratamiento de superficies de piel para prevenir la infección antes de la incisión o en el contexto de una herida por quemadura, o similares, el uso de un exceso significativo de material y la retirada de ese material en exceso si se desea y cuando se determina que se ha aplicado suficiente material (mediante observación del uso eficaz del material) puede retirarse simplemente de manera sencilla y sin  
50  
55  
60  
65 daños.

## C. Cómo administrar

La composición puede proporcionarse sobre la superficie del cuerpo del sujeto y/o proporcionarse dentro de una cavidad generada por fuerza (por ejemplo, por un traumatismo imprevisto o un procedimiento quirúrgico). De esta manera, puede inhibirse el movimiento no deseado de sustancias corporales en el contexto de una amplia gama de situaciones, incluyendo lesión por traumatismo, un estado médico (por ejemplo, un estado médico crónico o prolongado asociado con hemorragia) o procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, cirugía ortopédica, cirugía dental, cirugía cardíaca, cirugía oftálmica o cirugía plástica o reconstructiva). Por ejemplo, cuando el movimiento no deseado de la sustancia corporal es el resultado de traumatismo, el sujeto puede tener una parte del cuerpo parcial o completamente cortada, una laceración, abrasión, herida punzante o una quemadura. Cuando las composiciones se aplican a una superficie del cuerpo, pueden no sólo inhibir el movimiento no deseado de una sustancia corporal, sino también ayudar a proteger al sujeto frente a contaminación. Por ejemplo, aplicar un agente de autoensamblaje a la piel impedirá el movimiento de una sustancia foránea no deseada sobre la piel o el cabello al interior de una herida. Cuando el movimiento no deseado de la sustancia corporal resulta de un estado médico crónico, el sujeto puede experimentar hemorragia recurrente. Por ejemplo, el sujeto puede experimentar hemorragia en relación con venas varicosas, incluyendo telangiectasias, hemorroides, hemorragia en los pulmones (debido, por ejemplo, a cáncer de pulmón, bronquitis, o una enfermedad bacteriana o viral, incluyendo neumonía o gripe), o varices esofágicas. Los estados médicos asociados con hemorragia recurrente pueden tratarse con las composiciones descritas en el presente documento, incluyendo aquellas que contienen péptidos de autoensamblaje y un vasoconstrictor (por ejemplo, fenilefrina, que puede constituir aproximadamente el 0,25-0,5 % de la composición). Cuando se produce hemorragia en la orofaringe o los pulmones, las composiciones pueden administrarse a través de un inhalador dosificador. Si el estado del paciente se ha deteriorado hasta el punto en el que se requiere ventilación mecánica, las composiciones pueden administrarse a través de un respirador o mediante lavado.

El movimiento no deseado de la sustancia corporal también puede tener lugar durante un procedimiento quirúrgico, y ese procedimiento puede implicar una incisión dentro del sistema nervioso, ojo, oreja, nariz, boca, faringe, aparato respiratorio, sistema cardiovascular, aparato digestivo, aparato urinario, aparato reproductor, sistema musculoesquelético, hígado o tegumento del sujeto. Los métodos pueden llevarse a cabo independientemente de si el movimiento de la sustancia corporal era intencionado o no. Las composiciones descritas en el presente documento pueden aplicarse antes o después de producirse el movimiento no deseado (por ejemplo, durante un procedimiento quirúrgico antes de la transección intencionada de un vaso sanguíneo o después de una transección no intencionada de un vaso sanguíneo). Por ejemplo, el procedimiento quirúrgico puede llevarse a cabo con la intención de reparar un aneurisma, impedir hemorragia dentro del cerebro, tratar varices esofágicas, tratar una úlcera o inhibir la pérdida de contenido gástrico o contenido intestinal (por ejemplo, a partir de un apéndice inflamado o roto). El procedimiento quirúrgico puede implicar reseca una parte del intestino del sujeto. Otros procedimientos que pueden llevarse a cabo con la ayuda de composiciones que incluyen agentes de autoensamblaje incluyen arteriografía, cateterización cardíaca, inserción de una endoprótesis, asistencia con un parto natural o parto por cesárea, histerectomía, trasplante de órgano, artroplastia o escisión de un disco intervertebral. Estos procedimientos son representativos. El procedimiento quirúrgico puede realizarse con la ayuda de un endoscopio o laparoscopio, y las composiciones pueden suministrarse de manera independiente o a partir de una cámara situada dentro de estos dispositivos y conectada a un extremo distal mediante un conducto para liberación sobre los tejidos del sujeto. Cuando el paciente tiene una úlcera, esa úlcera puede ser una úlcera esofágica, gástrica, duodenal, diabética o por decúbito. De manera más general, las composiciones pueden aplicarse a cualquier zona alterada de la piel, y cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede incluir una etapa de identificar a un paciente que necesita tratamiento.

Una conformación de nanofibras de péptidos de autoensamblaje (SAPNS) puede proporcionar un entorno transparente para el campo quirúrgico, al tiempo que también crea un líquido ópticamente transparente que permite la operación a través de la mezcla de líquido y gel resultante. El campo quirúrgico se ve con frecuencia oscurecido con sangre y residuos durante una operación. Además, despejar residuos del campo quirúrgico requiere habitualmente irrigar el sitio con solución salina. La solución salina sólo es una solución temporal y se necesita aplicar de manera continua para mantener un campo quirúrgico despejado. Esto plantea varios problemas: cualquier contaminación existente se esparcirá fácilmente; una pequeña abertura requerirá alternar entre irrigación y operación; y durante operaciones intestinales el uso de solución salina puede dar como resultado una infección masiva que conduce a complicaciones posoperatorias. Usar la SAPNS para confinamiento biológico reducirá las complicaciones posoperatorias en procedimientos quirúrgicos endoscópicos y abiertos. Se ha demostrado eficacia en el cerebro, médula espinal, tracto gastrointestinal, hígado, músculo, arterias y venas.

Por ejemplo, actualmente una resección parcial se realiza de la siguiente manera. El cirujano realiza una resección parcial del intestino para retirar una zona precancerosa. Se realiza la incisión y se extraen suavemente los intestinos de la cavidad intraperitoneal y se colocan sobre la mesa junto al paciente. Se reseca la zona afectada y después se ligan entre sí los dos extremos del intestino. Antes de poner los intestinos de vuelta en el cuerpo se conecta una bolsa de colostomía al extremo superior del intestino y se desinfecta la zona de la operación. Vuelven a colocarse los intestinos en el abdomen y se cosen. Se coloca un drenaje en el abdomen para asegurarse de que no hay fugas o hemorragia. En cambio, usando el material de péptido de autoensamblaje, una resección parcial se realiza de la siguiente manera. El médico abre el abdomen y encuentra la parte afectada del intestino. Se aísla con líquido

adicional que se vierte en la cavidad intraperitoneal para aislarla del resto de la cavidad intraperitoneal. El cirujano llega a través del gel que se formó por el líquido y reseca el intestino. Se ligan los dos extremos entre sí y se comprueba la zona para detectar cualquier cambio de color. Dado que el gel también tiene un tinte indicador que cambia a azul si hay cualquier fuga de bacterias o líquidos gástricos. Se retira todo el color azul con succión. Se pulveriza un poco más de material alrededor de la zona de la reparación y se cose el abdomen.

En algunos casos, los materiales pueden comprender un metal quelante para curación de heridas potenciada por quelación. El material puede usarse para el suministro de un quelante tal como hierro a un sitio de modo que puede usarse por el cuerpo en el entorno local para reconstruir la membrana basal. Por ejemplo, en tejidos que no contienen suficiente hierro, el suministro de hierro en una forma estable ayudará a la curación y la reconstrucción de tejido. En algunos casos, el material que comprende un metal quelante puede reducir o prevenir la inflamación. En algunas realizaciones, pueden incorporarse metales asociados con una cistina o residuo de tipo cistina en el material de modo que hay poco o ningún impedimento estérico con la formación de la matriz *in vivo* o *in vitro*.

Los materiales descritos en el presente documento pueden usarse para crear un entorno local limpio para realizar cirugía; aislar estructuras y migración de contaminantes; inflar estructuras para procedimientos quirúrgicos, es decir intestino; rodear estructuras que están retirándose que pueden experimentar fugas, es decir apéndice, tapar orificios en el cuerpo; permitir la cirugía en entornos sucios; usarse con procedimientos con endoscopio para rodear el órgano antes de la operación para contener cualquier fuga; usarse para crear una barrera para prevenir adherencias mientras se realiza cirugía abdominal; y usarse para formar una junta entre el endoscopio y el punto de inserción del endoscopio. Beneficios durante la cirugía son el hecho de que el material es ópticamente transparente, tiene una larga vida útil a temperatura ambiente, puede operarse a través del mismo, acorta el tiempo de preparación, elimina el recuento de esponjas, aísla cada estructura en el campo quirúrgico, acorta el tiempo de limpieza del quirófano, acorta el tiempo de cirugía, reduce o elimina la contaminación cruzada provocada por otros dispositivos de irrigación, el material es biocompatible, los productos de descomposición son naturales y se absorben por el cuerpo. El material es fácil de manipular, puede inyectarse en la ubicación necesaria, debe eliminar infecciones por estafilococos, puede ser capaz de reducir el coste de papel desechable de quirófano, reducir bolsas de riesgos biológicos ya que el material puede someterse a ebullición para esterilizar tras el procedimiento para producir vapor. Dado que el material es transparente, debe permitir al cirujano operar más rápidamente porque el campo de operación está despejado de sangre. La eliminación de taponamiento de herida para controlar la hemorragia puede reducir el tiempo de operación en hasta el 50 % en un caso complicado. La infección posoperatoria, debida a infección secundaria, puede reducirse mediante el uso del material ya que puede recubrir la herida durante y tras la cirugía, reduciendo por tanto la contaminación por cuerpos foráneos. El cuidado posoperatorio puede poder usar el material para reducir la infección debida a drenaje ralentizando la propagación de material particulado en el abdomen o la cavidad torácica.

Aunque las composiciones pueden retirarse de un sitio de aplicación (por ejemplo, un vaso con hemorragia) en cualquier momento, un médico puede desear dejar que permanezcan en su sitio incluso después de haber logrado el objetivo inicial de fomentar la hemostasia con el fin de fomentar la curación de herida.

Cuando las composiciones incluyen péptidos de autoensamblaje, esos péptidos pueden incluir residuos de aminoácido que se producen de manera natural y que pueden absorberse por el cuerpo. Las composiciones no son difíciles de manipular y pueden dispensarse fácilmente según se necesiten. Sus características (por ejemplo, rigidez) pueden alterarse fácilmente alterando las concentraciones de componentes en las mismas (por ejemplo, alterando la concentración de péptidos de autoensamblaje en una composición dada). Dado que la estructura ensamblada resultante no afecta significativamente a la vista de un tejido subyacente, y no tiene que retirarse antes de poder llevar a cabo un procedimiento. Por ejemplo, un médico puede evaluar una quemadura u otro traumatismo de superficie que se ha tratado en el campo con una composición descrita en el presente documento. En el quirófano, un cirujano puede realizar una incisión inicial a través del material y puede continuar operando con equipos convencionales, tales como bisturís y pinzas, o medios más modernos, tales como láseres, en un campo interno en el que también pueden haberse aplicado las composiciones. Otra ventaja puede obtenerse en cuanto al tiempo, ya que el uso de las composiciones puede reducir el tiempo requerido para preparar a un paciente para la cirugía. Dado que las composiciones pueden aplicarse alrededor del sitio de una incisión y formar un recubrimiento para proteger frente a agentes infecciosos, hay menos necesidad de afeitar la piel de un paciente, aplicar tallas y aplicar desinfectantes.

Dada la integridad estructural de las conformaciones ensambladas, pueden retirarse de una zona en la que se han formado si se desea. Por tanto, una conformación ensamblada puede retirarse, por ejemplo, mediante succión o levantándola con un instrumento tal como pinzas, o limpiándola con un hisopo o gasa. Por ejemplo, la conformación puede retirarse tras lograrse la hemostasia o en el transcurso de la limpieza de una herida. Basándose en estudios hasta la fecha, la conformación o una mayor parte de la misma puede retirarse sin dañar el tejido subyacente. Cuando las conformaciones ensambladas se forman *ex vivo*, pueden retirarse de un molde y usarse posteriormente (por ejemplo, implantarse en un tejido o hueco de tejido). Las composiciones deben reducir la cantidad de material que requiere eliminación o limpieza posterior (por ejemplo, tallas quirúrgicas, esponjas y otros riesgos biológicos).

Pueden usarse "nanotallas" para sustituir a tallas de papel o tela tradicionales, limitando la infección tras la

aplicación directamente al paciente, por ejemplo, mediante pulverización o recubrimiento de otro modo del paciente o la zona alrededor de la incisión quirúrgica. Actualmente se prepara a un paciente para cirugía afeitando, limpiando, desinfectando y colocando tallas tras la colocación sobre la mesa de operaciones. Después se aplica bactericida y cinta a la zona en la que va a realizarse la cirugía. La composición de autoensamblaje puede aplicarse en lugar de tallas mediante pulverización del líquido caliente sobre el cuerpo en el que se autoensambla para dar una segunda piel delgada. Este material tiene un tamaño de poro que es menor que aquél por el que puede caber cualquier bacteria, de modo que protege frente a cualquier contaminante aéreo, y dado que el material de un milímetro de grosor puede contener un antibactericida suave, que se aferra al cuerpo como una segunda piel. El material también puede tener un componente hidratante para la piel de modo que no se seca. No hay que preocuparse por que el material entre en el sitio de herida porque se descompondrá en el cuerpo. Puede añadirse color al mismo de modo que es más fácil determinar si se ha eliminado todo mediante lavado tras la operación.

Puede proporcionarse una conformación (por ejemplo, un material estructurado a escala nanométrica) introduciendo, en un sujeto, un precursor de la conformación en una ubicación, o en la proximidad de una ubicación, en la que se desea la conformación (por ejemplo, para controlar el movimiento o la fuga de una sustancia corporal, para proteger una herida o para fomentar la reparación tisular). Se proporcionan precursores (por ejemplo, péptidos de autoensamblaje) en la proximidad de una ubicación cuando se proporcionan en una posición que está lo suficientemente cerca de la zona seleccionada como objetivo (por ejemplo, un vaso con hemorragia, una sección deseada del tracto digestivo o una zona de piel quemada) como para que alcance la zona seleccionada como objetivo en una cantidad eficaz. Los precursores, que pueden ser homogéneos o heterogéneos (por ejemplo, puede aplicarse un único tipo de péptido de autoensamblaje o una mezcla de dos o más péptidos de este tipo diferentes), pueden estar contenidos dentro de una composición y, tras el contacto con condiciones fisiológicas, se ensamblan para formar la conformación (por ejemplo, un material estructurado a escala nanométrica). Por tanto, los precursores pueden ensamblarse *in situ* (es decir, dentro del cuerpo de un sujeto en o en la proximidad de la administración).

El material estructurado a escala nanométrica puede incluir, o su ensamblaje puede implicar, componentes adicionales presentes *in situ* (por ejemplo, iones). Por tanto, pueden aplicarse precursores tales como péptidos de autoensamblaje en una disolución que está sustancialmente libre de iones (por ejemplo, sustancialmente libre de cationes monovalentes) y autoensamblarse para formar una estructura macroscópica cuando entran en contacto con tales iones en el cuerpo (por ejemplo, en una sustancia corporal tal como sangre, contenido gastrointestinal y similares). Por ejemplo, puede aplicarse una disolución que contiene precursores en, o en la proximidad de, un sitio de perforación gástrica o intestinal o un sitio en el que se ha realizado o se realizará una incisión quirúrgica.

La conformación también puede proporcionarse en forma de un gel, ya que los precursores (por ejemplo, péptidos de autoensamblaje) pueden ensamblarse antes de introducir una composición a una zona seleccionada como objetivo (por ejemplo, el sitio en el que se realizará una incisión para un procedimiento quirúrgico). La estructura ensamblada puede adoptar cualquier forma conveniente.

La conformación también puede proporcionarse proporcionando precursores en forma de un polvo seco. Un polvo "seco" tendrá un contenido en líquido relativamente bajo (por ejemplo, suficientemente bajo como para que las partículas en el mismo sean fácilmente dispersables). Los péptidos de autoensamblaje proporcionados en forma de un polvo seco se ensamblarán cuando entren en contacto con un líquido corporal que contiene cationes monovalentes, y si se desea puede añadirse una disolución que contiene tales iones para alterar la velocidad a la que se forma la conformación o su rigidez. Pueden proporcionarse péptidos de autoensamblaje como emulsiones o, tal como se describió anteriormente, moldearse para dar formas preformadas que pueden insertarse en una cavidad corporal o un sitio de herida de una manera similar a la manera en la que se usan actualmente esponjas quirúrgicas. Si se desea, puede añadirse un aglutinante a un polvo seco que después se forma para dar una forma deseada. Independientemente de la manera precisa en la que se ensambla la conformación (por ejemplo, ya sea poniendo una formulación líquida que contiene precursores en contacto con el cuerpo o un polvo seco en contacto con una disolución que contiene iones *ex vivo*), las conformaciones formadas pueden adoptar una forma deseada. Cuando el tamaño y la forma son tales que la conformación rellena la luz de un vaso sanguíneo, la conformación puede usarse como tapón vascular.

Puede llevarse a cabo una medida preventiva antes de que un sujeto experimente un acontecimiento no deseado (por ejemplo, antes de que se produzca una lesión o antes de que comience una hemorragia). Por tanto, el sitio de administración puede ser un sitio de posible movimiento o posible fuga, y la aplicación puede realizarse para prevenir o minimizar tal movimiento o fuga si se produce. Cuando se usa en el contexto de un procedimiento o tratamiento terapéutico, las composiciones pueden revertir, aliviar o inhibir la progresión de un estado (por ejemplo, un estado, síndrome, enfermedad, o un signo, síntoma o manifestación del mismo). Generalmente se llevan a cabo métodos de tratamiento de un sujeto una vez que se reconoce que el sujeto tiene un estado susceptible de tratamiento, y cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, independientemente de si se consideran profilácticos o terapéuticos, puede incluir una etapa de identificar a un sujeto que puede tratarse.

Dado que las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse para inhibir el movimiento de una sustancia corporal en un sujeto, incluyendo el movimiento dentro o desde la epidermis, las composiciones pueden emplearse en el contexto de la realización de cirugía y pueden describirse como nuevos métodos para realizar

5 cirugía o generar un campo quirúrgico. Los métodos, ya se realicen en el contexto de la cirugía o no, pueden incluir una etapa de identificar a un sujeto que necesita tratamiento y una etapa de proporcionar un material estructurado a  
 10 escala nanométrica, o un precursor del mismo, en o en la proximidad de un sitio en el que se ha producido movimiento no deseado o se espera que se produzca. Por ejemplo, puede identificarse un paciente que está a punto de someterse a un procedimiento quirúrgico y proporcionar una composición biocompatible que comprende péptidos  
 15 de autoensamblaje y un vasoconstrictor, un agente colorante, o un agente anestésico local en un sitio en el que se realizará o se ha realizado una incisión u otra maniobra invasiva. La sustancia corporal que se ve afectada puede ser un líquido tal como sangre o un hemoderivado, exudado seroso (un exudado asociado con inflamación compuesto en gran medida por plasma, que normalmente aparece como líquido transparente o de color ámbar), pus, jugo gástrico, orina, bilis, líquido cefalorraquídeo (CSF), jugo pancreático y similares. La sustancia corporal puede ser viscosa, de tipo lodo o semisólida, pero generalmente mostrará una capacidad para fluir o moverse. Las sustancias de esta naturaleza incluyen el contenido del tracto gastrointestinal. La composición puede retirarse tras su aplicación (por ejemplo, tras lograrse la hemostasia o completarse una operación en el intestino) o puede dejarse en su sitio. Por ejemplo, las composiciones pueden aplicarse para acelerar la hemostasia o inhibir el movimiento del contenido intestinal durante la cirugía y parte o la totalidad de la conformación puede dejarse en su sitio cuando se completa la operación. Esto proporciona una ventaja sustancial con respecto al uso de esponjas y otros materiales que deben retirarse antes del cierre. Las composiciones pueden retirarse de una variedad de maneras (por ejemplo, limpiando o mediante succión).

20 Las composiciones también pueden aplicarse para blindar una zona subyacente (por ejemplo, una zona de piel u otro tejido quemado o lesionado de otro modo) y, por tanto, pueden ayudar a prevenir que contaminantes (por ejemplo, sustancias foráneas) entren en contacto con la zona (es decir, las composiciones pueden usarse como barrera o blindaje). Un médico u otro profesional sanitario puede examinar una herida a través del material, y un cirujano puede operar a través del mismo, mientras está en su sitio. Sustancias contaminantes que se han depositado sobre el material durante el procedimiento pueden retirarse entonces retirando el material.

30 Las composiciones pueden administrarse para estabilizar una herida antes del tratamiento definitivo (por ejemplo, mientras la víctima espera el transporte a un hospital o durante el tránsito). Las composiciones son útiles de manera similar cuando se realizan operaciones en condiciones de esterilidad inferior a la óptima (por ejemplo, en hospitales de campo o en zonas del mundo en las que el acceso a quirófanos estériles es limitado). Las composiciones y los métodos tienen la posibilidad de reducir significativamente la probabilidad de contaminación en casos tales como estos. El material de péptido de autoensamblaje también puede aplicarse localmente en combinación con anestésico en la zona local en la que va a tener lugar un procedimiento y puede aplicarse a una concentración superior para reducir el movimiento de órganos durante la cirugía. Esto puede reducir déficits cognitivos en pacientes más ancianos reduciendo la carga de anestésico general. Puede pulverizarse una capa delgada sobre el tejido o la piel cuando el cirujano está operando. Puede aplicarse por separado de, o junto con, la administración de anestésico específico para órganos específicos. La piel tiene receptores diferentes de los intestinos y se necesita anestésico específico para cada uno de los órganos. Se necesita detener el movimiento de los intestinos durante la cirugía mientras que se necesita mantener constante la contracción de vasos sanguíneos y sangre.

40 Tratamiento y prevención de hemorragia: Cualquier individuo que tiene un riesgo aumentado de padecer hemorragia no deseada, que puede o no ser excesiva o potencialmente mortal de manera inmediata, puede tratarse con las composiciones descritas en el presente documento. Estos individuos incluyen aquellos con trastornos de coagulación de la sangre tales como hemofilia, pacientes que están recibiendo terapia anticoagulante, pacientes que padecen hemorragias nasales recurrentes e individuos que se someten a cirugía, particularmente cirugía mayor o procedimientos que implican el acceso a una arteria. Sin limitación, la cirugía o el procedimiento puede ser una operación en el sistema nervioso, ojo, oreja, nariz, boca, faringe, aparato respiratorio, sistema cardiovascular, aparato digestivo, aparato urinario, sistema musculoesquelético, sistema tegumentario (piel) o aparato reproductor. Los ejemplos específicos de cirugías y procedimientos en los que pueden usarse las composiciones incluyen arteriografía, angiocardiógrafa, cateterización cardíaca, reparación de laceración obstétrica, eliminación de obstrucción de arteria coronaria, inserción de endoprótesis, cesárea, histerectomía, reducción de fractura, injerto de derivación de arteria coronaria, colecistectomía, trasplante de órgano, artroplastia total (por ejemplo, de rodilla, cadera, tobillo, hombro), apendectomía, escisión o destrucción de disco intervertebral, escisión parcial del intestino grueso, mastectomía o prostatectomía.

55 Las víctimas de accidentes, individuos que participan en combate y mujeres que dan a luz también corren riesgo de experimentar pérdida significativa de sangre. Las composiciones pueden aplicarse a un sitio de hemorragia obstétrica (por ejemplo, dentro del útero, vagina o tejido circundante) con el fin de acelerar la hemostasia. Por ejemplo, las composiciones pueden aplicarse a un desprendimiento de placenta o usarse para comprimir el útero para controlar hemorragia. Como con otras indicaciones, las composiciones aplicadas al aparato reproductor pueden retirarse o dejarse en su sitio. La hemorragia espontánea, ruptura de aneurisma, varices esofágicas, úlceras gástricas, úlceras de la parte superior del intestino (por ejemplo, úlceras duodenales) también son estados médicos en los que puede producirse una hemorragia considerable, y estos individuos también pueden tratarse tal como se describe en el presente documento.

65 La fuente precisa de la hemorragia puede variar y puede proceder de cualquier vaso sanguíneo en el sistema arterial

o venoso (por ejemplo, una arteria, arteriola, capilar o lecho capilar, vénula o vena). El tamaño del vaso puede oscilar entre grande (por ejemplo, las composiciones pueden inhibir la hemorragia de la arteria aorta, ilíaca o femoral, o una vena porta) y pequeño (por ejemplo, un capilar), y el vaso puede estar ubicado en cualquier parte en el cuerpo (por ejemplo, en un órgano sólido tal como hígado, el estómago, intestino, piel, músculo, hueso, los pulmones o el aparato reproductor).

El tiempo normalmente requerido para que la sangre se coagule puede prolongarse cuando los niveles en plasma de factores de coagulación y/o plaquetas son bajos o en casos en los que un individuo ha recibido un anticoagulante (por ejemplo, warfarina o heparina). La hemorragia persiste con frecuencia considerablemente más tiempo que el tiempo de coagulación promedio cuando hay más que un daño mínimo a la integridad del vaso sanguíneo. Basándose en los estudios, se espera que las composiciones provocarán hemostasia en un periodo de tiempo que es menor que, y en al menos algunos casos mucho menor que, el tiempo de coagulación de sangre promedio. Aunque las composiciones no se limitan a aquellas que logran hemostasia en ningún tiempo dado (y usos tales como proteger una zona frente a la contaminación o fomentar la curación de tejido son independientes de esta función), las composiciones pueden conferir un beneficio a un sujeto con hemorragia en tan sólo cinco segundos tras la aplicación. Otras composiciones pueden ejercer un efecto en aproximadamente 10, 15 ó 20 segundos tras la aplicación. El periodo eficaz puede caracterizarse de una manera distinta del tiempo absoluto. Por ejemplo, las composiciones pueden reducir el tiempo requerido para lograr la hemostasia en entre el 25 % y el 50 %; entre el 50 % y el 75 %; o entre el 75 % y el 100 % con respecto al tiempo requerido cuando se aplica solución salina helada. El tiempo requerido para lograr la hemostasia puede reducirse en aproximadamente 2, 3, 4 ó 5 veces con respecto al tiempo requerido cuando se aplica solución salina helada.

La concentración de péptido puede seleccionarse con referencia a variables tales como el calibre del vaso, el grado al que se ha lesionado y la fuerza con la que está saliendo la sangre (o saldrá tras la lesión). Concentraciones de péptido superiores serán deseables para fomentar la hemostasia de un vaso principal (por ejemplo, las arterias aorta, braquiocéfálica, carótida, subclavia, celiaca, mesentérica superior, renal, ilíaca, femoral o poplítea). Las concentraciones útiles pueden oscilar entre aproximadamente el 0,1-10 % (por ejemplo, el 1-10 %; el 0,5-5 %; el 14 %; el 0,1-2 %; el 0,1-3 %; el 0,1-4 %; el 0,1-5 % y el 1-8 % (por ejemplo, aproximadamente el 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6 o 7 %). Puede usarse cualquier subintervalo o cualquier valor específico dentro de cualquiera de los intervalos mencionados anteriormente. También puede usarse cualquiera de las concentraciones mencionadas anteriormente para las demás indicaciones descritas en el presente documento.

Tal como se indica, la hemorragia puede deberse a cualquiera de un gran número de causas diferentes y puede ser interna o externa. Las composiciones pueden aplicarse independientemente de la causa o la naturaleza de la causa (por ejemplo si está provocado por un proceso patológico o traumatismo intencionado o accidental). Las composiciones pueden usarse para lograr hemostasia en un espacio confinado (por ejemplo, dentro de un órgano hueco) o en o cerca de la superficie del cuerpo. Por ejemplo, las composiciones pueden aplicarse a una parte del cuerpo parcial o completamente cortada tal como una extremidad o un dedo. En ese caso, las composiciones pueden servir para múltiples funciones; pueden no sólo fomentar la hemostasia, sino también proteger el tejido lesionado frente a contaminantes y fomentar la curación del tejido. Más específicamente, las composiciones pueden aplicarse a una herida, dejarse en su sitio durante un periodo de tiempo suficiente para lograr hemostasia y para que se produzca la coagulación de sangre, y después retirarse. El material contaminante tal como materiales particulados y agentes infecciosos adheridos al gel de péptido se retirará con el mismo. Entonces puede aplicarse un apósito estéril. Evidentemente, las composiciones pueden aplicarse con fines de limpieza de una herida, prevenir la contaminación o fomentar la curación del tejido incluso tras haberse logrado la hemostasia o en situaciones en las que no se necesita la aceleración de la hemostasia.

Cuando se usan para tratar una hemorragia nasal, las composiciones se insertan en el orificio nasal apropiado y pueden dejarse en su sitio hasta que disminuye la hemorragia. Las composiciones pueden retirarse fácilmente mediante succión (por ejemplo, usando un cuentagotas o una jeringa) o pueden retirarse mediante otros medios físicos, incluyendo simplemente sonándose la nariz.

Las composiciones también pueden dejarse en su sitio sobre una herida y puede aplicarse un vendaje sobre la composición. Dado que la propia composición puede retirarse fácilmente, su presencia bajo el vendaje puede ayudar a prevenir que el vendaje se adhiera al tejido dañado. Si se desea, puede usarse un apósito que tiene una parte transparente de modo que el sitio lesionado puede verse a través de la parte transparente del apósito y la estructura peptídica por debajo. Esto permitirá a un médico monitorizar el progreso de la curación sin retirar el vendaje. A continuación se describen adicionalmente apósitos modificados y están dentro del alcance de la presente invención.

Muchos procedimientos médicos implican punción vascular, que puede ir seguida por hemorragia significativa. Una composición de péptido de autoensamblaje puede aplicarse a la pared de un vaso perforado, por ejemplo, durante la retirada de un instrumento usado para perforar el vaso. Un tapón vascular formado a partir de péptidos de autoensamblaje proporciona una alternativa a tapones vasculares y dispositivos existentes tales como los descritos en las patentes estadounidenses n.ºs 5.192.302; 5.222.974; 5.645.565; y 6.663.655. El tapón vascular puede formarse *in situ* (por ejemplo, en un sitio de punción vascular) o puede formarse previamente y aplicarse en el sitio.

De manera más general, pueden usarse composiciones que comprenden materiales nanoestructurados o precursores de los mismos (por ejemplo, péptidos de autoensamblaje) para sellar cualquier conducto a través de tejido. Por tanto, los presentes métodos incluyen métodos de sellar un conducto a través de tejido aplicando una composición que comprende un material estructurado a escala nanométrica (por ejemplo, péptidos anfífilos de autoensamblaje) en uno o ambos extremos del conducto o en su interior. El tejido puede ser, por ejemplo, la pared de un vaso sanguíneo, la pared de un órgano, tejido subcutáneo o tejido adiposo. Sellar el conducto puede dar como resultado hemostasia. El conducto también puede ser una fístula (es decir, una conexión anómala entre dos órganos o estructuras corporales o entre un órgano o una estructura y el mundo exterior). Si se desea, un cirujano puede aplicar las composiciones al interior de una estructura tubular tal como el intestino o un vaso sanguíneo, reseca y ligar el intestino o vaso sanguíneo en el gel, y evacuar el gel del interior de la estructura para restaurar la continuidad de la estructura y permitir la reperfusión de la zona con sangre u otras sustancias corporales.

Para aplicaciones quirúrgicas, la herida o cualquier parte del campo quirúrgico puede comprimirse con una composición que comprende péptidos de autoensamblaje. Este enfoque puede usarse en vez de compresión de herida tal como se realiza convencionalmente durante la cirugía. Dado que las composiciones contienen material biocompatible y biodegradable, pueden dejarse en su sitio, evitando así la necesidad de retirada al final del procedimiento y evitando la necesidad de una operación posterior con este fin. Los materiales biodegradables pueden descomponerse física y/o químicamente dentro de células o dentro del cuerpo de un sujeto (por ejemplo, mediante hidrólisis en condiciones fisiológicas o mediante procedimientos biológicos naturales tales como la acción de enzimas presentes dentro de células o dentro del cuerpo) para formar especies químicas menores que pueden metabolizarse y, opcionalmente, volver a usarse, y/o excretarse o eliminarse de otro modo. Preferiblemente, los compuestos biodegradables son biocompatibles.

La hemorragia gastrointestinal, que puede producirse como consecuencia de úlceras o angiodisplasia, es un estado relativamente común y grave que puede resultar mortal si no se trata. Las varices esofágicas con hemorragia y las úlceras gástricas o duodenales con hemorragia pueden ser particularmente intensas. Se han desarrollado varios enfoques terapéuticos endoscópicos para lograr la hemostasia, tales como la inyección de agentes esclerosantes, la unión de dispositivos hemostáticos mecánicos, y técnicas de electrocauterización por contacto. Las composiciones pueden administrarse en, o en la proximidad de, una úlcera o un sitio de hemorragia en el esófago, estómago, intestino delgado o intestino grueso. La hemorragia en la parte distal del intestino grueso, recto o ano (por ejemplo, hemorroides) también puede tratarse de esta manera.

La ruptura de un aneurisma puede representar un acontecimiento catastrófico con consecuencias rápidamente mortales. Los aneurismas aórticos rotos pueden dar rápidamente como resultado el desangrado a pesar de una atención médica inmediata. Los aneurismas intracraneales rotos tienen con frecuencia consecuencias devastadoras. Las composiciones y los métodos de la invención pueden usarse para tratar hemorragia de un aneurisma roto de una manera esencialmente similar a la manera en la que se usan para tratar hemorragia debida a otras causas (por ejemplo, mediante aplicación de precursores de autoensamblaje o una estructura previamente formada al sitio de hemorragia). Dadas las consecuencias con frecuencia intensas de ruptura de aneurismas, con frecuencia se intenta la reparación quirúrgica. Las composiciones pueden aplicarse en el contexto de cualquier intento de reparación (por ejemplo, durante cirugía abierta o reparación endovascular (por ejemplo, con colocación de un injerto y/o endoprótesis)). Más específicamente, los presentes métodos incluyen tratar un aneurisma introduciendo una composición que comprende un material estructurado a escala nanométrica o precursor del mismo (por ejemplo, una composición que comprende péptidos de autoensamblaje) en el aneurisma (por ejemplo, en el saco de aneurisma). Una vez que la hemorragia se controla mejor, entonces puede repararse el aneurisma usando cualquier técnica adecuada. La presencia de la estructura peptídica dentro del saco de aneurisma reduce la probabilidad de fuga o ruptura antes o durante estos otros procedimientos. La conformación puede dejarse en su sitio.

Inhibición del movimiento o la fuga de líquido cefalorraquídeo (CSF): La duramadre es la membrana fibrosa fuerte, más externa que cubre el cerebro y la médula espinal, y reviste la superficie interna del cráneo. La fuga de CSF es una complicación significativa tras una lesión, cirugía u otros procedimientos en los que se penetra en la duramadre, incluyendo penetración involuntaria en el transcurso de la administración de un anestésico al espacio epidural. Tal fuga puede conducir a secuelas graves, tales como cefaleas intensas, infección y meningitis. La composición puede inhibir el movimiento o fuga de CSF en un sujeto que lo necesita tras la aplicación en, o en la proximidad de, un sitio de movimiento no deseado o fuga de CSF. Las composiciones pueden aplicarse sobre suturas tras la cirugía en la duramadre para ayudar a prevenir que se fugue CSF del sitio de incisión. Las composiciones también pueden usarse para inhibir el movimiento o fuga de líquido de la membrana del tímpano.

Inhibición de fuga de contenido del tracto gastrointestinal: Las composiciones pueden inhibir el movimiento del contenido gastrointestinal. Por ejemplo, las estructuras pueden prevenir la fuga de contenido gastrointestinal tras perforación gástrica o intestinal o durante la cirugía (véase el ejemplo 4). Las estructuras pueden usarse para aislar tales sustancias corporales y prevenir su esparcimiento dentro de la cavidad peritoneal, minimizando así la contaminación y el riesgo de posterior peritonitis química y/o infección. El contenido gástrico, que contiene secreciones digestivas de las glándulas estomacales que consisten principalmente en ácido clorhídrico, mucina y enzimas tales como pepsina y lipasa, puede provocar lesión y/o infección si se libera en la cavidad peritoneal. La liberación del contenido intestinal en la cavidad peritoneal representa un acontecimiento frecuente durante la cirugía

- en el intestino y también puede producirse en casos de perforación intestinal o un apéndice roto. La composición puede usarse para inhibir la fuga de contenido gastrointestinal al interior de la cavidad peritoneal. El sitio de movimiento puede ser un sitio de daño gástrico o intestinal provocado por un proceso patológico o una incisión quirúrgica. Las composiciones pueden aplicarse al exterior de cualquier órgano en el aparato digestivo (por ejemplo, el estómago o intestino delgado o grueso) o pueden inyectarse o introducirse de otro modo en su interior. Las composiciones pueden administrarse en el transcurso de la resección de un segmento del intestino. Por ejemplo, puede llenarse un segmento de intestino que se extiende desde un primer punto hasta un segundo punto con una presente composición y researse una parte del intestino que se encuentra entre los puntos primero y segundo.
- En un método relacionado, pueden usarse las composiciones para retirar contenido intestinal que se ha liberado al interior de la cavidad peritoneal. El método incluye aplicar una composición líquida al contenido intestinal liberado, dejar que la composición líquida experimente una transición de fase y después retirar la composición de tipo gel o semisólida. Estas etapas pueden repetirse una o más veces hasta que el cirujano queda satisfecho con la cantidad de contenido intestinal que se ha retirado de la cavidad peritoneal.
- De manera similar puede inhibirse el movimiento del contenido de otros órganos internos (por ejemplo, órganos en los aparatos biliar o urinario). Por ejemplo, puede inhibirse el movimiento de bilis, jugo pancreático (es decir, secreciones de la parte exocrina del páncreas que contienen enzimas digestivas) u orina y/o descontaminarse o limpiarse una zona en la que se ha liberado bilis, jugo pancreático u orina mediante aplicación y posterior retirada de las composiciones en el sitio. Por tanto, los métodos tienen una amplia aplicación para cirugías para reparar o tratar de otro modo defectos intestinales, biliares y/o del aparato urinario.
- Las composiciones pueden usarse para el cuidado de heridas o bien agudas o bien crónicas. Por ejemplo, pueden aplicarse a piel herida de cualquier manera (por ejemplo, lacerada o quemada) y a lesiones tales como úlceras diabéticas y escaras de decúbito.
- Los materiales pueden incorporarse en diversos métodos, dispositivos y kits de suministro. Puede usarse una variedad de dispositivos para introducir las composiciones en una zona objetivo del cuerpo. Los dispositivos pueden ser sencillos, tales como una jeringa, y tales dispositivos pueden proporcionarse junto con las composiciones en kits. La composición puede suministrarse localmente en o cerca de una zona objetivo en el cuerpo mediante inyección (por ejemplo, usando una aguja y jeringa) o con un catéter, cánula o mediante dispensación (por ejemplo, vertido) desde cualquier recipiente de tamaño adecuado. Las composiciones pueden suministrarse con la ayuda de guiado por imagen (por ejemplo, guiado estereotáctico) si es necesario. Alternativamente, puede humedecerse un material con la composición y después usarse para aplicar una composición a una zona de tejido.
- Para el almacenamiento y envío, pueden disolverse materiales de autoensamblaje en un disolvente adecuado (por ejemplo, un medio acuoso tal como agua estéril, y almacenarse durante largos periodos de tiempo antes de su uso). Se han almacenado disoluciones que contienen péptidos durante hasta dos años sin pérdida sustancial de actividad. Si se produce un autoensamblaje parcial tras un periodo de tiempo prolongado, puede usarse agitación física (por ejemplo, sonicación) para restaurar el material a un estado más líquido antes de la administración. Alternativamente, el material puede aplicarse como un gel. Si se desea, puede añadirse una pequeña cantidad de iones (por ejemplo, cationes monovalentes) a una disolución antes de la aplicación. Esto puede acelerar el proceso de formación de gel. Alternativamente, pueden aplicarse cationes monovalentes tras haberse administrado la disolución.
- Se proporcionan kits que contienen jeringas de diversas capacidades o recipientes con lados deformables (por ejemplo, recipientes de plástico o recipientes con lados de plástico) que pueden apretarse para forzar que una composición líquida salga de un orificio. En una realización, la jeringa o el recipiente contiene múltiples compartimentos, uno que contiene iones monovalentes, y el otro péptidos de autoensamblaje, que se mezclan en el momento de la administración, mediante una aguja común. Puede usarse un endoscopio para suministrar las composiciones para el tratamiento de un órgano hueco (por ejemplo, el esófago, estómago, intestino, etc.) o cavidad corporal (por ejemplo, durante cirugía mínimamente invasiva). Cirugía mínimamente invasiva se refiere a un enfoque de cirugía mediante el cual se realizan operaciones con instrumentos especializados diseñados para insertarse a través de pequeñas incisiones o aberturas corporales naturales, con frecuencia realizado con visualización endoscópica. Los ejemplos incluyen cirugía laparoscópica, cirugía artroscópica y cirugía endovascular. Un endoscopio es normalmente un dispositivo de tipo tubo largo y flexible. Además de permitir la visualización de estructuras internas, muchos endoscopios tienen capacidades adicionales de diagnóstico (por ejemplo biopsia) y terapéuticas (por ejemplo suministro de agentes terapéuticos) a través de canales especiales. Colonoscopios, sigmoidoscopios, broncoscopios, cistoscopios y laparoscopios son variantes de un endoscopio que tienen características que hacen que sean particularmente muy adecuados para visualizar determinados órganos, estructuras o cavidades. Cualquiera de estos dispositivos puede usarse para suministrar las composiciones. Pueden envasarse kits incluyendo un endoscopio y un recipiente que contiene una disolución que comprende péptidos de autoensamblaje. En la técnica se conocen endoscopios adecuados y están ampliamente disponibles. Actualmente se usan endoscopios para suministrar agentes esclerosantes a sitios de hemorragia esofágica.
- Los kits pueden incluir péptidos de autoensamblaje y uno o más de: una jeringa, una aguja, hilo, gasa, un apósito, un desinfectante, un antibiótico, un anestésico local, un agente analgésico, hilo quirúrgico, tijeras, un bisturí, un líquido

estéril y un recipiente estéril. Los péptidos pueden estar en disolución o secos (por ejemplo, como polvo seco). Los componentes del kit pueden envasarse de manera individual y son estériles. Los kits se proporcionan generalmente en un recipiente, por ejemplo, un recipiente de plástico, cartón o metal adecuado para su venta comercial. El kit puede comercializarse como "kit de primeros auxilios", en cuyo caso tendrá normalmente un símbolo tal como una cruz roja en el exterior. Cualquiera de los kits puede incluir instrucciones de uso.

### Ejemplos (sólo de referencia)

#### Ejemplo 1 (sólo de referencia)

El siguiente ejemplo describe un material de péptido de autoensamblaje y su uso en la aceleración de hemostasia en el cerebro.

Se realizó la transección completa de una ramificación del seno longitudinal superior en los cerebros de ratas y hámsteres tras retirar una parte del cráneo que recubría el tejido sometido a transección. Se anestesiaron los animales con una inyección i.p. de ketamina (80 mg/kg) y xilazina (8 mg/kg). Todos los procedimientos quirúrgicos se realizaron bajo microscopio quirúrgico. Se trataron veintidós animales, incluyendo 10 hámsteres adultos y 12 ratas Sprague-Dawley hembra adultas jóvenes (200-250 g), o bien con solución salina helada o bien con 20 µl de una disolución de péptido al 1 % en el sitio de la transección de ramificación del seno. Se preparó el material disolviendo péptido RADA 16-1 (n-RADARADARADARADA-c; SEQ ID NO: 1) en agua estéril, y se aplicó la disolución que contenía péptido al tejido lesionado con una aguja de calibre 31 unida a una jeringa de 2 cc.

Se grabó en vídeo el experimento con un sello de tiempo y se reprodujo un fotograma cada vez para evaluar el periodo de tiempo requerido para que la disolución de péptido formara un gel que impedía eficazmente la hemorragia. Se evaluó visualmente la hemostasia y se definió la "hemostasia completa" como la falta completa de movimiento de sangre desde el sitio de herida. Se logró la hemostasia completa en el plazo de 10 segundos desde la aplicación de la disolución de péptido en todos los casos.

Se tomó una serie de imágenes de una rata adulta en la que se retiró una parte del cráneo que recubría y se sometió a transección una de las venas del seno longitudinal superior y después se trató con una disolución que contenía péptido. La imagen inicial muestra el cerebro expuesto y venas del seno longitudinal superior; la siguiente imagen muestra el corte de la vena; la siguiente imagen muestra hemorragia a partir de la vena rota; y la imagen final muestra la misma zona cinco segundos tras aplicarse la disolución de péptido. Se logró una hemostasia completa.

Se midió el tiempo desde el comienzo de la aplicación de disolución de péptido hasta completarse la hemostasia tras la transección de las venas que conducen al seno en los cerebros de ratas adultas. Se logró la hemostasia completa en un promedio de 8,3 segundos. En los controles con solución salina, nunca se logró el cese de la hemorragia. El experimento de control con solución salina se terminó en el mismo punto de tiempo con el fin de prevenir que los animales sangraran hasta la muerte.

Se han obtenido resultados similares tras la transección completa del seno longitudinal superior. Se usó una concentración superior de péptido (por ejemplo, aproximadamente el 3 %-4 %) en el último experimento con el fin de lograr la hemostasia. Los tres casos de control con solución salina siguieron sangrando después de 20 segundos. En los animales de control, se retiró la solución salina helada y se aplicó la disolución de péptido, dando como resultado una hemostasia completa casi inmediatamente.

Se han sometido un total de 22 ratas y 64 hámsteres a experimentos en los que disoluciones que contenían péptido lograron eficazmente hemostasia en el plazo de 10 segundos tras la aplicación en un sitio de hemorragia intracraneal.

#### Ejemplo 2 (sólo de referencia)

El siguiente ejemplo describe un material de péptido de autoensamblaje y su uso en la aceleración de hemostasia tras transección de arteria femoral.

Se expusieron el nervio ciático y la arteria femoral adyacente en ratas adultas y se sometió la arteria femoral a transección. Se trataron doce ratas mediante aplicación de 20 µl de una disolución al 1 % de péptido RADA 16-I en el sitio de transección usando una pipeta de vidrio unida a un cuerpo de jeringa, mientras que los controles se trataron aplicando solución salina fría en el sitio de transección. En todos los casos tratados, se logró hemostasia en menos de 10 segundos. Los casos de control con solución salina continuaron sangrando hasta que se terminó el experimento a los 110 segundos. En estos animales de control, la sustitución posterior de la solución salina fría por la disolución de péptido dio como resultado una obtención casi inmediata de hemostasia completa. Se tomó una serie de imágenes en una rata adulta en la que se sometió la arteria femoral a transección. En la imagen tomada en primer lugar, se expusieron el nervio ciático y la arteria femoral. La siguiente imagen muestra el corte de la arteria, y la siguiente imagen muestra hemorragia. Tras aproximadamente cinco segundos, se observó una hemostasia

completa en la zona de un gel transparente formado mediante los péptidos ensamblados en presencia de sangre y plasma. El material ensamblado puede eliminarse del sitio fácilmente por succión si se desea. Se mantuvo la hemostasia completa durante la duración de la prueba (1 hora).

- 5 Se logró hemostasia completa en menos de 10 segundos. En los controles con solución salina, nunca se alcanzó la hemostasia.

10 Experimentos de traumatismo muscular mostraron hemostasia inmediata tras realizar incisiones de 1-2 cm en el músculo en la espalda de una rata. Se expusieron los músculos espinotrapezios en la espalda de las ratas y se realizó un corte profundo en el músculo, tras lo cual se aplicó una disolución de péptido al 1 % (RADA16-I) en el corte. En el plazo de 10 segundos, toda la hemorragia se había detenido. Con la aplicación de solución salina helada sola, los animales de control continuaron sangrando tras 20 segundos.

15 Se duplicó este procedimiento en el músculo de la pata trasera (porteocaudal y músculo tibial craneal) y se obtuvieron resultados similares. Se aplicó péptido (RADA 16-1) a entre el 1 % y el 100 % a heridas en las patas, y se logró hemostasia en todos los casos. Sin embargo, cuando se realizó la transección de una arteria o vena, se necesitó el 2 % o más de material para provocar la hemostasia. Con la aplicación de solución salina helada sola, los animales de control continuaron sangrando tras 20 segundos.

20 Ejemplo 3 (sólo de referencia)

El siguiente ejemplo describe un material de péptido de autoensamblaje y su uso en la aceleración de hemostasia en un hígado.

25 Para demostrar adicionalmente la capacidad de estructuras que contenían péptido para detener la hemorragia de un vaso que tiene presión relativamente baja, se abrió la cavidad intraperitoneal de una rata adulta, se expuso el hígado y el lóbulo izquierdo lateral recibió un corte de rostral a caudal realizando una transección completa de una parte del hígado. Se produjo una hemorragia profusa. Se aplicó una disolución de péptido al 1 % (RADA16-I) al corte y en su proximidad usando una aguja de calibre 27 y una jeringa de 4 cc. Toda la hemorragia se detuvo en el plazo de  
30 10 segundos. Se obtuvo una serie de imágenes. La primera muestra la exposición del hígado; en la segunda, se separa el hígado, y la hemorragia profusa resulta evidente; y en la tercera, se deja que se junten las dos partes del hígado y la hemorragia continúa. Tras tratar el sitio con disolución de péptido al 1 % (aplicada de manera tópica y en el corte), toda la hemorragia se detuvo en el plazo de 10 segundos. Se observó una zona transparente entre las dos mitades del lóbulo izquierdo lateral. Se repitió este procedimiento varias veces con el mismo resultado.

35 Un experimento similar demostró la capacidad de las estructuras peptídicas para detener la hemorragia de un vaso en el hígado que tenía una presión superior. Una serie de imágenes ilustran el experimento. La primera representa la cavidad intraperitoneal abierta y el hígado expuesto; en la segunda, el lóbulo izquierdo lateral recibió un corte transversal realizando una transección completa de una parte del hígado y una ramificación principal de la vena porta; y la tercera muestra la hemorragia profusa a partir del sitio de lesión. Se trató el corte con disolución de péptido al 4 % aplicada de manera tópica y en el corte. Toda la hemorragia se detuvo en el plazo de 10 segundos. Se tiró hacia debajo de la parte inferior del lóbulo izquierdo lateral para mostrar que la estructura peptídica estaba en el corte. El sitio no presentó hemorragia ni siquiera cuando se sometió a este esfuerzo físico. Diez minutos después,  
40 todavía no había hemorragia. Por tanto, la aplicación de disolución de péptido al 4 % provoca la hemostasia completa en un entorno de hemorragia a alta presión en menos de 10 segundos. Se sometió a prueba el tratamiento con una disolución de péptido al 2 % o al 3 % en el mismo tipo de experimento y también se logró la hemostasia completa. El tratamiento con una disolución al 1 % dio como resultado un cese parcial de la hemorragia. Además, 30 segundos tras el tratamiento se eliminó el exceso de estructura peptídica del sitio de lesión y se mantuvo la hemostasia. Se repitió este procedimiento varias veces con el mismo resultado.

50 En otros experimentos se retiró  $\frac{1}{4}$  del lóbulo en el cuadrante inferior derecho del lóbulo izquierdo lateral y se trató el borde con una aplicación tópica de péptido al 2 % (RADA16-I) al sitio de lesión. La hemorragia se detuvo en menos de 10 segundos. Un minuto después se retiró el péptido y se logró la hemostasia completa en el borde del hígado.

55 Ejemplo 4 (sólo de referencia)

El siguiente ejemplo describe un material de péptido de autoensamblaje y su uso en la reducción del flujo de líquido gástrico en un intestino.

60 Se perforó el intestino de una rata adulta con un pequeño corte a nivel del duodeno que dio como resultado la fuga de líquido gástrico al interior de la cavidad intraperitoneal. Cuando se trató el sitio con disolución de péptido al 2 % (RADA16-I) toda la fuga de líquidos gástricos del intestino se detuvo. Se inyectó un volumen adicional de disolución de péptido al 2 % en el duodeno a nivel de la lesión. Esto previno toda la fuga del intestino durante una hora, la duración del procedimiento. En el corte de control a nivel del duodeno, la pared del intestino se invirtió y continuó la  
65 fuga de líquidos gástricos desde el sitio de lesión cuando se dejó sin tratar. Cuando se trató el sitio con disolución de péptido 15 minutos después de la lesión, el tratamiento con péptido también detuvo toda la fuga de este sitio de

lesión. Además, el tratamiento detuvo la progresión de la inversión de la pared intestinal.

Ejemplo 5 (sólo de referencia)

5 El siguiente ejemplo describe un material de péptido de autoensamblaje y su uso en la aceleración de la curación de heridas en la piel.

10 Para demostrar la capacidad de los péptidos de autoensamblaje para potenciar la curación de heridas, se sometieron animales a biopsias en sacabocados de la piel y tejido subcutáneo. Las regiones de las que se tomaron las biopsias o bien se trataron mediante una única aplicación de disolución de péptido de autoensamblaje (RADA16-1) o bien se dejaron sin tratar. Se dejaron las heridas sin vendar. Una serie de imágenes de una prueba de curación de biopsia en sacabocados de 4 mm en la que se trataron animales lesionados con el péptido de autoensamblaje y se compararon con casos coincidentes sin tratamiento ilustra los resultados. Se fotografiaron las heridas en el día 0, día 1, día 4 y día 7. Las heridas tratadas se curaron mucho más rápidamente tal como se demuestra por la 15 contracción del sitio de herida en los tres sacabocados ya en el día 1. El tratamiento con el péptido pareció acelerar la curación en hasta 5 días en algunos casos. En todos los casos, la contracción del sitio de herida sucedió más rápidamente en los casos tratados.

20 Ejemplo 6 (sólo de referencia)

El siguiente ejemplo describe el uso de composiciones que contienen lidocaína.

25 Se mezcló RADA 16 con lidocaína y se aplicó la mezcla a la piel de ratas adultas antes de aplicar una punción. Es una mezcla al 5 % de lidocaína y RADA1-16. Se aplicó a la piel y se dejó durante la duración de las pruebas. Cuando se mezcló con un péptido de autoensamblaje, la respuesta a la punción fue asintomática cuatro veces más tiempo de lo que fue asintomática la respuesta usando lidocaína sola. Además, se aplicaron disoluciones de péptidos de autoensamblaje y lidocaína a los intestinos de dos ratas mientras se realizaba cirugía intestinal. La disolución redujo la peristalsia durante la duración de la cirugía sin ningún efecto secundario aparente en los 30 animales.

La descripción anterior debe entenderse como únicamente representativa y no se pretende que sea limitativa. Sistemas y técnicas alternativos para realizar y usar las composiciones y los dispositivos de la invención y para poner en práctica los métodos de la invención resultarán evidentes para un experto en la técnica y se pretende que queden incluidos dentro de las reivindicaciones adjuntas.

35 Aunque en el presente documento se han descrito e ilustrado varias realizaciones de la presente invención, los expertos habituales en la técnica concebirán fácilmente una variedad de otros medios y/o estructuras para realizar las funciones y/u obtener los resultados y/o una o más de las ventajas descritas en el presente documento, y se considera que cada una de tales variaciones y/o modificaciones está dentro del alcance de la presente invención. De manera más general, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que se pretende que todos los parámetros, dimensiones, materiales y configuraciones descritos en el presente documento sean a modo de ejemplo y que los parámetros, dimensiones, materiales y/o configuraciones reales dependerán de la aplicación o aplicaciones específicas para las que se usan las enseñanzas de la presente invención. Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que experimentación de rutina, muchos equivalentes a las 40 realizaciones específicas de la invención descritas en el presente documento. Por tanto, debe entenderse que las realizaciones anteriores se presentan únicamente a modo de ejemplo y que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y equivalentes de las mismas, la invención puede ponerse en práctica de otro modo distinto del específicamente descrito y reivindicado. La presente invención se refiere a cada característica, sistema, artículo, material, kit y/o método individuales descritos en el presente documento. Además, cualquier combinación de dos o más de tales características, sistemas, artículos, materiales, kits y/o métodos, si tales características, sistemas, artículos, materiales, kits y/o métodos no son mutuamente incompatibles, queda incluida dentro del 45 alcance de la presente invención.

50 Los artículos indefinidos "un" y "una", tal como se usan en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que se indique claramente lo contrario, deben entenderse como que significa "al menos un".

55 La expresión "y/o", tal como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse como que significa "cualquiera o ambos" de los elementos así unidos, es decir, elementos que están presentes de manera conjunta en algunos casos y presentes de manera disyuntiva en otros casos. Otros elementos pueden estar opcionalmente presentes distintos de los elementos específicamente identificados mediante la expresión "y/o", ya estén relacionados o no relacionados con los elementos específicamente identificados a menos que se indique claramente lo contrario. Por tanto, como ejemplo no limitativo, una referencia a "A y/o B", cuando se usa junto con expresiones abiertas tales como "que comprende", puede hacer referencia, en una 60 realización, a A sin B (incluyendo opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, a B sin A (incluyendo opcionalmente elementos distintos de A); en aún otra realización, tanto a A como a B (incluyendo opcionalmente 65

otros elementos); etc.

- 5 Tal como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, “o” debe entenderse como que tiene el mismo significado que “y/o” tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, cuando separa elementos en una lista, “o” u “y/o” deben interpretarse como inclusivos, es decir, la inclusión de al menos uno, pero también incluyendo más de uno, de un número o lista de elementos, y, opcionalmente, elementos adicionales no indicados. Sólo términos que indiquen claramente lo contrario, tales como “sólo uno de” o “exactamente uno de”, o, cuando se usa en las reivindicaciones, “que consiste en”, harán referencia a la inclusión de exactamente un elemento de un número o lista de elementos. En general, el término “o” tal como se usa en el presente documento
- 10 sólo se interpretará como que indica alternativas excluyentes (es decir “una o la otra pero no ambas”) cuando va precedido por términos de exclusividad, tales como “o bien”, “uno de”, “sólo uno de” o “exactamente uno de”. “Que consiste esencialmente en”, cuando se usa en las reivindicaciones, tendrá su significado habitual tal como se usa en el campo de la ley de patentes.
- 15 Tal como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la expresión “al menos uno”, en referencia a una lista de uno o más elementos, debe entenderse como que significa al menos un elemento seleccionado de uno cualquiera o más de los elementos en la lista de elementos, pero que no incluye necesariamente al menos uno de todos y cada uno de los elementos específicamente indicados en la lista de elementos y no excluye ninguna combinación de elementos en la lista de elementos. Esta definición también permite
- 20 que puedan estar opcionalmente presentes elementos distintos de los elementos específicamente identificados dentro de la lista de elementos a la que se refiere la expresión “al menos uno”, ya estén relacionados o no relacionados con los elementos específicamente identificados. Por tanto, como ejemplo no limitativo, “al menos uno de A y B” (o, de manera equivalente, “al menos uno de A o B”, o, de manera equivalente “al menos uno de A y/o B”) puede hacer referencia, en una realización, a al menos un, incluyendo opcionalmente más de un, A, sin B presente
- 25 (e incluyendo opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, a al menos un, incluyendo opcionalmente más de un, B, sin A presente (e incluyendo opcionalmente elementos distintos de A); en aún otra realización, a al menos un, incluyendo opcionalmente más de un, A, y al menos un, incluyendo opcionalmente más de un, B (e incluyendo opcionalmente otros elementos); etc.
- 30 En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, todas las expresiones de transición tales como “que comprende”, “que incluye”, “que porta”, “que tiene”, “que contiene”, “que implica”, “que sostiene” y similares deben entenderse como abiertas, es decir, que significan que incluye, pero no se limita a. Sólo las expresiones de transición “que consiste en” y “que consiste esencialmente en” serán frases de transición cerrada y semicerrada, respectivamente, tal como se expone en el manual de procedimientos de examen de patentes de la Oficina de
- 35 patentes de los Estados Unidos, sección 2111.03.

## REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende
  - 5 compuestos peptidomiméticos de autoensamblaje, que comprenden residuos hidrófobos e hidrófilos alternos, en la que los residuos hidrófilos alternan entre residuos con carga positiva y con carga negativa,
 

10 en la que los compuestos peptidomiméticos de autoensamblaje se seleccionan del grupo que consiste en oligoureas con enlace N,N', oligopirrolinonas, oxazolidin-2-onas, azatidas, azapéptidos,  $\beta$ -péptidos,  $\gamma$ -péptidos,  $\delta$ -péptidos y copolímeros de  $\alpha$ -péptidos,  $\beta$ -péptidos,  $\gamma$ -péptidos y  $\delta$ -péptidos,

15 en la que los péptidos tienen una longitud dentro del intervalo de 6-64 residuos de aminoácido para su uso en un método para inhibir el movimiento de un líquido corporal y/o contaminante sobre o en un animal cuando se administra a un sitio que lo necesita,

en la que los compuestos peptidomiméticos de autoensamblaje son capaces, tras interacción con al menos una especie iónica presente en o sobre un animal, de formar una estructura que inhibe el movimiento de un líquido corporal y/o contaminante sobre o en el animal.
  - 20 2. Composición según la reivindicación 1, en la que la especie iónica es un catión monovalente.
  3. Composición según la reivindicación 2, en la que la especie iónica es  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  o  $\text{Cs}^+$ .
  - 25 4. Composición según la reivindicación 1, en la que el líquido corporal es sangre, líquido intersticial, líquido cefalorraquídeo, líquidos tisulares, líquido producido por un tejido parenquimatoso, exudado seroso, pus, jugo gástrico, orina o bilis.
  5. Composición según la reivindicación 1, en la que el contaminante comprende bacterias, células, microorganismos potencialmente infecciosos, pus, exudado seroso, bilis, líquido pancreático o una sustancia contenida dentro del estómago, intestino o vía urinaria, o un contaminante aéreo.
  - 30 6. Composición según la reivindicación 1, que comprende además un agente terapéutico, agente profiláctico, agente de diagnóstico, un diluyente farmacéuticamente aceptable, carga o aceite.
  - 35 7. Composición según la reivindicación 1, que comprende además antiinflamatorios, vasoconstrictores, antiinfecciosos, anestésicos, factores de crecimiento, células, compuestos orgánicos, biomoléculas, agentes colorantes, vitaminas o metales.
  8. Composición según la reivindicación 1, en la que la estructura se cambia de fase con respecto al material de autoensamblaje antes de dicha interacción.
  - 40 9. Composición según la reivindicación 1, que comprende una pluralidad de nanofibras que tienen un diámetro de aproximadamente 10-20 nm.
  - 45 10. Composición según la reivindicación 1, en la que el material de autoensamblaje está en forma sólida o está contenido en disolución.
  11. Composición según la reivindicación 10, en la que el sólido es un secado por atomización, liofilizado, aglomerado, granulado, una partícula, gel o espuma.
  - 50 12. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición se dispersa sobre o dentro de, se absorbe sobre o dentro de, o se aplica a, un tapón nasal, apósito, sutura, cinta, adhesivo, talla quirúrgica, espuma, matriz, o la composición puede dispensarse como pulverización.
  - 55 13. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición e instrucciones para el uso de la composición en la inhibición del movimiento de un líquido corporal y/o contaminante están contenidos en un kit.
  - 60 14. Composición según la reivindicación 13, en la que el kit comprende además una jeringa o recipiente que comprende uno o más compartimentos, en la que un primer compartimento comprende la composición y un segundo compartimento comprende una disolución que, cuando se combina con la composición, disuelve o hidrata los compuestos peptidomiméticos de autoensamblaje para formar un material capaz de inhibir el movimiento de un líquido corporal y/o contaminante.
  - 65 15. Composición según cualquier reivindicación anterior, en la que la composición es para su administración mediante pulverización, inyección, infusión, espolvoreo, pintado, inmersión o recubrimiento, o por vía oral,

enteral, parenteral, tópica, local, regional, o como enema o supositorio, o se administra por vía oral como oblea, disco, gel, tira, película, comprimido, disolución, suspensión o emulsión.

- 5 16. Composición según cualquier reivindicación anterior, en la que el material es capaz, opcionalmente tras interacción con al menos una especie iónica presente en o sobre un animal, de formar una estructura que proporciona un entorno ópticamente transparente sobre o dentro de la parte de un animal a la que se administra, o en la que no se necesita la irrigación de la parte de un animal con solución salina antes, durante y/o después de producirse una incisión quirúrgica o herida en el animal.
- 10 17. Composición según cualquier reivindicación anterior, en la que la composición es para su administración a una parte de un animal, parte que está dentro de o adyacente a un vaso sanguíneo, tejido, zona urogenital, pulmón, duramadre, intestinos, estómago, corazón, vías biliares, vía urinaria, esófago, cerebro, médula espinal, tracto gastrointestinal, hígado, músculo, arteria, vena, sistema nervioso, ojo, oreja, nariz, boca, faringe, aparato respiratorio, sistema cardiovascular, aparato digestivo, aparato urinario, aparato reproductor, sistema musculoesquelético, hígado, tegumento o sitio de anastomosis.
- 15 18. Composición según cualquier reivindicación anterior, en la que la composición es para su administración durante la resección de un tumor, durante la reparación de una córnea, a una parte del animal para inhibir la hemorragia, para mantener la temperatura corporal de un paciente, a un aneurisma, a una úlcera o a una quemadura.
- 20 19. Composición según cualquier reivindicación anterior, en la que la composición forma una estructura que inhibe el movimiento de un contaminante de manera que se reduce una respuesta inmunitaria de un animal al que se le administra la composición frente al contaminante con respecto a una respuesta inmunitaria del animal frente al contaminante en ausencia de la estructura.
- 25 20. Composición según cualquier reivindicación anterior, en la que la composición es para su administración usando un endoscopio, laparoscopio o catéter, o se administra al interior del animal o a una ubicación de incisión quirúrgica a través de la cual pasa un endoscopio, laparoscopio o catéter, antes y/o después de la incisión.
- 30 21. Composición según cualquier reivindicación anterior, para su uso en un método para inhibir el movimiento de un contaminante en un animal, comprendiendo el método:
- 35 aplicar la composición a una superficie de un componente, comprendiendo el componente un producto sanitario u otro artículo; y
- 40 opcionalmente dejar que la composición interaccione con al menos una especie iónica presente en o sobre el animal para formar una estructura que inhibe el movimiento del contaminante.
- 40 22. Artículo al que se le ha aplicado una composición según la reivindicación 1 sobre una superficie del mismo.
- 45 23. Artículo según la reivindicación 22, que es un producto sanitario.
- 45 24. Producto sanitario según la reivindicación 23, que es una endoprótesis, un catéter o un tapón nasal.
- 50 25. Composición según la reivindicación 1 para su uso en un método para prevenir o minimizar el movimiento de un líquido corporal o sustancia al interior o al exterior de un sitio de cirugía mínimamente invasiva o para prevenir la contaminación de un sitio de cirugía mínimamente invasiva cuando se administra a dicho sitio.
- 55 26. Composición según la reivindicación 1 para su uso en un método para prevenir o minimizar el movimiento de un líquido corporal o sustancia hacia fuera de una herida o sitio de lesión o cirugía o para su uso en método para prevenir la contaminación de una herida o sitio de lesión o cirugía cuando se administra a un sitio que lo necesita antes, durante y/o después de producirse una incisión quirúrgica o herida a un animal, en una cantidad suficiente para inhibir el movimiento del líquido corporal y/o contaminante, composición que va a administrarse en combinación con una disolución que, cuando se combina con la composición, disuelve o hidrata la composición para formar un material capaz de inhibir el movimiento de un líquido corporal o sustancia, y/o contaminante.