



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0809383-0 A2



* B R P I 0 8 0 9 3 8 3 A 2 *

(22) Data de Depósito: 25/03/2008

(43) Data da Publicação: 09/09/2014
(RPI 2279)

(51) Int.Cl.:

A61L 27/22

A61L 27/46

(54) Título: CARGA VAZIA INJETÁVEL PARA
AUMENTAR TECIDO MACIO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 26/03/2007 US 60/920,043

(73) Titular(es): Baxter Healthcare SA., Baxter International INC.

(72) Inventor(es): Andreas Goessl, HEINZ GULLE, John J. Barry,
Melitta Bilban, Monika Mangold

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2008058146 de
25/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/118913de
02/10/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO PARA USO COMO UM LÚMEN DE TECIDO MACIO OU CARGA VAZIA**".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se geralmente a uma composição baseada em fibrina microporosa, injetável, macia elástica, totalmente reabsorvível para uso como um lúmen de tecido macio e carga vazia. A composição do presente pedido exibe características físicas, tais como propriedades mecânica, tipicamente vistas nos elastômeros, e estabilidade mecânica, superiores a fibrina sozinha. De acordo com os ensinamentos da presente invenção, uma variedade de propriedades da referida carga vazia pode ser eficaz e finamente sintonizada e alterada pelo tipo de ajuste e teor das partículas, bem como do plasticizante contido na referida composição de carga de vazio.

10

Sumário da Invenção

15 A composição de fibrina da presente invenção é um biomaterial natural. Ela é esterilizável e tem toxicidade potencial baixa. Ela é fácil de usar e a reologia permite injeção e, onde possível, tratamento minimamente invasivo. A alteração do modificador de fibrina (plasticizante) e ou componente particulado pode permitir controle típico entrada de água, intumescimento, degradação e liberação de moléculas bioativas. Além disso, a invenção é totalmente reabsorvível. Ela tem exotérmica razoável e exibe comportamento mecânico elastomérico, tornando-a mecanicamente superior à fibrina sozinha.

20

 Foi observado que se combinando um agente de contraste iodinatado com partículas de fosfato de cálcio (até 200 µm) em coágulos de fibrinogênio cria um material novo muito diferente. Seguindo isto, um número de plasticizantes de fibrina e partículas alternativas foram identificados e o uso da composição foi subsequentemente ampliado para incluir outras indicações de vazios de tecido duros.

25

30 A presente invenção procura estender as indicações possíveis para a composição de fibrina modificada para incluir indicações de tecido macio. Estas incluem, mas não estão limitadas a, oclusão parcial ou total,

aumento, ou enchimento de lúmens de tecido macio e vazios. Lúmens são considerados como sendo o espaço vazio de estruturas tubulares tais como as vasculaturas, trato reprodutivo e trato gastrointestinal. Os vazios são levados a incluir lesões, fissuras, fístulas e diverticulite. Estes vazios podem ser fisiológicos ou o resultado de infecção, cirurgia, cisto, remoção de tumor, ou dano traumático ou remodelagem do tecido macio.

Breve Descrição dos Desenhos:

A Figura 1 mostra a liberação de fluoresceína de coágulos de fibrina sem plasticizante e com ou iodixanol ou glicerol;

10 A Figura 2 mostra a elasticidade do material e a variação da viscosidade dos coágulos com concentrações diferentes de agentes de contraste; e,

15 A Figura 3 mostra dados reológicos de composições contendo iodixanol como um plasticizante e quantidades aumentadas de sais de cálcio.

Descrição Detalhada da Invenção:

A presente invenção refere-se geralmente a um sistema de múltiplos componentes para uma composição de carga de vazio de tecido macio injetável, compreendendo:

20 componente (a) compreendendo fibrinogênio;
 componente (b) compreendendo trombina;
 componente (c) compreendendo pelo menos um plasticizante; e
 componente (d) compreendendo partículas tendo um diâmetro de cerca de 200 µm ou menos.

25 O sistema de múltiplos componentes para uma composição de carga de vazio de tecido macio injetável, conforme definida acima, pode adicionalmente incluir qualquer outro componente adequado para aumentar, fortalecer, suportar, reparar, reconstruir, restabelecer, ocluir ou encher um tecido macio, tais como fatores de crescimento, agentes quimioterápicos e
30 farmacológicos, agentes biologicamente ativos, compostos de endurecimento e/ou adesivos e aditivos minerais. Estes compostos podem estar contido em qualquer dos componentes (a) a (d) do sistema de múltiplos componen-

tes de acordo com a presente invenção, ou pode ser compreendido como componentes extras.

De acordo com um exemplo da presente invenção, o componente de fibrinogênio (a) do sistema de múltiplos componentes conforme definido acima pode adicionalmente compreender uma ou mais das proteínas de matriz extracelular, por exemplo, fibronectina, proteínas celulares associadas, outras proteínas derivadas de plasma, para, por exemplo, fator de coagulação de sangue XIII (FXIII) e proteases, e inibidores de protease, e misturas dos mesmos. A solução de fibrinogênio de acordo com a presente invenção pode também incluir qualquer aditivo que é compreendido no estado da técnica para composições de fibrinogênio científicas e/ou comercialmente disponíveis, por exemplo, soluções de fibrinogênio comercialmente disponíveis.

O termo "fibrinogênio" inclui não somente fibrinogênio *per se*, mas também qualquer substância de formação de coágulo, tais como derivados de formação de coágulo de fibrinogênio, tal como "fibrina I".

A quantidade de fibrinogênio no componente (a) do sistema de múltiplos componentes varia, por exemplo, de cerca de 10 a cerca de 200 mg/ml, tal como de cerca de 30 a cerca de 150 mg/ml, ou de cerca de 75 a cerca de 115 mg/ml.

O componente de trombina (b) do sistema de múltiplos componentes, de acordo com a presente invenção, pode adicionalmente compreender compostos conhecidos na técnica, bem como um ou ambos dos componentes (C) e (d), particularmente o componente de plasticizante (c). Não existe limitação específica com relação à quantidade de trombina usada. Em um exemplo da presente invenção, a quantidade de trombina no referido componente de trombina (b) é tal que ela é pelo menos cerca de 1 IU/ml na composição coagulada final tal como cerca de 30 IU/ml.

O termo "trombina" não inclui somente trombina *per se*, mas também qualquer gelificação induzindo ou coagulando agente de indução para componente (a), por exemplo, um sistema de tampão alcalino fisiologicamente aceitável.

O termo "plasticizante", conforme aqui usado, inclui qualquer substância adequada útil na modificação das propriedades da composição coagulada final, por exemplo, a viscosidade, o comportamento elastomérico, ou a estabilidade mecânica. Em uma concretização da presente invenção, o

5 plasticizante do sistema de múltiplos componentes, conforme definido acima, tem uma baixa osmolalidade, e permite que montagem de fibrina ocorra a uma extensão apropriada.

Em um exemplo da presente invenção, o plasticizante adequado do sistema multicomponente, de acordo com a presente invenção, compre-

10 ende pelo menos um composto orgânico biodegradável solúvel em água, a expressão "composto orgânico biodegradável solúvel em água" adicionalmente incluindo todos os compostos que podem ser degradados em um ambiente biológico, e são pelo menos suficientemente solúveis em água, por exemplo, a temperaturas na faixa de cerca de 10 a cerca de 40°C. O termo

15 biodegradável é também tomado para incluir plasticizantes que não são degradados, mas são bioeliminados, por exemplo, via trajetórias de excreção.

Exemplos do plasticizante do sistema de múltiplos componentes, conforme definido acima, são selecionados a partir do grupo consistindo em agentes de contraste solúveis em água, polietileno glicóis, álcoois polivalentes, tais como glicerol (e derivados de), mono, di, tri e polissacarídeos, e

20 qualquer combinação dos mesmos.

Em um exemplo da presente invenção, o agente de contraste adequado do sistema de múltiplos componentes, de acordo com a presente invenção, compreende pelo menos um composto orgânico contendo iodo.

25 Adicionalmente em um exemplo da presente invenção, composto orgânicos contendo elementos de terra raras, tal como gadolínio, podem ser usados.

Conforme aqui usado, o termo "composto orgânico contendo iodo" inclui todos os compostos que contêm pelo menos um átomo de iodo e/ou íon de iodo, ligado ou fisicamente ou quimicamente, por exemplo, covalentemente ou coordenadamente. A mesma definição aplica-se *mutatis mu-*

30 *tandis* ao composto orgânico contendo elementos terrosos acima mencionados.

Exemplos de agentes de contraste, sem estar limitado a, são diatrizoato (meglumina), iodecol, iodixanol, iofratol, iogulamida, io-hexol, iomeprol, iopamidol, iopromida, iotrol, ioversol, ioxaglato e misturas dos mesmos.

5 De acordo com um exemplo da presente invenção, a quantidade de plasticizante no componente (C) é tal que ela varia de cerca de 10 a cerca de 80% p/v, tal como de cerca de 15 a cerca de 60% p/v ou de cerca de 20 a cerca de 40% p/v, na composição coagulada final.

O termo "partícula" inclui qualquer tipo de modelo ou forma particular na técnica, por exemplo, esférica, angular ou vazada.

Em uma concretização da presente invenção, as partículas do sistema de múltiplos componentes, de acordo com a presente invenção, são biodegradáveis e/ou biocompatíveis, não-tóxicas, não-solúveis em água, inorgânicas e/ou orgânicas. As partículas compreendem, por exemplo, substâncias selecionadas a partir do grupo consistindo em sais de cálcio, tais como trifosfato de cálcio, alfa-trifosfato de cálcio, beta-trifosfato de cálcio, fosfato de cálcio, um polimorfo de fosfato de cálcio, hidroxiapatita, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, compostos poliméricos, tais como polilactide, poliglicolide, policaprolactona, carbonato de politrimetileno, polietileno glicol e copolímeros aleatórios ou ordenados dos mesmos, vidros e cerâmicas biodegradáveis ou biocompatíveis, e qualquer combinação dos mesmos. Em um exemplo, as partículas são selecionadas a partir do grupo consistindo em trifosfato de cálcio, alfa-trifosfato de cálcio, beta-trifosfato de cálcio e fosfato de cálcio, e misturas dos mesmos, tendo uma proporção de Ca/P na faixa de cerca de 1,5 a cerca de 2. As partículas da presente invenção incluem adicionalmente todos os compostos comercialmente disponíveis e/ou misturas conhecidas na técnica a serem usados dentro do significado do componente (d). De acordo com outro exemplo, referidas partículas do sistema de múltiplos componentes da presente invenção têm um diâmetro de menos do que cerca de 100 µm, por exemplo, menos do que cerca de 50 µm. Em um exemplo específico da presente invenção, a quantidade das partículas no componente (d) varia de cerca de 1 a cerca de 50% p/p, tal como

de cerca de 10 a cerca de 45% p/p, ou de cerca de 30 a cerca de 40% p/p com relação à composição coagulada final.

De acordo com uma concretização da presente invenção, a quantidade de fibrinogênio no componente (a) do sistema de múltiplos componentes, conforme definido acima, varia de cerca de 10 a cerca de 200 mg/ml, a quantidade de trombina no componente (b) é tal que ela é pelo menos cerca de 1 IU/ml na composição coagulada final, a quantidade de plasticizante contida no componente (c) é tal que ela varia de cerca de 10 a cerca de 80% p/v na composição coagulada final, e a quantidade das partículas no componente (d) varia de cerca de 1 a cerca de 50% p/p com relação à composição coagulada final.

De acordo com um exemplo específico da presente invenção, a quantidade de fibrinogênio no componente (a) do sistema de múltiplos componentes, conforme definido acima, varia de cerca de 75 a cerca de 115 mg/ml, a quantidade de trombina no componente (b) é tal que ela varia de cerca de 25 IU/ml a cerca de 50 IU/ml na composição coagulada final, a quantidade de plasticizante contida no componente (C) é tal que ela varia de cerca de 30 a cerca de 50% p/v na composição coagulada final, e a quantidade das partículas no componente (d) varia de cerca de 30 a cerca de 40% p/w com relação à composição coagulada final.

Em outra concretização da presente invenção, o sistema de múltiplos componentes para uma composição de carga de vazio injetável, compreende:

componente (a) compreendendo fibrinogênio;
componente (b) compreendendo trombina;
componente (C) compreendendo pelo menos um plasticizante; e
componente (d) compreendendo partículas tendo um diâmetro de cerca de 200 μ m ou menos; no qual um ou mais ou todos os componentes (a) a (d) estão presentes em uma forma sólida.

O sistema de múltiplos componentes, de acordo com a presente invenção, pode conter os componentes ou na forma de uma solução ou de uma dispersão ou de um sólido, por exemplo, como um liofilisato, ou qual-

quer combinação destas. Adicionalmente, os componentes no referido sistema de múltiplos componentes podem estar presentes em recipientes adequados para armazenamento, transporte ou uso do referido sistema de múltiplos componentes. Os recipientes utilizáveis no sistema de múltiplos componentes, de acordo com a presente invenção, não são limitados de qualquer modo, mas incluem recipientes de qualquer tamanho, material ou forma, por exemplo, fracos ou seringas.

Além disso, os componentes de referido sistema de múltiplos componentes podem, por exemplo, estarem contidos em recipientes diferentes, ou podem estar presentes no mesmo recipiente em qualquer combinação, por exemplo, como uma combinação de componentes (b) e (c) em um recipiente, e de componentes (a) e (d) cada em recipientes diferentes.

De acordo com a presente invenção, os recipientes podem, por exemplo, conter um ou mais componentes como um sólido, bem como um solvente separado de referidos componentes por meios de separação no referido recipiente, no qual uma solução dos respectivos um ou mais componentes pode ser preparada por quebra ou remoção de referidos meios de separação. Os componentes (a) a (d) do sistema de múltiplos componentes da presente invenção podem também estar presentes como uma mistura pronta para uso.

Além disso, referidos componentes (a) a (d) presentes em um ou mais recipientes podem também ser parte de um kit, compreendendo o sistema de múltiplos componentes conforme definido. O kit pode adicionalmente compreender qualquer composto adicional utilizável no sistema de múltiplos componentes da presente invenção, por exemplo, agentes auxiliares, sais de tampão, ou soluções tampão. O kit, conforme definido acima, pode também conter meios para misturar os componentes, por exemplo, seringas, adaptadores Luer, tubos, recipientes extras, etc.

Outro aspecto da presente invenção refere-se a uma composição de carga de vazio injetável, compreendendo: componente (a) compreendendo fibrina; componente (b) compreendendo trombina; componente (c) compreendendo pelo menos um plasticizante; e componente (d) compreen-

dendo partículas tendo um diâmetro de cerca de 200 µm ou menos.

De acordo com um exemplo da presente invenção, a composição de carga de vazio de tecido macio injetável é preparada a partir do sistema de múltiplos componentes conforme definido acima, por exemplo, por
5 mistura dos componentes de referido sistema de múltiplos componentes junto, e/ou homogeneização de referidos componentes. A preparação da composição de carga de vazio de tecido macio injetável pode ser efetuada em qualquer temperatura adequada, tal como na faixa de cerca de 18 a cerca de 37°C, por exemplo, a 25°C.

10 Além disso, a composição de carga de vazio de tecido macio injetável, conforme definida acima, pode adicionalmente incluir qualquer componente adequado para, por exemplo, aumentar, fortalecer, suportar, reparar, reconstruir, curar, ocluir ou encher um vazio, tais como fatores de crescimento, agentes quimioterápicos ou farmacológicos, agentes biologicamente ativos, compostos de endurecimento e/ou adesivo, e aditivos minerais.
15 Estes compostos e/ou agentes podem ser quimicamente fixados à matriz, adsorvidos no componente particulado, por exemplo, em partículas contendo sal de cálcio, presas na matriz de fibrina ou contidas como uma molécula livre/partícula de fármaco, por exemplo, um pó.

20 Os componentes (b) a (d) da composição de carga de vazio de tecido macio injetável, de acordo com a presente invenção, são os mesmos conforme definidos para o sistema de múltiplos componentes caracterizado acima.

O termo "fibrina" não somente refere-se a fibrinogênio totalmente
25 coagulado, mas, adicionalmente, inclui qualquer mistura de fibrina e fibrinogênio que pode ocorrer durante formação de fibrina de fibrinogênio usando trombina e, desse modo, inclui qualquer proporção de fibrinogênio/fibrina, e qualquer grau de gelificação e/ou coagulação concebível considerando-se que não tem impacto negativo na composição final injetada no vazio. O
30 componente de fibrina (a) da composição de carga de vazio injetável da presente invenção adicionalmente inclui fibrina com somente uma pequena quantidade de fibrinogênio, ou sem qualquer fibrinogênio deixado na referida

fibrina. Além disso, o termo "fibrina" adicionalmente inclui qualquer forma parcialmente ou totalmente gelificada ou coagulada de componente (a), conforme definido acima.

5 De acordo com um exemplo da presente invenção, a quantidade de fibrina no referido componente de fibrina (a) da composição de carga de vazio injetável, conforme definido acima, varia de cerca de 5 a cerca de 100 mg/ml, tal como de cerca de 15 a 65 mg/ml, ou de cerca de 30 a 65 mg/ml na composição coagulada final.

10 De acordo com outro exemplo, a quantidade de fibrina no referido componente de fibrina (a) da composição de carga de vazio injetável da presente invenção varia de cerca de 5 a cerca de 100 mg/ml na composição coagulada final, a quantidade de trombina no componente (b) é pelo menos cerca de 1 IU/ml na composição coagulada final, a quantidade de plastificante contida no componente (c) varia de cerca de 10 a cerca de 80% p/v na
15 composição coagulada final, e a quantidade de partículas no componente (d) varia de cerca de 1 a cerca de 50% p/p com relação à composição coagulada final.

De acordo com a presente invenção, a composição de carga de vazio injetável, conforme definida acima, está em um estado gelificado ou
20 coagulado, e tem uma viscosidade adequada para injeção no vazio de tecido macio.

Conforme aqui usado, o termo "gelificado" significa qualquer estado de viscosidade elevada quando comparado ao estado inicial. Isto pode ser observado, por exemplo, na formação de fibrina de fibrinogênio, ou em
25 um sistema finamente disperso de pelo menos uma fase sólida e pelo menos uma fase líquida, tal como um coloide. Adicionalmente, o termo "gelificado" inclui todos os estados de gelificação conhecido na técnica.

O termo "coagulado" significa, por exemplo, um gel compreendendo fibrina, e inclui qualquer tipo de estado de coagulação conhecido na
30 técnica.

Os exemplos apresentados abaixo são providos como um guia de como o material pode ser utilizado para ocluir, aumentar ou encher os

vazios e lúmens de tecido macio, e não são para serem construídos como limitando a invenção de qualquer modo.

Materiais:

5	Solução vedante de fibrina –	Pó de fibrinogênio secado por congelamento reconstituído com solução de aptinina a uma concentração de proteína coagulável total de 91 mg/ml.
10	Lodixanol	- 5-[acetil-[3-[acetil-[3,5-bis(2,3-di-hidroxi-propil-carbamoyl)-2,4,6-triiodo-fenil]-amino]-2-hidróxi-propil]-amino]-N,N'-bis(2,3-di-hidroxi-propil)-2,4,6-triiodo-benzeno-1,3-dicarboxamida
15	Iohexol	- 5-(acetil-(2,3-di-hidróxi-propil)-amino)-N,N'-bis(2,3-di-hidroxi-propil)-2,4,6-triiodo-benzeno-1,3-dicarboxamida
	Fluoresceína	- 2-(6-hidróxi-3-oxo-xanten-9-il)ácido benzóico
20	Partículas	- Partículas de fosfato de tricálcio (TCP), 35 µm, esféricas (Plasma Biotol, Derby UK) Partículas de hidroxiapatita (HA) derivadas de MBCP 60% HA/40% TCP triturado, Biomatlante, França.
25	Solução Tampão de Fosfato –	NaCl Tamponado de Fosfato (0,85% de solução salina) tamponado a pH 7,2
	Trombina	- 500 IU/ml de Pó de trombina secado congelado reconstituído com 5 ml de tampão de trombina, a uma concentração de 500 IU/ml.
30	Tampão de trombina	- 40 mM de CaCl ₂ , dm H ₂ O

Exemplo I: Preparação de composição de carga de vazio (contendo fibrina, plasticizante e um fármaco candidato) para o tratamento de Fístulas.

Neste exemplo a composição é pretendida para injeção em va-

zios de tecido macio onde enchimento e distribuição de fármaco local é um requerimento. Um exemplo de tal requisito seria no tratamento de fístulas onde o vazio pode ser enchido com um material de liberação de antibiótico. A fibrina funciona como uma matriz biológica que permite fixação/infiltração de fibroblasto, e que cura natural ocorra (Brown *et al* 1993). Além disso, o uso de um agente de contraste como o plasticizante permite visualização e controle da aplicação.

Neste exemplo, o termo antibiótico é significativo para descrever qualquer agente antimicrobial que pode produzir um efeito terapêutico desejado. Ele inclui os antibióticos "clássicos" a partir dos grupos aminoglicosídeos/carbacefems/carbapenems/cefalosporinas/glicopeptídeos/marolidos/mobactams/penicilinas/polipeptídeos/sulfonamidas e tetracilides (solúveis em água ou solventes orgânicos) e agentes antimicrobiais recentemente identificados, tais como prata particulada/coloidal ou bismuto tióis.

O termo fístulas no contexto é tomado para significar fístulas simples não-ramificadas a partir dos grupos (mas não-limitados a) fístulas anais, fístulas anorretais, fístulas parteriovenosa, fístulas gástricas, fístulas intestinais, fístulas vaginais, e fístulas broncoesofageais. A "fluidez" da composição por um período de tempo pós-mistura pode permitir melhor enchimento de fístulas mais complexas e taxas de sucesso aumentadas quando do tratamento das mesmas (quando comparado a fibrina normal). Contudo, adicionalmente, investigação é requerida para demonstrar isto.

Método:

A composição é injetada como um líquido em um vazio (molde). Após uma hora as composições coaguladas são transferidas para uma solução salina de tampão de fosfato, e a liberação de fluoresceína medida.

Coágulos com glicerol: Um plasticizante com 40% (glicerol) e 10 IU/ml de solução de trombina é preparado em um tampão de diluição de trombina (40 mM de CaCl_2 em água destilada dupla). A solução é então homogeneizada. A solução é centrifugada para remover bolhas e esterilizada por filtração através de um filtro de 0,22 μm . O fibrinogênio é misturado com trombina/plasticizante em uma proporção de 1:1 (portanto, a concentração

de plasticizante no coágulo gelificado é repartida ao meio).

Para isto, 1 ml da solução de glicerol/trombina é transferida para uma seringa de 5 ml. 1 ml de fibrinogênio (91 mg/ml) é transferido para uma seringa separada de 5 ml. As partículas (fluoresceína em pó secada 0,05 g) são pesadas e colocadas em outra seringa de 5 ml.

As seringas contendo as partículas e a trombina são ligadas via um adaptador Luer, e a trombina/glicerol e partículas homogeneizadas por transferência dos conteúdos de seringa para seringa totalmente.

As seringas contendo a trombina/glicerol/partículas e o fibrinogênio são ligadas, via um adaptador Luer e os conteúdos homogeneizados.

O material permanece líquido por aproximadamente 1-1,5 minutos. Durante este tempo ele pode ser injetado no defeito ou alternativamente após uns poucos minutos ele pode ser distribuído como um gel pré-formado.

Coágulos com iodixanol: um plasticizante 60% (iodixanol) e 75 IU/ml de solução de trombina é preparado em um tampão de diluição de trombina (40 mM de CaCl_2 em água destilada dupla). A solução é, então, homogeneizada. A solução é centrifugada para remover bolhas e esterilizada por filtração através de um filtro de 0,22 μm . O fibrinogênio é misturado com trombina/plasticizante em uma proporção de 1:1 (portanto, a concentração de plasticizante no coágulo gelificado é repartida ao meio a 30%).

Para isto, 2 ml da solução de trombina/agente de contraste é transferida para uma seringa de 5 ml. 1 ml de fibrinogênio (91 mg/ml) é transferido para uma seringa de 5 ml separada. As partículas (fluoresceína em pó secada em 0,05 g) são pesadas e colocadas em outra seringa de 5 ml.

As seringas contendo as partículas e a trombina são ligadas, via um adaptador Luer, e a trombina/CA e partículas homogeneizadas por transferência dos conteúdos da seringa para seringa completamente.

As seringas contendo a trombina/CA/partículas e o fibrinogênio são ligadas, via um adaptador Luer, e os conteúdos homogeneizados. O material que permanece líquido por aproximadamente 1 minuto durante este pode ser injetado no vazio ou alternativamente após uns poucos minu-

tos ele pode ser distribuído como um gel pré-formado.

A liberação de fluoresceína de coágulos de fibrina sem plasticizante e com ou iodixanol ou glicerol pode ser tomada da Figura 1. A presença do plasticizante, em adição a mudança das propriedades do material, altera a liberação do fármaco candidato permitindo uma liberação mais rápida ou uma liberação mais prolongada/sustentada permitindo, desse modo, a adaptar a atividade antimicrobial.

Exemplo II: Composição contendo fibrina, um agente de contraste e fosfato de cálcio para uso como um agente de massa no tratamento de incontinência de estresse urinária

Em 1994, injeção de colágeno para aumentar o esfíncter uretral recebeu aprovação do FDA para o tratamento de incontinência de estresse associada com deficiência intrínseca do esfíncter (ISD) nas mulheres, e incontinência de pós-prostatectomia nos homens. O colágeno bovino ainda permanece o padrão ouro apesar de problemas, tais como reação alérgica e falha devido à biodegradação (Achtari *et al*, 2006). Embora a literatura sugira que a falha do colágeno esteja ligada mais a um nivelamento dos depósitos de colágeno preferivelmente do que a reabsorção do colágeno (Barth *et al*, 2005). Enquanto muitos dos novos agentes de massa que estão sendo investigados estão procurando uso de materiais não-degradáveis, eles estão também tentando usar materiais que têm viscosidades e elasticidades mais próximas àsquelas do tecido natural.

A composição de fibrina/agente de contraste/hidroxiapatita, neste exemplo, pode ser usada no lugar de colágeno. A composição é um material elástico macio melhor adequado à aplicação do que fibrina sozinha que colapsaria em um modo similar à colágeno.

A composição de fibrina/agente de contraste/hidroxiapatita, conforme definida acima, pode também incluir qualquer outro componente adequado para promover reparo de tecido natural. Um exemplo de tal molécula seria BMP-2. Uma lista mais extensiva de fatores de crescimento/agentes bioativos preferidos é detalhada na Patente cedida US 5752974, que é, desse modo, incorporada por referência. Estes compostos e/ou agentes podem

ser quimicamente fixados à matriz, adsorvidos no componente particulado, por exemplo, em partículas contendo sal de cálcio, presos na matriz de fibrina, ou contidos como uma molécula livre/partícula de fármaco, por exemplo, um pó.

5 Método:

Ou 80% ou 60% de plasticizante (agentes de contraste iodixanol ou io-hexol) e 75 IU/ml de solução de trombina é preparado em um tampão de diluição de trombina (40 mM de CaCl_2 em água destilada estéril). A solução é, em seguida, homogeneizada. A solução é centrifugada para remover
10 bolhas, e esterilizada por filtração através de um filtro de 0,22 μm . O fibrinogênio é misturado com trombina/agente de contraste (CA) em uma proporção de 1:1 (portanto, a concentração de plasticizante no coágulo gelificado é repartida ao meio para 40 ou 30%).

Para isto, 2 ml da solução de trombina/agente de contraste é
15 transferida para uma seringa de 5 ml. 2 ml de fibrinogênio (91 mg/ml) é transferido para uma seringa de 5 ml separada. As partículas de fosfato de cálcio (ca. 35 μm) são incorporadas como percentagem por peso do volume de coágulo final (p/v). Estas são pesadas e colocadas em outra seringa de 5 ml.

20 As seringas contendo as partículas e a trombina são ligadas, via um adaptador Luer, e a trombina/CA e partículas homogeneizadas por transferência dos conteúdos de seringa para seringa completamente. As seringas contendo trombina/CA/partículas e o fibrinogênio são ligadas, via um adaptador Luer, e os conteúdos homogeneizados. O material permanece líquido
25 por aproximadamente 1 minuto durante este tempo e ele pode ser injetado no defeito, ou alternativamente após uns poucos minutos ele pode ser distribuído como um gel pré-formado.

As figuras em anexo demonstram porque a composição da invenção representa uma boa alternativa ao colágeno. A elasticidade do material e a capacidade de adaptar a viscosidade dos respectivos coágulos com
30 concentrações diferentes de agentes de contraste e de TCP podem ser tomadas da Figura 2. Os dados reológicos de composições contendo iodixanol

como plasticizante e quantidades aumentadas de sais de cálcio podem ser tomadas da Figura 3.

A composição pode também ser considerada para uso como uma agente de massa para o esfíncter cardíaco no tratamento de Doença de Refluxo Gastroesofageal (GERD). Enquanto o tratamento de GERD por este método tem sido verificado ser ambos praticável e seguro (Zhi *et al*, 2005), é possível que a presença do medidor de opacidade de raios X pode permitir monitoramento em tempo real do procedimento, e prevenir injeção transmuramente através da parede do esôfago. Complicações tais como estas podem ser não-detectadas no momento do procedimento, e podem conduzir a efeitos adversos.

Exemplo III: Oclusão de Tecido

Dispositivos oclusivos são usualmente materiais intumescíveis. Alguns plasticizantes conferem esta propriedade da composição da invenção. Isto é principalmente devido a molécula de plasticizante grande ser presa na composição, e ser incapaz de se difundir rapidamente a partir da matriz. O resultado de rede é entrada de água e intumescimento do material para equilibrar as forças osmóticas.

Obturadores de Osso: são bem-conhecidos na técnica (Patente US 6607535, US 5861043 que são aqui incorporadas por referência) e são usadas para restringir ou prevenir passagem de cimento de osso no canal medular durante cirurgia de substituição de quadril. Na patente US 6605294, um obturador de hidrogel que hidrata rapidamente para ocluir o canal de femoral é introduzido. Estes obturadores de osso de hidrogel não suportam peso, mas são esperados ter benefícios significantes sobre obturadores de polietileno não-degradáveis que permanecem como parte do implante. Uma composição injetável de fibrina contendo iodixanol e trifosfato de cálcio pode também ser usada como um obturador de osso. A composição no Exemplo 2 é uma matriz que hidrata rapidamente que intumescer em contato com fluido assegurando um ajuste hermético entre a composição da invenção e o canal femoral. Vantagens adicionais de uso da composição da invenção são que ela pode ser distribuída minimamente invasivamente e a distribuição

pode ser monitorada devido a presença do medidor de opacidade de raios X.

Esterilização Reversível: A composição de fibrina injetável pode ser distribuída via um cateter para a prevenção de gravidez, conforme descrito na Patente US 5752974 cedida. Por este método a composição é injetada tal que os tubos de Fallopian são enchidos/bloqueados. A hidratação rápida e intumescimento da composição previnem o ovo ou espermatozoide de passar através de ou ao redor da composição. A fibrina então funcionaria como uma matriz biológica que permite cicatrização natural, e que formação de tecido de cicatriz fibroso ocorra (Brown *et al* 1993). Moléculas bioativas (tais como fator de crescimento epidermal (EGF), fator de crescimento alfa de transformação (TGF-[alfa]), fator de crescimento beta de transformação (TGF-[beta]), fator de crescimento de célula endotelial humano (ECGF), fator de estimulação de colônia de macrófago de granulócito (GM-CSF), proteína morfogenética de osso (BMP), fator de crescimento de osso (NGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fator de crescimento similar à insulina (IGF), e/ou fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF)), podem também serem incorporados na matriz para adicionalmente suportar/promover formação de tecido. Um conjunto completo de agentes terapêuticos que podem ser distribuídos desse modo está listado na Patente WO 2005086697 cedida e é, desse modo, incorporada por referência. O procedimento pode ser revertido por excisão da porção bloqueada e reconexão do tubo.

Oclusão Dental: A composição da invenção seria usada para ocluir e vedar a linha de goma em seguida a cirurgia dental. A composição é permitida hidratar, intumescer e ocluir, proporcionando uma barreira contra fluidos orais/ materiais alimentícios e bactéria. A composição absorvível será degradada e substituída pelo tecido natural.

Oclusão Vascular: pode ser usada para limitar ou bloquear fluxo de sangue durante uma técnica de cirurgia, ou durante o tratamento de uma patofisiologia. Exemplos de tais patofisiologias podem ser a limitação do fluxo de sangue para um tumor ou para um aneurisma. A capacidade de distri-

buir agentes terapêuticos junto com a composição pode adicionalmente aumentar a adequabilidade da composição. No caso de um aneurisma, o fluxo de sangue para o vaso enfraquecido pode ser restringido, e uma molécula vasoativa incorporada para permitir remodelagem da vasculatura ao redor do vaso enfraquecido. A vantagem da composição da invenção é o intumescimento para assegurar um bom ajuste entre a composição e o vaso. A alteração do plasticizante de fibrina pode permitir controle fino de entrada de água, intumescimento, degradação, e liberação dos agentes terapêuticos.

Exemplo IV: Distribuição de fármaco Local

O uso da composição como um veículo de distribuição de fármaco local para tratar estados de doença, tais como doença cardiovascular, doença de disco degenerativa, úlceras pépticas de geração, ou o tratamento de tumores. A composição pode ser injetada como um líquido, ou um gel pré-formado, em/adjacente a, ou distante do tecido afetado. A distribuição específica de local do material evitaria a necessidade de uma alta dose sistêmica para alcançar níveis de dose eficazes no tecido. Desse modo, reduz-se a probabilidade de toxicidade. É também possível que a composição possa funcionar mecanicamente em adição a liberação de um terapêutico. Por exemplo, em uma úlcera péptica de geração, a composição da invenção pode ser injetada adjacente à úlcera onde ela agiria mecanicamente para restringir o fluxo de sangue para a área. Este efeito seria aumentado pela distribuição local do vasoconstritor epinefrina. Similarmente, o uso da formulação pode ser usado para proporcionar suporte mecânico em reparo de disco degenerativo, enquanto simultaneamente distribui agentes anti-inflamatórios ou agentes esteroidais.

Citotoxinas e/ou anticorpos, analgésicos, anticoagulantes, compostos anti-inflamatórios, composições antimicrobiais, citoquinas, fármacos, fatores de crescimento, interferons, hormônios, lipídios, osso desmineralizado ou proteínas morfogenéticas de osso, fatores de indução de cartilagem, oligonucleotídeos, polímeros, polissacarídeos, polipeptídeos, inibidores de protease, vasoconstritores, vasodilatadores, vitaminas e minerais (Patent RE39192), as propriedades aumentadas do material da presente invenção e

a capacidade de se adaptar às taxas de liberação (Figura 1.), tornam estes mais adequados como um veículo de distribuição de fármaco local. Classes adequadas de terapêuticos incluem, mas não estão limitadas a, agentes vasoativos, agentes neuroativos, hormônios, fatores de crescimento, citoquinas, anestésicos e relaxantes musculares, esteroides, antibióticos, anticoagulantes, agentes anti-inflamatórios, agentes antiproliferação, agentes anti-úlceras, antivirais, agentes de imunomodulação, agentes citotóxicos, agentes profiláticos, antígenos e anticorpos. Um conjunto completo de agente terapêuticos que podem ser distribuídos, desse modo, estão listados nas Patentes WO 2005086697 e US Nº 6605294 cedidas que são, desse modo, incorporadas por referência em suas totalidades.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para uso como um lúmen de tecido macio ou carga vazia, caracterizada pelo fato de que compreende fibrinogênio, trombina, pelo menos um plasticizante e micropartículas tendo um diâmetro médio entre 0,01 - 200 μ ou menos.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que as micropartículas são uma micropartícula contendo cálcio.
3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um agente de contraste de raios X.
4. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um agente de contraste selecionado a partir do grupo consistindo em agentes de contraste de raios X, agentes de contraste de CT, e agentes de contraste de MRI.
5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um componente adicional selecionado a partir do grupo consistindo em fatores de crescimento, agentes quimioterápicos, agentes farmacológicos e agentes biologicamente ativos, tais como antibióticos selecionados a partir do grupo consistindo em aminoglicosídeos, carbacefens, carbapenems, cefalosporins, glicopeptídeos, marolides, monobactams, penicilinas, polipeptídeos, sulfonamidas e tetracilides solúveis em água e solúveis em solventes orgânicos, e prata ou bismuto particulado/coloidal tióis; fatores de crescimento e agentes biologicamente ativos selecionados a partir do grupo consistindo em fator de crescimento epidermal (EGF), fator de crescimento-alfa de transformação (TGF-[alfa]), fator de crescimento-beta de transformação (TGF-[beta]), fator de crescimento de célula endotelial humana (ECGF), fator de estimulação de colônia de macrófago granulócito (GM-CSF), proteína morfogenética de osso (BMP), fator de crescimento de osso (NGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fator de crescimento similar à insulina (IGF), e/ou fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF); terapêuticos selecionados a partir do grupo consistindo em citotoxinas, anticorpos, analgésicos, anticoagulantes, compostos anti-

inflamatórios, composições antimicrobiais, citocinas, interferons, hormônios, lipídios, proteínas de osso desmineralizada, fatores de indução de cartilagem, oligonucleotídeos, polímeros, polissacarídeos, polipeptídeos, inibidores de protease, vasoconstritores, vasodilatadores, vitaminas e minerais, agentes vasoativos, agentes neuroativos, anestésicos, relaxantes musculares, esteroides, anticoagulantes, agentes anti-inflamatórios, agentes de antiproliferação, agentes antiúlcera, antivirais, agentes de imunomodulação, agentes citotóxicos, agentes profiláticos, antígenos e anticorpos.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizada pelo fato de que o componente adicional pode estar contido ou no fibrinogênio, trombina, plasticizante, ou micropartículas.

7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o componente de fibrinogênio contém uma ou mais das seguintes proteínas selecionadas a partir do grupo consistindo em fibronectina, proteínas associadas celulares e proteínas derivadas de plasma.

8. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o componente de fibrinogênio compreende pelo menos uma proteína selecionada a partir do grupo consistindo em Fator XIII, proteases, inibidores de protease, ou misturas dos mesmos.

9. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o componente de trombina contém as micropartículas.

10. Composição de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a micropartícula é uma micropartícula de fosfato de cálcio.

11. Composição de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 9, caracterizada pelo fato de que o agente de contraste é um composto orgânico contendo iodo.

12. Composição de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o composto orgânico contém um elemento terroso.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o composto orgânico contém gadolínio.

14. Composição de acordo com a reivindicação 3 ou 11, caracte-

rizada pelo fato de que o agente de contraste é selecionado a partir do grupo consistindo em diatrizoato, iodecol, iodixanol, iofratol, iogulamida, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromida, iotrol, ioversol, ioxagulato e metrizamida, e misturas dos mesmos.

5 15. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade de plasticizante na composição é de 10 a 80% da formulação final.

10 16. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que a quantidade de plasticizante na composição é de 15 a 60% p/v da formulação final.

17. Composição de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que a quantidade de plasticizante na composição é de 20 a 40% p/v da formulação final.

15 18. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a partícula contendo cálcio é selecionada a partir do grupo consistindo em fosfato de tricálcio, fosfato de alfa-tricálcio, fosfato de beta-tricálcio, fosfato de cálcio, um polimorfo de fosfato de cálcio, hidroxiapatita, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, alfa-trifosfato de cálcio, beta-trifosfato de cálcio, e misturas dos mesmos.

20 19. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que as micropartículas têm um diâmetro médio de 0,01 µm a 100 µm.

25 20. Composição de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que as micropartículas têm um diâmetro médio de 0,01 µm a 50 µm.

21. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o peso da micropartícula é de 1 a 50% p/p da composição total.

30 22. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o peso da micropartícula é de 10 a 45% p/p da composição total.

23. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracte-

rizada pelo fato de que o peso da micropartícula é de 30 a 40% p/p da composição total.

24. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade de fibrina na composição é 10 a 200 mg/ml.

5 25. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade de fibrina na composição é 25 mg/ml - 50 mg/ml.

26. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição está presente na forma de uma solução dependendo das proporções dos componentes.

10 27. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição está presente na forma de uma dispersão dependendo das proporções dos componentes.

28. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição está presente na forma de um sólido dependendo das proporções dos componentes.

15

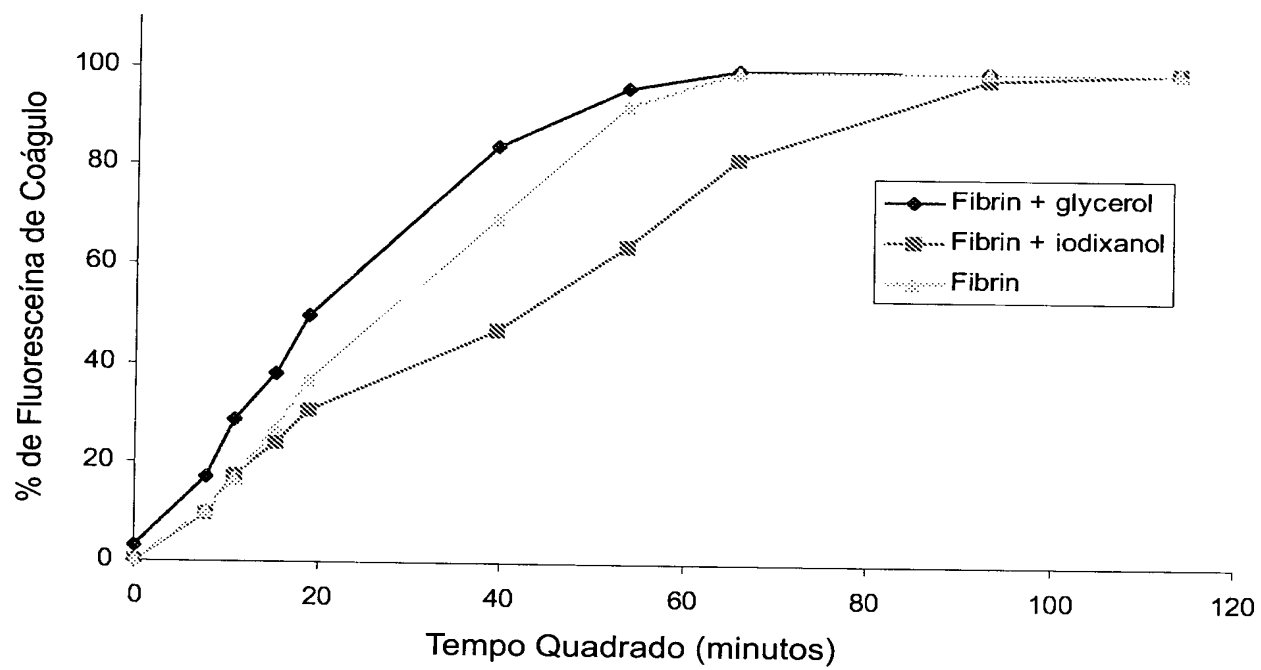


Fig 1.

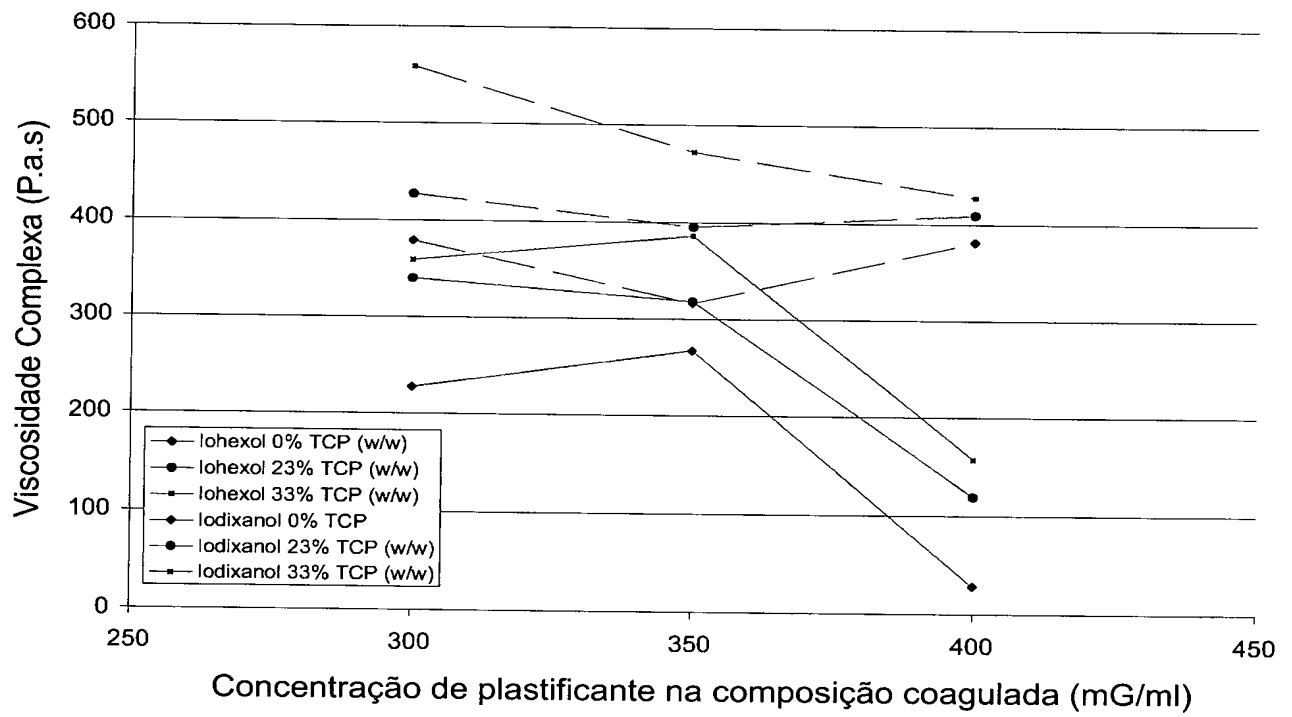


Fig 2.

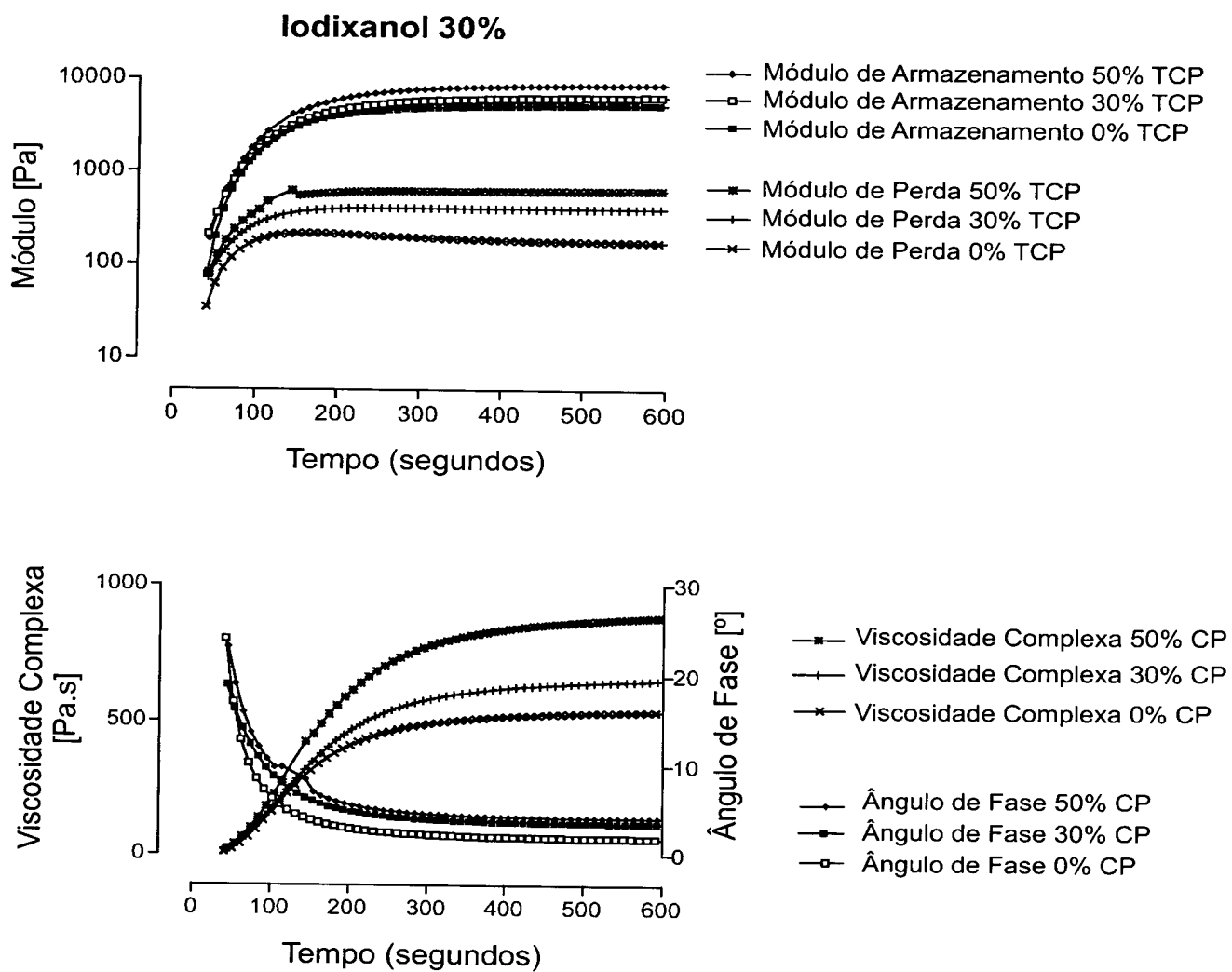


Fig 3.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO PARA USO COMO UM LÚMEN DE TECIDO MACIO OU CARGA VAZIA"**.

5 A presente invenção refere-se a composição baseada em fibrina microporosa injetável, totalmente reabsorvível, para uso como um lúmen de tecido macio e carga de vazio. A composição do presente pedido exibe características físicas, tais como propriedades mecânicas tipicamente vistas em elastômeros e estabilidade mecânica, que é superior a fibrina sozinha. Uma variedade de propriedades da composição da presente invenção pode
10 ser eficaz e finamente sintonizada e alterada pelo ajuste do tipo e conteúdo das partículas, bem como do plasticizante contido na composição de carga de vazio.