

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 864 658**

51 Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61L 24/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2015 PCT/IL2015/050473**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15170327**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2015 E 15789719 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020 EP 3139962**

54 Título: **Adhesivos y selladores biológicos y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

05.05.2014 US 201461988463 P

04.11.2014 US 201462074724 P

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

14.10.2021

73 Titular/es:

**ADVANCED MEDICAL SOLUTIONS ISRAEL
(SEALANTIS) LTD (100.0%)**

**Malat Building, 2nd Floor, Technion City
3200004 Haifa, IL**

72 Inventor/es:

**KIMHI, OHAD;
LANGZAM-SINAI, RONIT;
BIANCO-PELED, HAVAZELET;
MILGROM, CHARLES y
LEV, RINA**

74 Agente/Representante:

VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester

ES 2 864 658 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

Adhesivos y selladores biológicos y métodos de uso de los mismos

5 Campo de la invención

Esta invención está dirigida, entre otros, a los adhesivos y selladores biológicos y a los métodos de fabricación y uso de los mismos.

10 Antecedentes de la invención

Adhesivos y selladores

15 Los adhesivos quirúrgicos se han usado cada vez más para mejorar o al menos reemplazar parcialmente las tecnologías tradicionales de cierre de las heridas, tales como las suturas y las grapas, lo que ofrece capacidades de sellado mejoradas y taponamiento de las fugas no deseadas.

20 A pesar de los desarrollos recientes y el aumento de la demanda clínica, la mayoría de los productos actualmente disponibles adolecen de serios inconvenientes. Uno de los inconvenientes es el corto período de tiempo disponible para su correcta aplicación en el sitio tratado y otro es el poco tiempo que permanecen adhesivos después de la aplicación.

25 La publicación de solicitud de Estados Unidos número US2005069589 de Lowinger y otros describe un sellador adhesivo para tejidos que incluye una proteína reticulable en una solución, que cuando se combina con una solución del agente reticulante que incluye un aldehído y una especie que contiene aminoácidos reactivos con el aldehído, reticula para formar un sello.

30 Se afirma que el sellador es muy adecuado para unir tejido solo o en combinación con un parche. Tal sistema puede no ser fácil de usar ya que puede limitar el período de tiempo para la aplicación del adhesivo.

35 La publicación de solicitud internacional número WO2010146582 está dirigida a los adhesivos reforzados de múltiples componentes que incluyen una composición de materia unttable curable y no curada y un agente reforzante inerte biocompatible que incluye al menos un agente de curado, en donde la composición no curada aplicada a una superficie se caracteriza por ser capaz de curarse después de añadir el agente reforzante a la composición no curada y en donde la composición curada junto con el agente reforzante añadido está configurada para tener un soporte mecánico y una resistencia mejorados. Después de la colocación del componente fibroso que contiene el agente de curado, el proceso de curado comienza espontáneamente. El método y sistema del documento WO2010146582 proporciona la capacidad de controlar el tiempo de aplicación del adhesivo ya que el cuidador controla completamente la segunda etapa de aplicación del agente reforzante y el curado se produce solo una vez
40 que se practica esta segunda etapa.

45 Sin embargo, un inconveniente de este método puede ser que el curado a menudo se produce inmediatamente después de la aplicación del agente reforzante. Como ejemplo, si la composición curable contiene albúmina y el agente reforzante contiene glutaraldehído, la reacción de reticulación se iniciará inmediatamente después de crear contacto entre la albúmina y el glutaraldehído. Como resultado, el cuidador no puede mejorar o alterar el posicionamiento del agente reforzante en la superficie una vez aplicado.

50 La publicación de solicitud de Estados Unidos número US2010303891 describe una capa biocompatible que retrasa específicamente la liberación de NO como un agente.

55 La patente de Estados Unidos número US6124373 describe un método para controlar el punto de gelificación de un cemento para huesos que contiene poli(fumarato de polipropileno), un monómero reticulante, un iniciador, un relleno inorgánico y un iniciador de radicales. El punto de gelificación se controla al variar el peso molecular del poli(fumarato de polipropileno) mientras se mantiene el peso molecular medio ponderado (Mw) del poli(fumarato de polipropileno) por encima de 2000 y el índice de polidispersidad del poli(fumarato de polipropileno) por debajo de 2.

60 La publicación de solicitud de Estados Unidos número US2003175327 describe las composiciones hemostáticas útiles para promover la hemostasia en los sitios activos de las heridas sangrantes. Las composiciones hemostáticas incluyen típicamente un artículo que contiene celulosa, por ejemplo, gasa de algodón y un polisacárido unido covalentemente a la celulosa o un polisacárido reticulado iónicamente y asociado con el artículo. Obviamente, las composiciones tienen que ser capaces de actuar inmediatamente tras la aplicación en el sitio de sangrado, en lugar de actuar de forma controlada después de la aplicación y de este modo las composiciones se preparan ex situ y listas para su uso en su forma final mucho antes de que se necesiten. Algunas de las composiciones incluyen perlas de dextrano reticuladas que incorporan cationes, tal como Ca²⁺. Los cationes incorporados sirven para promover la hemostasia. Los polisacáridos también sirven para establecer la hemostasia, mediante los componentes de
65

coagulación que excluyen por tamaño. Pueden añadirse materiales adicionales para hacer que la composición sea adhesiva.

La patente canadiense número CA2670429 describe un sellador gelificante para un dispositivo médico, que incluye el sellador gelificante: un material viscoelástico que presenta una primera viscosidad durante la introducción en una cavidad corporal y una segunda viscosidad después de permanecer dentro de la cavidad corporal durante un período de tiempo predeterminado, la cavidad corporal es adyacente a un dispositivo médico adaptado para ocluir al menos una parte de la cavidad corporal; en donde el material viscoelástico proporciona una impermeabilidad mejorada a la parte de la cavidad corporal ocluida por el dispositivo médico. El sellador gelificante puede espesarse y luego adherirse a las superficies internas de la cavidad corporal después de permanecer dentro de la cavidad corporal durante un período de tiempo predeterminado. El espesamiento resultado de las reticulaciones se describe como iniciados por: la mezcla de dos componentes que se separan físicamente hasta que se combinan in situ o una condición predominante en el entorno fisiológico, tales como la temperatura, el pH, la fuerza iónica, etc. y la velocidad de la reacción de reticulación y la viscosidad final se describen como dependientes de la concentración de los cationes en la solución.

De manera similar, la publicación de solicitud de Estados Unidos número US2002022676 describe las composiciones de polímeros biodegradables reticulables in situ que incluyen el poli(fumarato de propileno) (PPF), el dimetacrilato de poli(etilenglicol) (PEGDMA) y, opcionalmente, el fosfato betatricoico (beta-TCP) y un método para controlar las características de reticulación de las composiciones, incluida la temperatura de reticulación óptima y el punto de gelificación, así como también las propiedades de las composiciones reticuladas, tales como la resistencia y el módulo de compresión y la capacidad de retención de agua. El punto de gelificación y la temperatura se controlan por la cantidad de PEG en los compuestos.

Barreras de adherencia

La rigidez posoperatoria es una de las complicaciones más comunes de la cirugía del hombro y se asocia con el dolor, la formación de adherencias y la limitación del movimiento. Es probable que la fisiopatología de la complicación de la rigidez sea atribuible a la formación de las adherencias que se desarrollan principalmente entre el músculo deltoides y el manguito rotador subyacente, en el espacio extraarticular. Estas ocurren con frecuencia en los casos de abordaje quirúrgico anterior abierto del hombro (es decir, reducción abierta y fijación interna de las fracturas del hombro, procedimientos de Latarjet, artroplastias totales o parciales del hombro) y, en menor medida, en las reparaciones artroscópicas del manguito rotador o en las estabilizaciones artroscópicas del hombro (es decir, procedimientos de Bankart). Si el área de la adherencia es muy pequeña, la fisioterapia puede ser eficaz para "romper" las adherencias. Sin embargo, no es eficaz en el tratamiento de las adherencias de grandes superficies. Las adherencias también pueden ocurrir en las fracturas del hombro no tratadas quirúrgicamente o secundarias a un traumatismo cerrado en el hombro. Otras articulaciones como el codo y la rodilla pueden verse afectadas de manera similar. Actualmente, ninguno de los productos comerciales de prevención de las adherencias, que se usan actualmente en las cirugías pélvicas y abdominales, están disponible para la prevención de las adherencias después de las cirugías de reparación del manguito rotador, la reducción abierta y fijación interna de las fracturas del hombro, los procedimientos de Latarjet, hombros totales o parciales, los procedimientos artroscópicos de Bankart, traumatismo cerrado del hombro, fracturas del hombro no tratadas quirúrgicamente, el traumatismo del codo o el traumatismo o la cirugía sobre la rodilla.

Una posible solución para prevenir la formación de las adherencias postoperatorias es el uso de una barrera mecánica para evitar el contacto entre las capas musculares dañadas y permitir la curación del tejido con una mínima formación de las cicatrices. Actualmente, existe una gama de productos de prevención de las adherencias, tales como Interceed (J&J), Seprafilm, etc., usadas en los procedimientos quirúrgicos pélvicos y abdominales (Ahmad G, y otros Cochrane Database Syst Rev. 16 de abril de 2008;(2)).

Recientemente se ha propuesto el uso de alginato como un biomaterial prometedor en términos de la prevención de la adherencia (Chaturvedi AA, y otros Br J Surg. Junio de 2013;100(7):904-10; Chaturvedi A.A. y otros J Surg Res. 4 de junio de 2014 pii: S0022-4804(14)00548-4). En los modelos animales, se ha informado que los geles de alginato atenúan las adherencias intraperitoneales posoperatorias después de la abrasión cecal (Chaturvedi 2013, *ibid.*) y la reparación de anastomosis del colon (Chaturvedi 2014, *ibid.*). Sin embargo, ninguno de los materiales mencionados anteriormente ha sido diseñado y usado para la prevención de las adherencias después de las cirugías de reparación del manguito rotador, la cirugía abierta del hombro, el traumatismo cerrado del hombro, las fracturas del hombro, traumatismo del codo o el traumatismo o las cirugías sobre la rodilla.

La patente de Estados Unidos número US 5,266,326 describe un método para modificar las sales del ácido algínico in situ, para formar un gel insoluble, para la prevención y el tratamiento de diversas complicaciones intraarticulares y extraarticulares (columna).

La patente de Estados Unidos número US 6,693,089 describe un método para reducir la adherencia en un sitio del trauma, que incluye formar una película a partir de una solución de alginato, poner en contacto la película con una solución de reticulación para formar una hoja reticulada mecánicamente estable y colocar al menos una parte de la

hoja en el sitio del trauma. El documento US 6,693,089 se refiere además a una barrera antiadherencia que incluye una hoja de alginato reticulado iónicamente que tiene un espesor en un intervalo de 0,25 mm a 10 mm.

5 La publicación de solicitud internacional número WO 2010/117266 se refiere a un sistema de dispensación que puede usarse para introducir un fluido formador de gel en el cuerpo o sobre él que producirá un gel homogéneo in situ.

El documento US 2006/115511 se refiere a las estructuras porosas y a los métodos de uso.

10 El documento US 2010/316577 se refiere a un kit que comprende un alginato y un agente formador de complejos en la forma de una sal insoluble en agua.

El documento US 2007/087038 se refiere a las composiciones y a los métodos gelificantes.

15 Resumen de la invención

La presente invención proporciona un kit de acuerdo con la reivindicación 1. En algunas modalidades, el kit comprende además un manual de instrucciones. En algunas modalidades, el alginato y la sal catiónica bivalente están en una relación de concentración (mg/ml) de 3:1 a 1:6. En algunas modalidades, el alginato y la sal catiónica multivalente están en una relación de concentración (mg/ml) de 1:1 a 1:4. En algunas modalidades, el tampón tiene un valor de pH entre 4 y 5. En algunas modalidades, el tampón es tampón de acetato. En algunas modalidades, la concentración de la sal catiónica multivalente en el primer componente es de 1,5 a 10 veces mayor que la relación estequiométrica del tampón (la sal dentro del tampón) que tiene una concentración de entre 1 y 2000 mM o alternativamente de 100 a 500 mM. En algunas modalidades, la sal catiónica multivalente tiene un tamaño de partícula de entre 0,1 micrómetros y 150 micrómetros.

La presente invención también proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 8.

30 En la presente descripción se describe un método para prevenir, inhibir o reducir la fibrosis, la formación de cicatrices y/o la adherencia en un sitio diana, que comprende el método la etapa de: (a) proporcionar una primera composición y una segunda composición, dicha primera composición comprende una polisacárido reticulable y una sal catiónica multivalente en una relación de concentración (mg/ml) de 30:1 a 1:60, dicha segunda composición comprende un polisacárido reticulable y un tampón, dicho tampón tiene un valor de pH entre 2 a 7 y comprende un ácido y una sal del mismo, (b) aplicar dicha primera composición y dicha segunda composición al sitio diana de esta manera se forma una barrera de adherencia in situ, en donde dicha barrera de adherencia se adhiere a dicho sitio diana.

35 También se describe en la presente descripción un sellador o una barrera de adherencia producida al mezclar una primera composición que comprende alginato y una sal catiónica bivalente en una relación de concentración (mg/ml) de 30:1 a 1:60 y una segunda composición que comprende alginato y un tampón, en donde el tampón tiene un valor de pH entre 2 y 7 y comprende un ácido y una sal del mismo.

Breve descripción de los dibujos

45 La Figura 1 es un gráfico de barras que muestra la presión de rotura del sellador líquido doble mediante el uso del ácido acético o del tampón de acetato.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la presión de rotura y la deformación a la rotura del sellador líquido doble mediante el uso del tampón de acetato a diferentes valores de pH.

50 La Figura 3 es un gráfico que muestra la presión de rotura del sellador líquido doble mediante el uso del tampón de acetato a diferentes concentraciones.

La Figura 4 es un gráfico que muestra la presión de rotura del sellador líquido doble con varias concentraciones de CaCO₃.

La Figura 5 ilustra la medición del intervalo de movimiento completo del hombro.

60 Las Figuras 6A-C representan el efecto de la barrera de adherencia de alginato sobre la mecánica pasiva del hombro en rata.

La Figura 7 muestra la evidencia histológica de la barrera de adherencia de alginato en el hombro de rata.

Descripción detallada de la invención

- En una modalidad, la presente invención proporciona al menos dos componentes distintos y separados (por ejemplo, las composiciones de la materia) que al entrar en contacto forman un adhesivo bioabsorbible. El adhesivo, en algunas modalidades, puede adaptarse para uso interno y ser capaz de adherirse a las superficies y a los tejidos tanto húmedos como secos. En otra modalidad, el adhesivo se utiliza como agente de curado de integumento. "Integumento" de acuerdo con la presente invención es cualquier capa que protege un tejido o un órgano. "Integumento" de acuerdo con las modalidades adicionales, es cualquier capa o tejido que rodea a otro tejido. En otra modalidad, "integumento" es la piel, el tejido conectivo o la mucosidad.
- La presente invención proporciona los kits, los métodos y las composiciones basados en una extensa investigación que dio como resultado resultados inesperados. Específicamente, la presente invención proporciona que la activación/descadenamiento de un catión multivalente dentro de una composición que comprende alginato con un tampón (la segunda composición) da como resultado un sellador superior con respecto a las propiedades físicas del sellador, la capacidad de controlar la reticulación-gelificación del presellador y con respecto a su uniformidad. Un presellador, de acuerdo con algunas modalidades, es una composición que comprende alginato y un catión multivalente inactivo. Un catión multivalente inactivo de acuerdo con algunas modalidades está en la forma de una sal de un catión multivalente, tal como una sal de calcio. Un catión multivalente inactivo de acuerdo con algunas modalidades no puede activar la reticulación/gelificación del alginato. Un catión multivalente inactivo de acuerdo con algunas modalidades es insoluble en una composición que comprende alginato. El tampón de la invención activa el catión multivalente inactivo al entrar en contacto con él.
- En otra modalidad, la presente invención proporciona los medios inesperados para controlar el tiempo de gelificación/reticulación. En otra modalidad, la presente invención proporciona los medios inesperados para controlar las propiedades físicas del adhesivo de la invención. Las propiedades físicas del adhesivo, de acuerdo con una modalidad de la invención, incluyen, pero no se limitan a, la presión de rotura y la tensión de rotura.
- En otra modalidad, los medios inesperados para controlar el tiempo de gelificación/reticulación y los medios inesperados para controlar las propiedades físicas del adhesivo (un gel reticulado) incluyen, pero no se limitan a: el tamaño de la partícula de la sal del catión multivalente, la identidad de la sal del catión multivalente, el tipo de tampón, el valor de pH del tampón, la concentración del ácido dentro del tampón, la concentración de la sal del catión multivalente, la concentración de alginato, la relación entre la sal del catión multivalente y la sal y/o ácido dentro del tampón o cualquier combinación de los mismos.
- En otra modalidad, la presente invención proporciona dos composiciones líquidas: la primera incluye alginato y una sal inactiva catiónica multivalente (por ejemplo, sal de calcio), tales como, pero no limitado a CaCO_3 , la segunda incluye alginato y tampón, tal como, pero no limitado al acetato. En otra modalidad, el líquido es acuoso. En una modalidad, la presente invención proporciona dos composiciones a base de agua.
- En una modalidad, la presente invención proporciona un kit que comprende: un primer componente (por ejemplo, la composición), un segundo componente (por ejemplo, la composición) y, opcionalmente, un manual de instrucciones, en donde el primer componente comprende alginato y una sal de calcio (inactiva) y en donde el segundo componente comprende alginato y un tampón.
- Un experto en la técnica apreciará que el primer componente y/o el segundo componente pueden tomar cada uno la forma de una composición o alternativamente pueden almacenarse en recipientes separados, por ejemplo, una jeringa de doble cámara, adecuada para mezclar dos o más ingredientes para formar una composición. Por consiguiente, los términos "primer componente" y "segundo componente" se usan en la presente descripción de manera intercambiable con "primera composición" y "segunda composición", respectivamente.
- Un experto en la técnica apreciará que pueden usarse muchas jeringas de doble cámara adecuadas para almacenar los ingredientes del adhesivo de la invención antes de mezclarlos y aplicarlos en un sitio diana.
- En una modalidad, el alginato y la sal catiónica multivalente del primer componente forman una composición. En otra modalidad, el alginato y la sal catiónica multivalente del primer componente se almacenan en recipientes separados. En otra modalidad, el alginato y el tampón o el agente tamponador del segundo componente forman una composición. En otra modalidad, el alginato y el tampón o el agente tamponador del segundo componente se almacenan en recipientes separados.
- En otra modalidad, el tampón tiene un valor de pH entre 3,5 y 6. En otra modalidad, el tampón tiene un valor de pH entre 4 y 6. En otra modalidad, el tampón tiene un valor de pH entre 4 y 5. En otra modalidad, el tampón tiene un valor de pH entre 4,4 y 4,6. En otra modalidad, el tampón tiene un valor de pH de 4,5.
- En algunas modalidades, la primera composición comprende alginato y una sal de calcio en una relación de concentración (mg/ml) de 4:1 a 1:8. En algunas modalidades, la primera composición comprende alginato y una sal de calcio en una relación de concentración (mg/ml) de 2:1 a 1:4. En algunas modalidades, la primera composición comprende alginato y una sal de calcio en una relación de concentración (mg/ml) de 1:1 a 1:4. En algunas modalidades, la primera composición comprende alginato y una sal de calcio en una relación de concentración

(mg/ml) de 1:1 a 1:3. En algunas modalidades, la primera composición comprende alginato y una sal de calcio en una relación de concentración (mg/ml) de 1:1 a 1:2.

5 En otra modalidad, un polisacárido reticulable es la pectina. En otra modalidad, un polisacárido reticulable es el alginato. La reticulación (gelificación) de los polisacáridos reticulables, tales como, pero no limitado a: los alginatos, se basa en su afinidad por los cationes multivalentes y su capacidad para unir esos iones selectiva y cooperativamente, un proceso que conduce a la formación de los geles de alginato reticulados iónicamente.

10 En algunas modalidades, el alginato es Protanal LF 200 S (FMC Biopolymers) con un contenido de G de aproximadamente el 70 % o Protanal HF 120 RBS con un contenido de G de aproximadamente el 50 % (FMC Biopolymers). En algunas modalidades, el alginato es cualquier alginato conocido por un experto medio en la técnica.

15 En algunas modalidades, dicha sal catiónica multivalente es una sal catiónica bivalente. En otra modalidad, el término "catión bivalente" es sinónimo del término "catión divalente". Los ejemplos no limitativos de los cationes bivalentes incluyen Pb^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} o Mn^{2+} . Los ejemplos no limitativos de los cationes trivalentes incluyen Al^{3+} o Fe^{3+} .

20 En algunas modalidades, dicha sal catiónica bivalente es una sal de calcio. En algunas modalidades, la sal de calcio es $CaCO_3$. En algunas modalidades, la sal de calcio es $(C_{17}H_{35}COO)_2Ca$. En algunas modalidades, la sal de calcio es $CaCO_3$. En algunas modalidades, la sal de calcio es $CaNa_2P_2O_7$. En algunas modalidades, la sal de calcio es $Ca_2P_2O_7$. En otra modalidad, la sal de calcio es cualquier combinación de $CaCO_3$, $(C_{17}H_{35}COO)_2Ca$, $CaNa_2P_2O_7$, $Ca_2P_2O_7$, en donde cada posibilidad es una modalidad separada de la presente invención.

25 En algunas modalidades, dicha sal catiónica bivalente es una sal de bario. En algunas modalidades, la sal de calcio es $BaCO_3$.

30 En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 5 a 100 mg/ml dentro de la primera composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 5 a 70 mg/ml dentro de la primera composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 10 a 60 mg/ml dentro de la primera composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 10 a 40 mg/ml dentro de la primera composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 10 a 30 mg/ml dentro de la primera composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 15 a 25 mg/ml dentro de la primera composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 20 mg/ml dentro de la primera composición.

35 En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 5 a 100 mg/ml dentro de la primera composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 5 a 70 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 10 a 60 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 10 a 40 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 10 a 30 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 15 a 35 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 20 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, la concentración del alginato dentro de la primera composición y dentro de la segunda composición es la misma.

40 En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 5 a 100 mg/ml dentro de la primera composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 5 a 70 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 10 a 60 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 10 a 40 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 10 a 30 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 15 a 35 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 20 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, la concentración del alginato dentro de la primera composición y dentro de la segunda composición es la misma.

45 En otra modalidad, la viscosidad de la primera composición y/o la segunda composición está entre 100 cP y 100 000 cP. En otra modalidad, la viscosidad de la primera composición y/o la segunda composición está entre 100 cP y 10 000 cP. En otra modalidad, la viscosidad de la primera composición y/o la segunda composición está entre 100 cP y 1000 cP. En otra modalidad, la viscosidad de la primera composición y/o la segunda composición está entre 100 cP y 800 cP. En otra modalidad, la viscosidad de la primera composición y/o la segunda composición está entre 200 cP y 800 cP. En otra modalidad, la viscosidad de la primera composición y/o la segunda composición está entre 300 cP y 700 cP. En otra modalidad, la viscosidad de la primera composición y/o la segunda composición está entre 5000 cP y 100 000 cP. En otra modalidad, la viscosidad de la primera composición y/o la segunda composición está entre 1000 cP y 70 000 cP. En otra modalidad, la viscosidad de la primera composición y/o la segunda composición está entre 30 000 cP y 80 000 cP. En otra modalidad, la viscosidad de la primera composición y/o la segunda composición está entre 800 cP y 8000 cP. En otra modalidad, la viscosidad de la primera composición y/o la segunda composición está entre 1000 cP y 5000 cP.

60 En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 5 a 50 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 10 a 40 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 10 a 30 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 15 a 25 mg/ml dentro de la segunda composición. En otra modalidad, el alginato está presente a una concentración de 20 mg/ml dentro de la segunda composición.

65

En otra modalidad, la sal del catión multivalente está presente a una concentración de 10 a 50 mg/ml dentro de la primera composición. En otra modalidad, la sal del catión multivalente está presente a una concentración de 20 a 40 mg/ml dentro de la primera composición. En otra modalidad, la sal del catión multivalente está presente a una concentración de 25 a 35 mg/ml dentro de la primera composición. En otra modalidad, la sal del catión multivalente está presente a una concentración de 30 mg/ml dentro de la primera composición.

Como se usa en la presente descripción, los términos "tampón" y "agente tamponador" se usan indistintamente y se refieren a cualquier compuesto y/o combinación de compuestos (por ejemplo, en estado sólido o líquido), que mantendrá el pH de la composición en un intervalo deseado. En otra modalidad, el tampón tiene un valor de pH de entre 3 y 6. En otra modalidad, el tampón tiene un valor de pH entre 4 y 5. En otra modalidad, el tampón tiene un valor de pH entre 4,2 y 4,8. En otra modalidad, el tampón tiene un valor de pH entre 4,4 y 4,6.

En otra modalidad, el tampón tiene una concentración de entre 1 y 2000 mM. En otra modalidad, el tampón tiene una concentración de entre 1 y 1500 mM. En otra modalidad, el tampón tiene una concentración de entre 1 y 1000 mM. En otra modalidad, el tampón tiene una concentración de entre 1 y 500 mM. En otra modalidad, el tampón tiene una concentración de entre 50 y 500 mM. En otra modalidad, el tampón tiene una concentración de entre 100 y 500 mM. En otra modalidad, el tampón tiene una concentración de entre 150 y 400 mM. En otra modalidad, el tampón tiene una concentración de entre 200 y 400 mM. En otra modalidad, el tampón tiene una concentración de entre 250 y 300 mM. En otra modalidad, el tampón tiene una concentración de 300 mM. En otra modalidad, el tampón tiene una concentración de entre 200 y 600 mM. En otra modalidad, el tampón tiene una concentración de entre 300 y 500 mM. En otra modalidad, el tampón tiene una concentración de 400 mM.

En otra modalidad, el tampón comprende del 0,2 al 10 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende del 0,2 al 9 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende del 0,2 al 8 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende del 0,2 al 7 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende del 0,2 al 6 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende del 0,2 al 5 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende del 0,2 al 4 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende del 0,2 al 3 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende del 0,2 al 2 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende del 1,5 % al 2 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende del 0,2 al 1 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende del 0,4 al 0,8 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende del 0,4 al 0,6 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende el 0,5 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el tampón comprende el 1,7 % (en volumen) del ácido. En otra modalidad, el ácido es el ácido acético. En otra modalidad, el tampón comprende la sal de acetato de sodio.

En otra modalidad, la concentración de la sal catiónica multivalente (por ejemplo, sal de calcio) en la primera composición es mayor que la relación estequiométrica del tampón (o sal dentro del tampón) que tiene una concentración entre 100 y 500 mM. En otra modalidad, la concentración de la sal catiónica multivalente en la primera composición es de 1,5 a 10 veces mayor que la relación estequiométrica del tampón que tiene una concentración de entre 100 y 500 mM. En otra modalidad, la concentración de la sal catiónica multivalente en la primera composición es de 1,5 a 8 veces mayor que la relación estequiométrica del tampón que tiene una concentración de entre 200 y 400 mM. En otra modalidad, la concentración de la sal catiónica multivalente en la primera composición es de 1,5 a 5 veces mayor que la relación estequiométrica del tampón que tiene una concentración de entre 250 y 350 mM.

La sal catiónica multivalente (por ejemplo, sal de calcio) tiene un tamaño de partícula entre 0,1 micrómetros y 250 micrómetros. En otra modalidad, la sal catiónica multivalente (por ejemplo, sal de calcio) tiene un tamaño de partícula entre 0,1 micrómetros y 150 micrómetros. En otra modalidad, la sal catiónica multivalente tiene un tamaño de partícula entre 0,1 micrómetros y 100 micrómetros. En otra modalidad, la sal catiónica multivalente tiene un tamaño de partícula entre 0,1 micrómetros y 50 micrómetros. En otra modalidad, la sal catiónica multivalente (por ejemplo, sal de calcio) tiene un tamaño de partícula menor de 50 micrómetros. En otra modalidad, la sal catiónica multivalente tiene un tamaño de partícula entre 1 micrómetro y 40 micrómetros. En otra modalidad, la sal catiónica multivalente tiene un tamaño de partícula entre 1 micrómetro y 30 micrómetros.

En otra modalidad, la sal de calcio es CaCO_3 a una concentración de 20 a 40 mg/ml, el alginato está presente a una concentración de 10 a 30 mg/ml, el tampón es tampón de acetato que tiene un valor pH entre 4,4 a 4,6 y una concentración de entre 1 a 500 mM. En otra modalidad, la sal de calcio es CaCO_3 a una concentración de 20 a 40 mg/ml, el alginato está presente a una concentración de 10 a 30 mg/ml, el tampón es tampón de acetato que tiene un valor pH entre 4,4 a 4,6 y una concentración de entre 100 a 400 mM.

En otra modalidad, el manual de instrucciones proporciona las instrucciones con respecto a las cantidades de la primera composición y de la segunda composición a aplicar. En otra modalidad, el manual de instrucciones proporciona un espectro de tiempos de gelificación, en donde el tiempo de gelificación se proporciona como cualquiera de una función del tamaño de la partícula de la sal de calcio, la sal de calcio particular que se usará, el valor de pH del tampón o cualquier combinación de los mismos.

En otra modalidad, la segunda composición se pone en contacto con la primera composición al rociar, gotear o humedecer el pregel (la segunda composición) con la segunda composición. En otra modalidad, el pregel se endurece (reticulado) con el tiempo debido a la disolución de la sal multivalente.

5 En algunas modalidades, la presente invención proporciona además un método para formar un adhesivo/sellador, que comprende poner en contacto una primera composición y una segunda composición, en donde la primera composición comprende alginato y una sal multivalente inactiva (incapacidad para reticular el alginato) en una relación de concentración (mg/ml) de 2:1 a 1:4, la segunda composición comprende alginato y un tampón, en donde el tampón tiene un valor de pH entre 3,5 y 6 y comprende un ácido y una sal del mismo. En otra modalidad, las
10 identidades de los constituyentes, las concentraciones, las relaciones, los valores de pH, el tamaño de la partícula y las cantidades a usar de acuerdo con los métodos de la presente invención son coherentes con los kits que se proporcionan en la presente descripción.

15 En algunas modalidades, el adhesivo/sellador tiene un espesor de 10 micrómetros a 8 mm. En otra modalidad, el sellador tiene un espesor de 100 micrómetros a 1 mm. En otra modalidad, el sellador tiene un espesor de 50 micrómetros a 500 micrómetros. En otra modalidad, el sellador tiene un espesor de 200 micrómetros a 500 micrómetros. En otra modalidad, el adhesivo/sellador tiene un grosor de hasta 1 cm. Un experto en la técnica apreciará que el espesamiento del adhesivo/sellador depende, entre otros, del modo de administración y del sitio diana del sellador/adhesivo.

20 En otra modalidad, formar un sellador comprende además controlar el tiempo de gelificación, en donde un valor de pH del tampón de menos de 4,5 aumenta el tiempo de gelificación y en donde un tamaño de la partícula más pequeño de la sal de calcio disminuye el tiempo de gelificación.

25 En otra modalidad, también se proporciona en la presente descripción un adhesivo/sellador producido o formado al poner en contacto y/o mezclar una primera composición que comprende alginato y una sal catiónica multivalente (por ejemplo, sal de calcio) en una relación de concentración (mg/ml) de 2:1 a 1:4 y una segunda composición que comprende alginato y un tampón, en donde el tampón tiene un valor de pH entre 3,5 y 6 y comprende un ácido y una sal del mismo.

30 La capacidad para controlar la reticulación de acuerdo con la presente invención es crucial para cualquier uso médico, ya que el médico puede controlar la velocidad de gelificación/reticulación de acuerdo con el procedimiento médico que se está formando. En otra modalidad, la capacidad de establecer la velocidad de reticulación de acuerdo con la presente invención es crucial para cualquier uso médico, ya que el médico puede establecer la velocidad de reticulación adecuada para el procedimiento médico que se está formando.

35 En otra modalidad, es importante que la concentración de la sal del catión multivalente (que es insoluble en la primera composición líquida) sea mayor que su estequiometría con el tampón. En otra modalidad, una concentración de la sal del catión multivalente mayor que su estequiometría con el tampón da como resultado un sellador más fuerte. En otra modalidad, una concentración de la sal del catión multivalente mayor que su estequiometría con el tampón da como resultado propiedades físicas de sellado favorables. En otra modalidad, elevar la concentración de la sal del catión multivalente más allá de su estequiometría con el tampón, da como resultado un adhesivo/sellador transparente/luminoso (una propiedad que puede ayudar al cuidador con respecto a visualizar el área donde se encuentra el adhesivo/sellador).

45 En otra modalidad, la segunda composición comprende además un tensioactivo que solubiliza adicionalmente la sal del catión multivalente (que es insoluble en la primera composición líquida). En otra modalidad, el tensioactivo es un tensioactivo biocompatible. En otra modalidad, el tensioactivo no es tóxico en la concentración del tensioactivo utilizado.

50 Opcionalmente, se puede proporcionar a cualquiera de los componentes del adhesivo un colorante u otros componentes para controlar las propiedades físicas/químicas del pregel (sales, conservantes, etc.).

55 En algunas modalidades, la presente invención proporciona además que un método para formar un sellador (también sinónimo de adhesivo para tejidos) incluye un método para producir un adhesivo para tejidos que se adhiere a las superficies biológicas. En algunas modalidades, el adhesivo/sellador se vuelve inerte después del curado (resultado del proceso de reticulación y gelificación). En algunas modalidades, la presente invención proporciona además que un método para formar un adhesivo/sellador incluye un método de aplicación in situ (a un sujeto) de la primera y segunda composiciones como se describe en la presente descripción. En otra modalidad, la primera composición es un pregel. En otra modalidad, la "primera composición" es sinónimo de "pregel".

60 En otra modalidad, un método como se describe en la presente descripción incluye: aplicar un pregel no curado a una superficie corporal y posteriormente poner en contacto el pregel no curado con la segunda composición que permite que el pregel no curado se cure (reticule) y se vuelva cada vez más adhesivo a la superficie corporal.

65

5 En la presente descripción se describe una primera composición y una segunda composición para formar un adhesivo y/o sellador, en donde la primera composición comprende alginato y una sal catiónica multivalente en una relación de concentración (mg/ml) de 30:1 a 1:60 y en donde la segunda composición comprende alginato y un tampón, en donde el tampón tiene un valor de pH entre 2 y 7 y comprende un ácido y una sal del mismo. Dicho adhesivo y/o sellador puede formarse al ponerse en contacto con dicha primera composición y dicha segunda composición.

10 De acuerdo con algunas modalidades de la presente invención, el pregel no curado es la fuente de los agentes de reticulación (cationes multivalentes). Los cationes y las sales multivalentes que comprenden los mismos están, en algunas modalidades, en una forma inactiva insoluble en agua, de manera que mientras no haya activación/desencadenamiento (por la segunda composición que comprende alginato y un tampón) de la forma inactiva, no puede ocurrir la reticulación.

15 En algunas modalidades, el tampón dentro de la segunda composición es el factor desencadenante. En otra modalidad, el término "desencadenante" se refiere a la capacidad del tampón para liberar un agente reticulante de su forma insoluble, de manera que el agente reticulante hace que el pregel no curado se cure. En otra modalidad, como resultado de ganar fuerza cohesiva, el adhesivo/sellador resultante de la adición de la segunda composición a la primera composición está fuertemente unido/adherido a una superficie corporal o biológica.

20 En una modalidad, el adhesivo se usa para asegurar/sujetar un injerto, por ejemplo, un injerto óseo, un injerto óseo artificial o un promotor de la curación ósea, en su lugar durante un tiempo predeterminado.

25 También se describe en la presente descripción un método para asegurar o mantener un injerto en un sitio diana, el método comprende la etapa de: (a) proporcionar una primera composición y una segunda composición, dicha primera composición comprende un polisacárido reticulable y una sal catiónica multivalente en una relación de concentración (mg/ml) de 30:1 a 1:60, dicha segunda composición comprende un polisacárido reticulable y un tampón, dicho tampón tiene un valor de pH entre 2 a 7 y comprende un ácido y una sal del mismo, (b) aplicar dicha primera composición y dicha segunda composición a un injerto situado en el sitio diana, de esta manera se asegura o se mantiene dicho injerto en el sitio diana.

30 También se describe en la presente descripción una primera composición y una segunda composición para formar una barrera de adherencia in situ, dicha primera composición comprende un polisacárido reticulable y una sal catiónica multivalente en una relación de concentración (mg/ml) de 30:1 a 1:60, dicha segunda composición comprende un polisacárido reticulable y un tampón, dicho tampón tiene un valor de pH entre 2 y 7 y comprende un ácido y una sal del mismo. Dicha barrera de adherencia puede prevenir, inhibir o reducir la fibrosis, la formación de cicatrices y/o la adherencia en un sitio diana.

35 En algunas modalidades de la invención, se integra además un soporte sólido con el sellador/adhesivo mediante su adición a la primera composición antes del curado (la adición de la segunda composición), para proporcionar resistencia mecánica adicional al sellador/adhesivo.

40 En otra modalidad, el sellador es un adhesivo quirúrgico multicomponente adecuado para uso interno en un sujeto. El adhesivo, en alguna modalidad, es bioabsorbible. En otra modalidad, el adhesivo/sellador se absorbe en el cuerpo del paciente en un período de 3 días a 6 meses. En otra modalidad, el adhesivo/sellador se absorbe en el cuerpo del paciente en un período de 1 a 18 semanas. En otra modalidad, el adhesivo/sellador se absorbe en el cuerpo del paciente en un período de 2 a 12 semanas.

45 De acuerdo con una modalidad, se proporciona un adhesivo multicomponente que comprende: 1. Un pregel no curado que incluye una solución del polisacárido reticulable, tal como el alginato. El pregel puede estar ligeramente reticulado, pero todavía es sustancialmente fluido y se puede administrar fácilmente a una superficie. 2. Una segunda composición que lleva un tampón desencadenante que activa-solubiliza la sal catiónica bivalente previamente insoluble presente dentro del pregel no curado (primera composición). En otra modalidad, la primera composición es un pregel seco no curado que incluye una solución deshidratada del polisacárido reticulable, tal como el alginato.

50 Opcionalmente, las sustancias farmacéuticas, tales como los compuestos antibacterianos, los compuestos antisépticos, los fármacos, los antioxidantes, los factores de crecimiento, las proteínas/péptidos terapéuticos u otras moléculas terapéuticas para la curación de las heridas, anticancerosos, antiarrítmicos, etc. se incorporan dentro de la primera composición y/o segunda composición para liberarse del adhesivo/sellador dentro del área a tratar.

55 En algunas modalidades, la segunda composición se pone en contacto con la primera composición en un sitio a sellar/adherir. En algunas modalidades, poner en contacto la segunda y la primera composición es incrustar, mezclar, combinar o incluso colocar la segunda composición encima de la primera composición.

65

En otra modalidad, se extiende o aplica una capa del pregel sobre el tejido o la superficie corporal y luego la segunda composición se pone en contacto con la capa del pregel. En otra modalidad, el pregel se endurece (se reticula) debido a la solubilización de novo de la sal multivalente.

5 La aplicación del sellador

Se usan varios métodos para aplicar el sellador en el sitio que requiere la reparación del tejido o el sellado del tejido. (1) Una capa de un pregel líquido (que comprende una forma inactiva de un agente reticulante, por ejemplo, una sal insoluble de iones multivalentes (por ejemplo, CaCO_3 o CaEGTA)) se extiende sobre la superficie corporal y luego se pone en contacto con la segunda composición con el pregel, de este modo se forma un sellador. (2) Se coloca una capa de un pregel seco sobre la superficie corporal y luego la segunda composición se pone en contacto con el pregel, de este modo se forma un adhesivo/sellador. En algunas modalidades, los líquidos, tal como la solución salina, se aplican adicionalmente al sitio. El cuidador, en algunas modalidades, usa un tampón particular y/o una sal multivalente particular para controlar el período de tiempo para el proceso de endurecimiento (curado, reticulación) que convierte la combinación de la primera composición y la segunda composición como un adhesivo/sellador. En otra modalidad, una vez que el pregel se cura (reticula), pierde su capacidad de adherencia, de este modo actúa como una barrera/sellador.

20 Barreras de adherencia

En otra modalidad, la presente invención proporciona los kits, los métodos y las composiciones para formar una barrera de adherencia que se usa para reducir las adherencias en un sitio diana, que incluye, pero no se limita a, un tejido traumatizado, tal como después de una cirugía. La barrera de adherencia descrita en la presente descripción se adhiere al sitio diana in situ. En algunas modalidades, dicha barrera de adherencia separa dichos tejidos durante el proceso de curación del tejido.

La presente invención se basa, en parte, en el hallazgo de que las formulaciones a base del alginato descritas en la presente descripción pueden usarse como barreras de adherencia, tal como en un tejido traumatizado. Como se demuestra a continuación, se evaluó la capacidad de las formulaciones a base del alginato de la presente invención para actuar como barrera de adherencia en la reducción de la rigidez del hombro posoperatoria después de un traumatismo quirúrgico en un modelo de rata. Al finalizar los experimentos, se registraron las mecánicas pasivas del hombro, basadas en las mediciones del intervalo de movimiento angular (ROM) en los hombros operados en comparación con el hombro no operado. En los animales tratados con alginato se encontró una reducción mínima o nula en el ROM total y una rigidez de los hombros insignificante, en comparación con los animales control que tenían un ROM pasivo restringido y una rigidez de los hombros notable, posoperatoriamente.

En la presente descripción se describe un método para prevenir, inhibir o reducir la fibrosis, la formación de cicatrices y/o la adherencia en un sitio diana, que comprende el método la etapa de:

- 40 (a) proporcionar una primera composición y una segunda composición, dicha primera composición comprende un polisacárido reticulable y una sal catiónica bivalente en una relación de concentración (mg/ml) de 3:1 a 1:6, dicha segunda composición comprende un polisacárido reticulable y un tampón, dicho tampón tiene un valor de pH entre 2 y 7 y comprende un ácido y una sal del mismo,
- 45 (b) aplicar dicha primera composición y dicha segunda composición al sitio diana, de esta manera se forma, in situ, una barrera de adherencia adherente a dicho sitio diana, de esta manera se previene, inhibe o reduce la fibrosis, la formación de cicatrices y/o la adherencia de dichos tejidos traumatizados

En otra modalidad, el método de la invención comprende además la etapa de mezclar dicha primera composición y dicha segunda composición antes de aplicar dichas composiciones al tejido traumatizado. De acuerdo con algunas modalidades, dicha etapa de mezcla inicia la gelificación o la reticulación de dicha primera composición y dicha segunda composición a una barrera adhesiva.

En otra modalidad, dicho sitio diana es un sitio quirúrgico. En otra modalidad, dicho sitio diana es un sitio quirúrgico posoperatorio. En otra modalidad, dicha fibrosis, cicatriz y/o adherencia resulta de un procedimiento quirúrgico. En otra modalidad, dicha fibrosis, cicatriz y/o adherencia resulta de un traumatismo cerrado o una fractura.

Las adherencias se conocen en la técnica como bandas fibrosas anormales del tejido cicatricial que se pueden formar dentro del cuerpo como resultado del proceso de curación que a menudo sigue a un procedimiento quirúrgico abierto o mínimamente invasivo que incluye una cirugía abdominal, ginecológica, cardiorácica, espinal, plástica, vascular, ENT, oftalmológica, urológica, neuro u ortopédica. Las adherencias son típicamente las estructuras del tejido conectivo que se forman entre las áreas adyacentes lesionadas dentro del cuerpo. Brevemente, las áreas localizadas de la lesión desencadenan una respuesta de curación que culmina en la curación y la formación del tejido cicatricial. Si la formación de cicatrices da como resultado la formación de las bandas del tejido fibroso o la adherencia de las estructuras anatómicas adyacentes (que normalmente deberían estar separadas), se dice que se ha producido la formación de las adherencias.

Las adherencias posquirúrgicas son una consecuencia que se produce cuando las superficies lesionadas o traumatizadas del tejido, después de una incisión, cauterización, sutura u otros medios mecánicos del trauma, se fusionan para formar un tejido cicatricial. Las adherencias también pueden ocurrir en las áreas que han sufrido un traumatismo cerrado o en el tejido que rodea las fracturas. El mecanismo de la formación de las adherencias en un área traumatizada se basa en la secreción de un exudado tisular, que a su vez induce la proliferación de fibroblastos y la consiguiente formación de las adherencias del colágeno. Estas adherencias forman una cicatriz en el tejido y provocan tejidos blandos disfunciones.

La formación de adherencias puede ocurrir después de cualquier cirugía o trauma y es una fuente de morbilidad considerable. Por ejemplo, las adherencias intraabdominales y pélvicas posoperatorias son una de las principales causas de infertilidad, dolor pélvico crónico y obstrucción intestinal. Las adherencias que se forman en el tejido también pueden irritar los nervios circundantes y alterar las transmisiones nerviosas, lo que resulta en una reducción significativa de la función sensorial o motora.

En algunas modalidades, la reducción de la adherencia incluye una disminución en la formación de las adherencias y no requiere el alivio completo de los signos o síntomas de las adherencias y no requiere una cura. En varias modalidades, la reducción de la formación de las adherencias incluye incluso una disminución marginal en la formación de la adherencia, por ejemplo, al menos un 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o mayores disminuciones en la formación de las adherencias o en comparación con el control.

"Reducir las adherencias" se refiere a la administración de la primera y segunda composiciones descritas en la presente descripción para provocar una reducción en el número de las adherencias, la extensión de las adherencias (por ejemplo, el área) y/o la gravedad de las adherencias (por ejemplo, espesor o resistencia a la interrupción mecánica o química) en relación con el número, extensión y/o gravedad de las adherencias que se producirían sin dicha administración. En varias modalidades, la reducción de las adherencias puede ser parte de un protocolo y también incluir realizar un procedimiento (por ejemplo, cirugía posterior para reducir las adherencias). Las composiciones o el procedimiento pueden inhibir la formación o el crecimiento de las adherencias después de un estímulo promotor de la adherencia, pueden inhibir la progresión de las adherencias y/o pueden inhibir la recurrencia de las adherencias después de su regresión espontánea o después de la interrupción mecánica o química.

"Prevenir las adherencias" se refiere a la administración de la primera y segunda composiciones antes de la formación de las adherencias con el fin de reducir la probabilidad de que se formen las adherencias en respuesta a un agravio, estímulo o condición particular. En varias modalidades, prevenir las adherencias puede ser parte de un protocolo y también incluir la realización de un procedimiento (por ejemplo, la cirugía para reducir las adherencias). Se apreciará que "prevenir las adherencias" no requiere que la probabilidad de formación de las adherencias se reduzca a cero. En cambio, "prevenir las adherencias" se refiere a una reducción clínicamente significativa en la probabilidad de la formación de las adherencias después de un agravio o estímulo particular, por ejemplo, una reducción clínicamente significativa en la incidencia o número de las adherencias en respuesta a una adherencia particular que promueve un agravio, condición o estímulo.

En varias modalidades, la barrera de adherencia puede actuar como una barrera de adherencia que se puede administrar o aplicar al sitio del tejido diana antes, durante o después de la cirugía para reducir, prevenir o inhibir las adherencias. En algunas modalidades, la barrera de adherencia crea una barrera que separa las superficies opuestas del tejido o las superficies de los órganos y los tejidos mientras los tejidos lesionados o traumatizados cicatrizan. De este modo se evita el crecimiento del tejido cicatricial y la formación o reformación de las adherencias inmediatamente adyacentes a la barrera de adherencia.

En otra modalidad, dicho sitio diana es un sitio de lesión tisular que incluye, pero no se limita a, sitios de incisión, secado, sutura, escisión, abrasión, contusión, laceración, anastomosis, manipulación, cirugía protésica, legrado, cirugía ortopédica, neurocirugía, cirugía cardiovascular y cirugía plástica o reconstructiva. También se entiende aquí que los sitios dianas incluyen el tejido vecino no dañado. En otra modalidad, dicho sitio diana es un área que ha estado expuesta a un traumatismo cerrado o al tejido blando que rodea una fractura.

En alguna modalidad, la invención tiene aplicación en varios procedimientos quirúrgicos. En otra modalidad, dicho procedimiento quirúrgico es un procedimiento quirúrgico ginecológico (miomectomía por laparotomía o laparoscopia). De acuerdo con modalidades no limitantes, durante la extracción de un fibroma, se hace una incisión en el útero y se puede formar una barrera entre el útero y los tejidos circundantes para evitar las adherencias.

En otra modalidad, dicho procedimiento quirúrgico es una cirugía abdominal. De acuerdo con modalidades no limitantes, se puede usar una barrera de adherencia para prevenir las adherencias peritoneales y, por lo tanto, prevenir la obstrucción intestinal.

En otra modalidad, dicho procedimiento quirúrgico es una cirugía cardíaca. De acuerdo con modalidades no limitantes, se puede usar una barrera para prevenir la adherencia posoperatoria después de los procedimientos cardíacos.

En otra modalidad, dicho procedimiento quirúrgico es una cirugía craneofacial. De acuerdo con modalidades no limitantes, una barrera puede proteger la corteza expuesta durante la craneotomía para evitar que el cráneo y la corteza se adhieran.

- 5 En otra modalidad, dicho procedimiento quirúrgico es cirugía musculoesquelética. De acuerdo con modalidades no limitantes, una barrera puede evitar la adherencia de un tendón y los tejidos circundantes.

10 En algunas modalidades, la barrera de adherencia es biocompatible, es decir, no causa una irritación o necrosis sustancial del tejido en el sitio diana del tejido. Los expertos en la técnica apreciarán que la primera y la segunda composición (que forman la barrera de adherencia de la invención) se pueden administrar al sitio diana mediante el uso de una "cánula" o "aguja", por ejemplo, una jeringa, un dispositivo de pistola de administración de medicamentos o cualquier dispositivo médico. La cánula o aguja está diseñada típicamente para causar un trauma físico y psicológico mínimo al paciente. Las cánulas o las agujas incluyen los tubos que pueden estar hechos de materiales, tales como, por ejemplo, poliuretano, poliurea, poliéter(amida), PEBA, olefina elastomérica termoplástica, copoliéster y elastómero termoplástico estirénico, acero, aluminio, acero inoxidable, titanio, aleaciones metálicas con alto contenido de metales no ferrosos y una baja proporción relativa de hierro, fibra de carbono, fibra de vidrio, plásticos, cerámicas o las combinaciones de los mismos. Las dimensiones de la cánula o de la aguja hueca, entre otras cosas, dependerán del sitio de implantación.

20 En una modalidad, el término "comprende" y las variaciones del mismo, tales como "comprende", "que comprende" y similares indican que los componentes enumerados están incluidos, pero no generalmente con exclusión de otros componentes. En una modalidad, el término "comprende" y las variaciones del mismo, tales como "comprende", "que comprende" y similares se sustituyen por el término "consiste" y todas las variaciones de "consistir".

25 En una modalidad, la cantidad de un sellador a aplicar depende del procedimiento médico que se realiza, la gravedad de la afección y el criterio del cuidador.

30 En una modalidad, las composiciones para formar un sellador como se describe en la presente descripción se proporcionan al individuo *per se*. En una modalidad, se puede proporcionar al individuo un sellador como se describe en la presente descripción con una composición farmacéutica. En una modalidad, se mezcla una composición farmacéutica con un sellador como se describe en la presente descripción. En una modalidad, un sellador como se describe en la presente descripción es un portador de fármacos. En una modalidad, un sellador como se describe en la presente descripción es un portador de fármaco de liberación prolongada.

35 En una modalidad, un sellador como se describe en la presente descripción es un "portador fisiológicamente aceptable" y/o un "portador farmacéuticamente aceptable". En otra modalidad, se incorporan los portadores y/o los polímeros adicionales en el sellador de la invención, tales como, pero sin limitarse a: el polietilenglicol (PEG), un polímero biocompatible con un amplio intervalo de solubilidad tanto en medios orgánicos como acuosos.

40 En una modalidad, la primera composición, la segunda composición o ambas comprenden además un excipiente. En algunas modalidades, "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a cualquiera de las composiciones descritas en la presente descripción. En una modalidad, los excipientes pueden incluir carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de la celulosa, aceites vegetales y polietilenglicoles.

45 En algunas modalidades, las composiciones como se describe en la presente descripción incluyen las soluciones o las emulsiones, que en algunas modalidades son las soluciones o las emulsiones acuosas. En algunas modalidades, una composición como se describe en la presente descripción comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10,0 % p/v de un ingrediente farmacéutico activo.

50 Además, en otra modalidad, se usa un sellador como se describe en la presente descripción para administrar, por vía tópica a las superficies corporales, un ingrediente farmacéutico activo.

55 En una modalidad, las composiciones de la presente invención se fabrican mediante procesos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, atrapamiento o liofilización.

60 Las composiciones también comprenden, en algunas modalidades, conservantes, tales como el cloruro de benzalconio y el timerosal y similares; agentes quelantes, como el edetato de sodio y otros; tampones, tales como fosfato, citrato y acetato; agentes de tonicidad, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerina, manitol y otros; antioxidantes, tales como ácido ascórbico, acetilcistina, metabisulfite de sodio y otros; agentes aromáticos; ajustadores de la viscosidad, tales como polímeros, incluida la celulosa y los derivados de la misma y alcohol polivinílico y ácido y bases para ajustar el pH de estas composiciones acuosas según sea necesario. Las composiciones también comprenden, en algunas modalidades, anestésicos locales u otros principios activos.

65 En otra modalidad, el sellador de la invención se usa como un sistema de liberación controlada, tal como de manera similar a un parche transdérmico u otros modos de administración.

En algunas modalidades, al menos dos composiciones como se describe en la presente descripción se empaquetan por separado en kits. En algunas modalidades, cada composición puede comprender agua estéril libre de pirógenos.

5 En otra modalidad, la mezcla combinada de la primera y/o la segunda composiciones se seca más y se puede hidratar.

Ejemplos

10 Ejemplo 1: Sellador hecho de dos composiciones distintas

El sellador líquido doble resulta de poner en contacto dos componentes: el primero incluyó alginato (20 mg/ml) y CaCO_3 (30 mg/ml), el segundo componente incluyó alginato (20 mg/ml) y tampón de acetato (ácido acético y sal de acetato de sodio) (pH 4,5 200 mM).

15 El tampón: la Fig. 1 demuestra las diferencias en el rendimiento del sellador; cuando el segundo componente del sellador incluyó ácido acético al 0,5 %, la presión de rotura fue sorprendentemente mucho más baja que con el tampón de acetato pH 4,5 200 mM. El pH de la solución que incluyó el ácido acético al 0,5 % era 4,2 y el pH del tampón era 4,5, los valores de pH eran similares y aún, sorprendentemente, los selladores resultantes eran muy diferentes. Además, parece que el uso real de un tampón y no un ácido permitió el control sobre el punto final de la reacción y la gelificación). De este modo, el uso de un tampón proporciona una reticulación controlada. Esta característica es crucial cuando se prepara el sellador durante un procedimiento médico. El cuidador tiene un interés obvio en controlar la duración general y la velocidad de la gelificación de acuerdo con otros procedimientos que se realizan en paralelo en el sitio del sellador o en un lugar cercano.

25 La Fig. 2 demuestra el efecto del valor de pH del tampón sobre la presión de rotura y la tensión de rotura (características físicas críticas); los valores más altos de pH produjeron, por un lado, un sellador más flexible y, por otro lado, un sellador más débil en general.

30 Se desconoce la razón de este sorprendente efecto. Sin embargo, la cantidad del ácido en el tampón; a medida que aumenta el valor del pH, la cantidad del ácido descende en el tampón, lo que probablemente conduce a una menor disociación del CaCO_3 y finalmente a un gel más débil, más suave, controlable y más flexible.

35 La Fig. 3 demuestra el efecto de la concentración del tampón sobre la presión de rotura; las concentraciones más altas del tampón produjeron un sellador más fuerte hasta un límite. Por encima del límite, el sellador se volvió quebradizo y, de este modo los valores de la presión de rotura se redujeron significativamente.

40 Concentración de la sal: la cuestión crucial en este parámetro es que la concentración de la sal debe estar en exceso de la relación estequiométrica de la sal dentro del tampón. De lo contrario, el gel creado era muy suave e ineficaz. Este hecho se descubrió en los ensayos de la tensión que se llevaron a cabo con el fin de encontrar la concentración óptima de CaCO_3 mientras se mantenía el segundo componente a una concentración de ácido acético del 0,5 %. La concentración de CaCO_3 de acuerdo con la relación estequiométrica era 4,37 mg/ml. Sin embargo, los geles resultantes de las concentraciones de 3 mg/ml y 4,5 mg/ml eran muy débiles y no se pudieron ensayar para la deformación en la rotura debido a su suavidad.

45 La concentración de CaCO_3 de acuerdo con la relación estequiométrica con respecto al tampón de acetato pH 4,5 200 mM es 6,4 mg/ml. La Fig. 4 muestra que mientras la concentración de la sal dentro de la primera composición/componente esté en acceso (de acuerdo con la estequiometría con el tampón), el sellador es más fuerte y los valores de presión de rotura son más altos, de este modo da como resultado selladores superiores.

50 Tamaño de partícula de la sal: Se encontró que el tamaño de la partícula era un parámetro muy importante que afectaba el tiempo de reacción (ver Tabla 1). Sorprendentemente, se descubrió que las partículas más pequeñas mejoraban la gelificación.

Tabla 1

Tamaño de partícula (μm)	Punto de gel (s)	Fin de la gelificación (min)
80-100	50	10
<40	20	2

65 La Tabla 2 presenta los resultados de los ensayos de curado realizadas en un líquido doble compuesto por dos componentes. El primer componente: Alginato (20 mg/ml) y $\text{CaNa}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (10 mg/ml) en agua, segundo componente: Alginato (20 mg/ml) y ácido acético al 0,5 % en agua. La calidad del gel resultante en ambos casos fue similar, es decir, el tamaño de partícula afectó solo el tiempo de gelificación. Otro dato interesante es que por encima de una

ES 2 864 658 T3

determinada concentración el tiempo de gelificación ya no se vio afectado por el tamaño de las partículas, ver la Tabla 2.

Tabla 2

Tamaño de partícula (μm)	Punto de gel (s)	Fin de la gelificación (min)
>100	5	5
<40	5	5

Se llevaron a cabo experimentos adicionales en un líquido doble compuesto por los componentes en donde el primer componente incluyó alginato (20 mg/ml) y $\text{CaNa}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (50 mg/ml) en agua y el segundo componente incluyó alginato (20 mg/ml) y ácido acético al 0,5 % en agua. La calidad del gel creado en ambos casos fue similar, es decir, el tamaño de partícula afectó el tiempo de gelificación. La calidad del gel creado en ambos casos fue similar.

De este modo, la variación del tamaño de la partícula se usa de acuerdo con la presente invención para controlar el tiempo de gelificación.

Tipo de sal: Sorprendentemente, también se encontró que el tipo de sal es un parámetro que afecta el tiempo de gelificación y la calidad del gel creado (ver la tabla 3, más abajo).

Tabla 3

	Sal	Concentración de Ca^{2+} (mg/ml)	Punto de gel (s)	Fin de la gelificación (min)
1	Estearato de calcio	3,4	gelificación inmediata	inmediato
	CaCO_3	4	15	2
2	CaCO_3	8	10	2
	$\text{CaNa}_2\text{P}_2\text{O}_7$	7,7	5	5
3	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	2,92	sin gelificación	
	$\text{CaNa}_2\text{P}_2\text{O}_7$	2,92	120	13

La Tabla 3 muestra la diferencia entre las sales en el punto de formación del gel y el punto final de gelificación.

Para la sal de estearato de Ca, la formación del gel fue más rápida que para la sal CaCO_3 , el gel creado por el estearato de Ca también fue sorprendentemente más fuerte que el gel creado por la sal CaCO_3 .

Para la sal $\text{CaNa}_2\text{P}_2\text{O}_7$, la formación del gel fue más rápida que para la sal CaCO_3 , pero el punto final para la gelificación fue más rápido para la sal CaCO_3 . El gel creado por la sal CaCO_3 también fue sorprendentemente más fuerte que el gel creado por la sal $\text{CaNa}_2\text{P}_2\text{O}_7$.

En cuanto a la sal $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, no se produjo gelificación en la concentración ensayada, mientras que para $\text{CaNa}_2\text{P}_2\text{O}_7$ la gelificación fue aparente a la misma concentración.

Tipo de tampón: El tipo de tampón también afectó el punto de gelificación y la calidad del gel creado (consulte la Tabla 4, más abajo).

Tabla 4

Sal	Tipo de tampón	pH	Punto de gel (s)	fin de la gelificación (min)
CaCO_3	Tampón citrato	4,27	20	12
CaCO_3	Tampón de acetato	4,5	10	2

La Tabla 4 presenta la diferencia en el punto de formación del gel y en el punto final de gelificación, mientras que los valores de pH de los tampones son similares.

Además, el gel creado por el tampón de citrato era firme y flexible pero contenía burbujas, mientras que el gel creado por el tampón de acetato era más fuerte y estaba libre de burbujas.

Ejemplo 2: Formulaciones a base de alginato útiles para las barreras de adherencia ortopédicas

En el estudio se usaron diez (10) ratas hembra Sprague Dawley que pesaban entre 298 y 419 gramos. Todos los procedimientos con los animales se aprobaron por el Comité Institucional de Estudios con Animales.

Las ratas se dividieron aleatoriamente en 3 grupos, de acuerdo con el siguiente esquema experimental (Tabla 5):

Tabla 5. Diseño del estudio y brazos de tratamiento

Tratamiento	# de animal	Grupo
Solución fisiológica salina, 1 ml, lista para usar	3	Control
Formulación que contiene alginato-bario (prototipo A), preparada asépticamente en un conjunto separado de componentes empaquetados en viales. Las formulaciones de trabajo finales se mezclan y se llenan en jeringas dobles (sistema de administración) en el OR, antes de su uso.	2	ALG-A
Formulación que contiene alginato-calcio (Prototipo B), preparada asépticamente en un juego separado de componentes empaquetados en viales. Las formulaciones de trabajo finales se mezclan y se llenan en jeringas dobles (sistema de administración) en el OR, antes de su uso.	5	ALG-B

La formulación que contiene alginato-bario (también denominada en la presente descripción "ALG-A") comprendía una primera composición que comprende alginato, carbonato de bario y carbonato de sodio, y una segunda composición que comprende tampón de alginato y acetato.

La formulación que contiene alginato-calcio (también denominada en la presente descripción "ALG-B") comprendía una primera composición que comprende alginato y carbonato de calcio y una segunda composición que comprende tampón de alginato y acetato.

Se realizó un abordaje abierto al manguito rotador y al húmero proximal mediante el uso de un procedimiento modificado descrito anteriormente (Peltz CD y otros J Shoulder Elbow Surg. Julio de 2012; 21(7):873-81; Peltz CD y otros J Orthop Res. Julio de 2010; 28(7):841-5). Brevemente, los animales se anestesiaron mediante el uso de Isoflurano al 1 %-2 % con un portador de oxígeno por cono nasal, Ketamina 90 mg/kg/Xilacina 5 mg/kg IM/IP y Buprenorfina 0,05 mg/kg SC. Después de la preparación y acomodado estéril, se hizo una incisión vertical de 2 cm sobre la cara craneolateral de la articulación escápula-humeral para exponer el músculo deltoides en uno de los hombros del animal. Luego, se dividió el músculo deltoides mediante el uso de la herramienta quirúrgica Periost para formar una bolsa intramuscular subacromial. El tendón del supraespinoso (SSP), subyacente al músculo deltoides, se mantuvo unido a la tuberosidad mayor, en su posición anatómica original. Después de simular el abordaje de una reparación abierta del manguito rotador, se raspó repetidamente la superficie interna del músculo deltoides mediante el uso de una herramienta RASP. A continuación, se aplicó un material de prueba (alginato) o de control (solución salina) debajo del músculo deltoides funcional. Después del tratamiento, el músculo se reposicionó en su posición anatómica original y se cerró con 3-4 suturas interrumpidas (Prolene, 3/0). Finalmente, se cerró la piel mediante el uso de una sutura de Nylon 3/0. Los hombros intervenidos se inmovilizaron en posición de flexión en yeso durante 10 ± 2 días. Los hombros contralaterales quedaron ilesos (no operados) en los 3 grupos. Durante todo el período de seguimiento (F/U), los animales recibieron cuidados postoperatorios, incluido el tratamiento con analgésicos (Buprenorfina 0,05 mg/kg SC, dos veces al día durante 3 días) y antibióticos (Ceporex 180 mg/kg SC, una vez al día, durante 5 días) y se monitorearon por malestar, angustia y dolor.

Al finalizar el período F/U (día 10 ± 2), se examinaron las mecánicas pasivas del hombro en los animales anestesiados inmediatamente después de que se retirara el vendaje de inmovilización. Se midieron los intervalos del movimiento angular (ROM) de flexión completa a extensión completa en los hombros operados y no operados, mediante el uso de una herramienta de medición de los ángulos. Luego se calculó el ROM angular total mediante la suma de los intervalos completos de flexión y extensión. Además, la gravedad de la rigidez posoperatoria se calificó mediante el uso de una escala de 0 a 3 (0 = Ninguna; 1 = Leve; 2 = Moderada; 3 = Grave).

Los datos recopilados para las mediciones de las mecánicas pasivas del hombro en cada animal se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6. Mecánicas pasivas del hombro después de un abordaje quirúrgico abierto del manguito rotador y del húmero proximal

% de reducción de ROM total ***	Reducción del ROM total (grados) **	ROM total (grados)		ROM de flexión (grados)		ROM de extensión (grados)		Tratamiento/ Animal
		Operado	No operado	Operado	No operado	Operado	No operado	
63 %	85	50	135	60	75	-10	60	Control 1
52 %	75	70	145	10	70	60	75	Control 2*
48 %	55	60	115	65	55	-5	60	Control
0 %	0	135	135	70	70	65	65	ALG-A 1
21 %	25	95	120	70	60	25	60	ALG-A 2
4 %	5	115	120	65	55	50	65	ALG-B 1
8 %	10	115	125	60	65	55	60	ALG-B 2
0 %	0	115	115	70	55	45	60	ALG-B 3
11 %	15	125	140	70	70	55	70	ALG-B 4
0 %	0	120	120	70	65	50	55	ALG-B 5

Control: hombros no tratados;
ALG-A: Hombros tratados con la formulación que contiene alginato-bario;
ALG-B: Hombros tratados con la formulación que contiene alginato-calcio.

* En este animal, la extremidad anterior se inmovilizó en posición de extensión (en lugar de flexión)

** Reducción del ROM total (grados) = ROM no operado - ROM operado

*** % de reducción del ROM Total = $(1 - \text{ROM operado}/\text{ROM no operado}) * 100 \%$

En tres animales control, el ROM medio total de los hombros operados se redujo en $71,7 \pm 15,3$ grados ($54 \% \pm 8$ %), en comparación con los hombros no operados. En todos los animales no tratados, la gravedad de la rigidez postoperatoria de los hombros operados se definió como grave.

5 En el grupo ALG-A, un animal no mostró cambios (0 %) en el ROM total de los hombros operados frente a los no operados. En este animal no se encontró rigidez postoperatoria de los hombros operados (Grado: 0). En otro animal del mismo grupo, se registró una reducción de 25 grados (21 %) en el ROM total de los hombros operados frente a los no operados y la rigidez posoperatoria del hombro operado se calificó como leve.

10 Cinco animales en el grupo ALG-B mostraron reducciones medias del ROM total de $6,0 \pm 6,5$ grados ($5 \% \pm 5$ %) en los hombros operados frente a los no operados. En estos animales, la rigidez posoperatoria de los hombros operados se identificó como de ninguna a muy leve.

15 En la Figura 6 se proporciona una presentación gráfica de los resultados del ROM total, de flexión y de extensión en los hombros operados frente a los no operados en todos los animales tratados con alginato y no tratados.

En este estudio, se usó un modelo experimental de la lesión del músculo deltoides en el área subacromial de la rata con la siguiente inmovilización de la extremidad para imitar la cirugía abierta del húmero proximal, tal procedimiento experimental se asocia comúnmente con la formación de adherencias postoperatorias, rigidez y movilidad restringida del hombro operado. En la práctica clínica común, las medidas clave para evaluar las deficiencias en la función del hombro y los déficits de movilidad son el intervalo de movimiento del hombro (ROM) (Kelley MJ, y otros J Orthop Sports Phys Ther. Mayo de 2013; 43(5):A1-31). De hecho, en el presente estudio, los hallazgos de una notable rigidez posoperatoria del hombro y un ROM pasivo restringido obtenidos en animales control apoyan la aplicabilidad del modelo experimental para una evaluación adicional de los sistemas de barrera de adherencia. En uno de los animales control, la extremidad anterior operada se inmovilizó en posición opuesta (extensión en lugar de flexión), lo que provocó una pérdida notable del ROM en la dirección opuesta, en comparación con otro animal control. De acuerdo con Liu y otros (Chin Med J (Engl). Diciembre 2011; 124(23):3939-44), la posición de la fijación de la extremidad anterior está altamente correlacionada con la dirección de la inmovilidad del hombro después de la inmovilización. Sin embargo, cuando se midió el ROM total, al sumar la flexión y la extensión, los déficits de la movilidad del hombro fueron consistentes en ambos animales control.

En los animales tratados con alginato, en comparación con los controles, se observaron después de la operación una movilidad pasiva conservada y una rigidez insignificante del hombro, lo que indica una capacidad potencial del material de alginato para prevenir la formación de las adherencias en los tejidos del hombro. Se ha sugerido previamente que los geles de alginato reducen las adherencias después de las cirugías abdominales y de colon en un modelo de rata (Chaturvedi, 2013, *ibid.* y Chaturvedi, 2014, *ibid.*). En estos estudios, los geles de alginato se formaron en la proximidad, pero no se adhirieron, a la pared peritoneal o al colon; de este modo constituye potencialmente un riesgo de migración de gel desde el tejido diana.

40 Las formulaciones de alginato de la presente invención se adhieren al área del tejido diana y, por lo tanto, son más efectivas en la formación de una barrera de adherencia estable (Figura 7). Este ejemplo demostró la viabilidad de dos formulaciones de alginato para proporcionar una barrera de adherencia entre el músculo deltoides y el manguito rotador subyacente y la reducción de la rigidez posoperatoria, después de un abordaje quirúrgico abierto al húmero proximal en un modelo de rata.

45 En las series actuales de experimentos en ratas, en el día 10 después de la operación, los hallazgos histológicos demuestran una respuesta tisular normal, reflejada por la presencia del tejido fibrótico en una extensión moderada y sin necrosis tisular en los animales tratados con el alginato. Además, se observaron residuos del material de alginato en el tejido, dentro de las capas del músculo deltoides en el sitio de la operación. Se observó una reacción fibrótica más extensa, que puede reflejar un mayor grado de las adherencias posoperatorias, en los animales control no tratados (Figura 7).

Ejemplo 3: las propiedades mecánicas del adhesivo

55 La solución de alginato (68 mg/ml) se mezcló con diferentes concentraciones del reticulante inactivo y desencadenante. Se ensayaron los diferentes sistemas para determinar la presión de rotura en el colon porcino fresco. Se alcanzó una presión de rotura de al menos 75-200 mmHg.

60 Con el fin de estimar el efecto de la concentración del desencadenante sobre las propiedades mecánicas del adhesivo, se ensayaron varias concentraciones del tampón en la solución del alginato/d desencadenante. Las muestras se ensayaron para determinar la presión de rotura en colon porcino fresco.

Los resultados mostraron que las concentraciones del tampón en el intervalo de 100-700 mM pueden actuar como un compuesto desencadenante eficaz con una presión de rotura de 25-220 mmHg.

65

REIVINDICACIONES

1. Un kit que comprende: un primer componente y un segundo componente, dicho primer componente comprende un polisacárido reticulable y una sal catiónica multivalente en una relación de concentración (mg/ml) de 30:1 a 1:60, en donde el tamaño de la partícula de la sal catiónica multivalente está entre 0,1 micrómetros y 250 micrómetros y dicho segundo componente comprende un polisacárido reticulable y un agente tamponador, dicho agente tamponador tiene un valor de pH entre 2 y 6 y comprende un ácido y una sal del mismo, en donde dicho polisacárido reticulable se selecciona de alginato y pectina, en donde, tras el contacto de dicho primer componente con dicho segundo componente, el catión multivalente reticula iónicamente el polisacárido, de esta manera se gelifica el polisacárido.
2. El kit de la reivindicación 1, en donde dicho polisacárido reticulable y dicha sal catiónica multivalente están en una relación de concentración (mg/ml) de 1:1 a 1:4 o en donde dicho polisacárido reticulable está presente a una concentración de 5 a 100 mg/ml dentro de dicha primera composición y dicho polisacárido reticulable está presente a una concentración de 5 a 100 mg/ml en dicha segunda composición.
3. El kit de la reivindicación 1, en donde dicha sal catiónica multivalente se selecciona de: una sal de calcio seleccionada del grupo que comprende: CaCO_3 , $(\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COO})_2\text{Ca}$, $\text{CaNa}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ o cualquier combinación de las mismas; una sal catiónica multivalente presente a una concentración de 20 a 40 mg/ml dentro de dicho primer componente; un tamaño de partícula entre 0,1 micrómetros y 150 micrómetros; y una sal catiónica multivalente que tiene una concentración en dicha primera composición de 1,5 a 10 veces mayor que la relación estequiométrica de dicho tampón que tiene una concentración de entre 100 y 500 mM.
4. El kit de la reivindicación 1, en donde la combinación de dicho primer componente y dicho segundo componente tiene una viscosidad seleccionada de: entre 100 cP y 100 000 cP y preferentemente entre 500 cP y 20 000 cP.
5. El kit de la reivindicación 1, en donde dicho agente tamponador se selecciona de: un agente tamponador a una concentración de 1 a 2000 mM; un agente tamponador a una concentración de 100 a 500 mM; un agente tamponador que tiene un valor de pH entre 4 y 5 y un agente tamponador que comprende ácido acético y sal de acetato de sodio.
6. El kit de la reivindicación 1, en donde dicha sal de catión multivalente es CaCO_3 a una concentración de 20 a 40 mg/ml, dicho polisacárido reticulable está presente a una concentración de 10 a 30 mg/ml en dicho primer componente, dicho polisacárido reticulable está presente a una concentración de 10 a 30 mg/ml en dicho segundo componente, dicho agente tamponador es tampón de acetato que tiene un valor de pH entre 4 y 5 y una concentración entre 150 y 300 mM.
7. El kit de la reivindicación 1, que comprende además un manual de instrucciones, en donde opcionalmente dicho manual de instrucciones proporciona las instrucciones con respecto a las cantidades de dicho primer componente y dicho segundo componente a aplicar, además opcionalmente en donde dicho manual de instrucciones proporciona un espectro de tiempos de gelificación, en donde dicho tiempo de gelificación se ve afectado por el tamaño de la partícula de dicha sal de calcio, la sal de calcio particular, el tipo de agente tamponador, el valor de pH de dicho agente tamponador o cualquier combinación de los mismos.
8. Un método para formar un sellador, que comprende poner en contacto una primera composición y una segunda composición, en donde dicha primera composición comprende un polisacárido reticulable y una sal catiónica multivalente en una relación de concentración (mg/ml) de 30:1 a 1:60, en donde el tamaño de la partícula de la sal catiónica multivalente está entre 0,1 micrómetros y 250 micrómetros y dicha segunda composición comprende un polisacárido reticulable y un tampón, dicho tampón tiene un valor de pH entre 2 y 6 y comprende un ácido y una sal del mismo, en donde dicho polisacárido reticulable se selecciona de alginato y pectina, en donde, tras el contacto de dicha primera composición con dicha segunda composición, el catión multivalente reticula iónicamente el polisacárido, de esta manera se gelifica el polisacárido, siempre que se excluya un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia.
9. El método de la reivindicación 8, en donde dicho polisacárido reticulable y dicha sal catiónica multivalente están en una relación de concentración (mg/ml) de 1:1 a 1:4 o en donde dicho polisacárido reticulable está presente a una concentración de 5 a 100 mg/ml dentro de dicha primera composición y dicho polisacárido reticulable está presente a una concentración de 5 a 100 mg/ml en dicha segunda composición.
10. El método de la reivindicación 8, en donde dicha sal catiónica multivalente se selecciona de: una sal de calcio seleccionada del grupo que comprende: CaCO_3 , $(\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COO})_2\text{Ca}$, $\text{CaNa}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ o cualquier combinación de las mismas;

- una sal catiónica multivalente presente a una concentración de 20 a 40 mg/ml dentro de dicho primer componente;
- un tamaño de partícula entre 0,1 micrómetros y 150 micrómetros; y
- una sal catiónica multivalente que tiene una concentración en dicha primera composición de 1,5 a 10 veces mayor que la relación estequiométrica de dicho tampón que tiene una concentración de entre 100 y 500 mM.
- 5
11. El método de la reivindicación 8, en donde dicho tampón se selecciona de:
- un tampón que tiene una concentración de entre 1 y 2000 mM;
- un tampón que tiene una concentración de entre 100 y 500 mM;
- 10 un tampón que tiene un valor de pH entre 4 y 5 y
- un tampón que comprende ácido acético y sal acetato de sodio.
12. El método de la reivindicación 8, en donde dicha sal catiónica multivalente es sal de calcio es CaCO_3 a una concentración de 20 a 40 mg/ml, dicho polisacárido reticulable está presente a una concentración de 10 a 30 mg/ml en dicha primera composición, dicho polisacárido reticulable está presente a una concentración de 10 a 30 mg/ml en dicha segunda composición, dicho tampón es tampón de acetato que tiene un valor de pH entre 4 y 5 y una concentración entre 150 y 500 mM.
- 15
13. El método de la reivindicación 8, en donde dicha formación de un sellador comprende además controlar el tiempo de gelificación, en donde un valor de pH de menos de 4,5 aumenta el tiempo de gelificación, en donde el tamaño de la partícula más pequeño de dicha sal catiónica bivalente disminuye el tiempo de gelificación o en donde dicha formación de un sellador es una formación de un sellador que tiene una viscosidad de entre 100 cP y 100 000 cP.
- 20
14. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para el uso en la prevención, inhibición o reducción de la fibrosis, la formación de cicatrices y/o la adherencia en un sitio diana o para el uso para asegurar o sujetar un injerto en un sitio diana.
- 25
15. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, el kit para el uso de la reivindicación 14 o el método de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde el polisacárido reticulable es alginato.
- 30

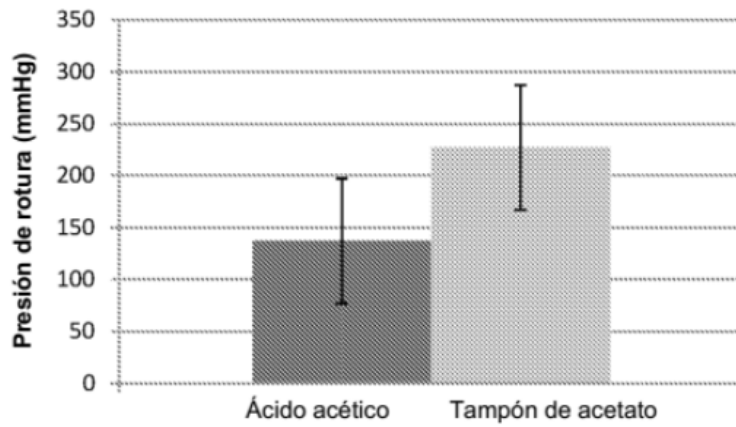


Fig. 1

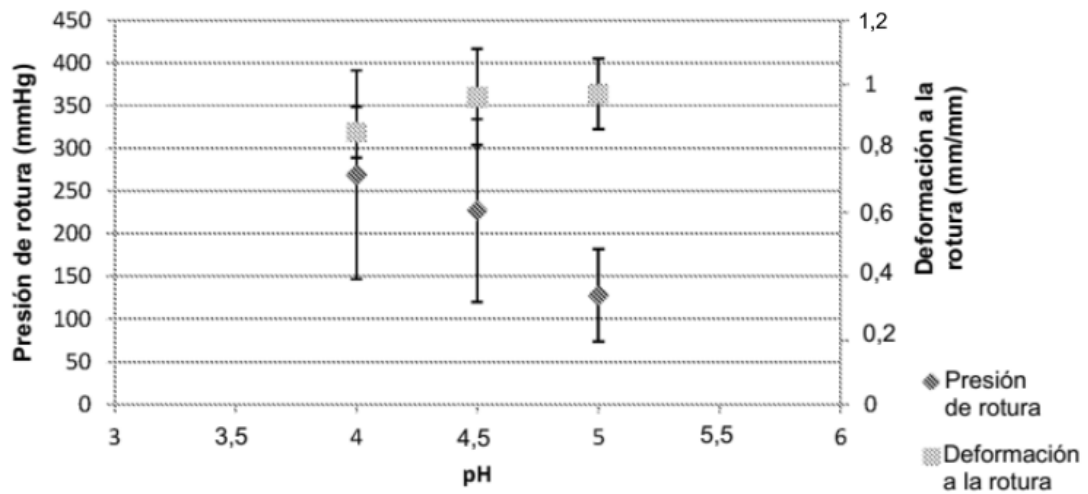


Fig. 2

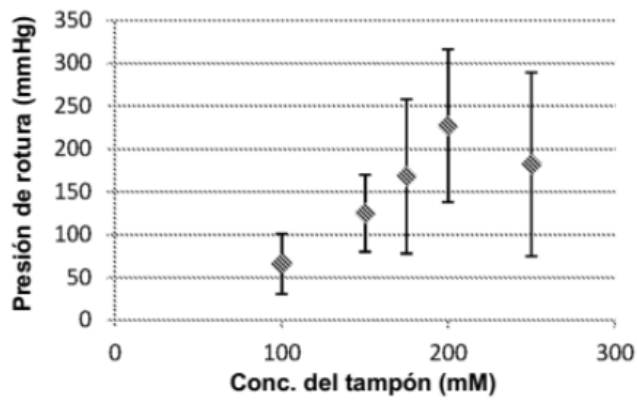


Fig. 3

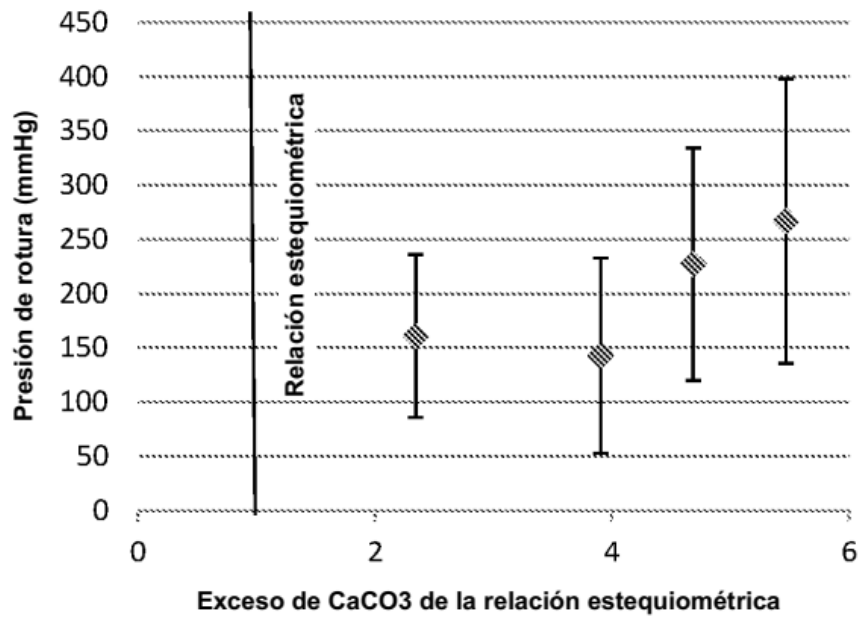


Fig. 4

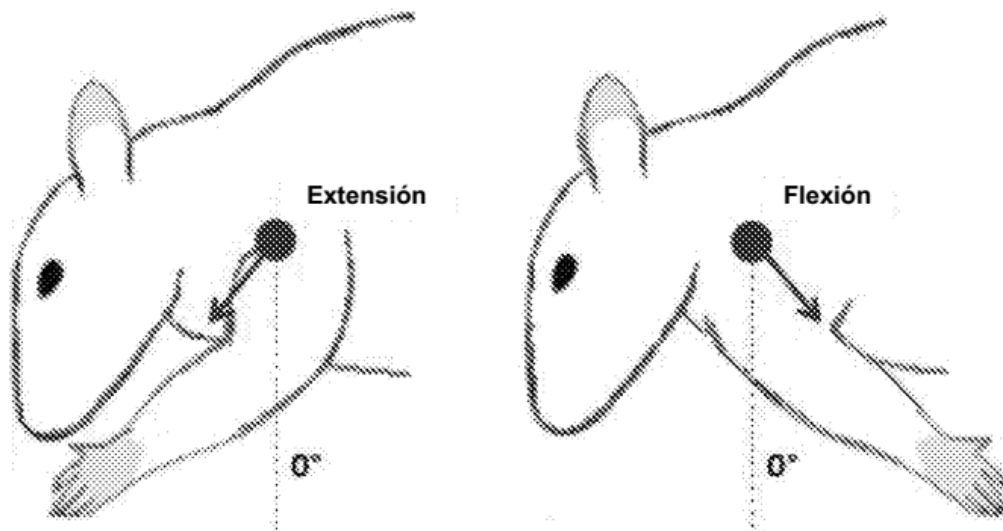


Fig. 5

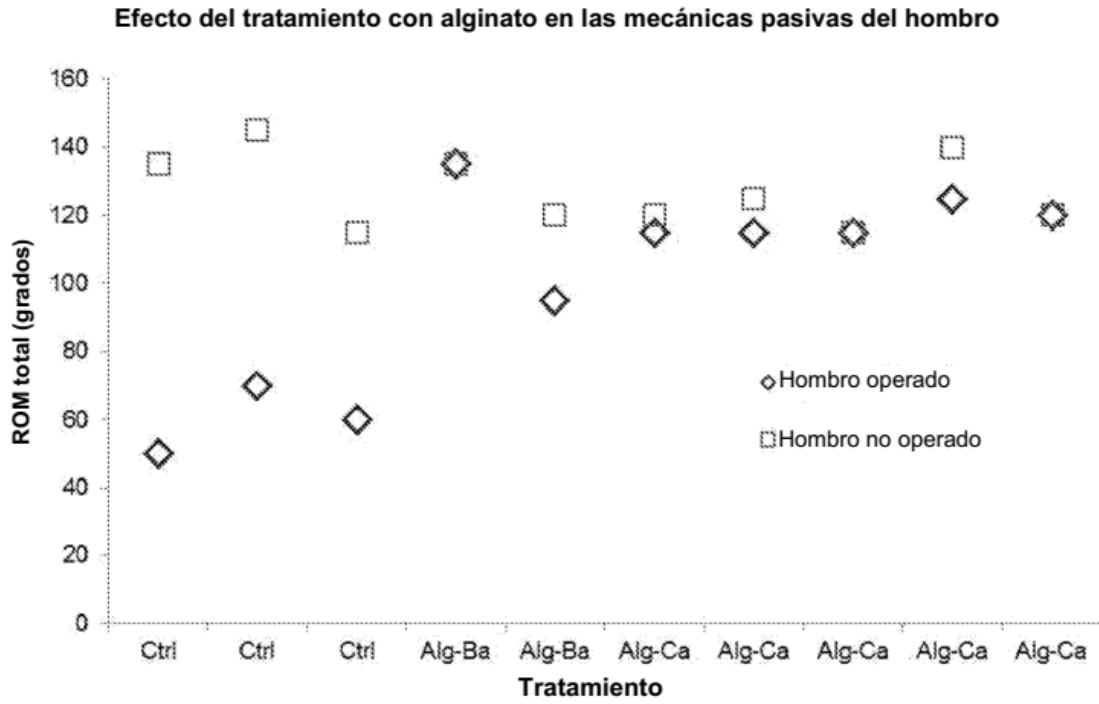


Fig. 6A

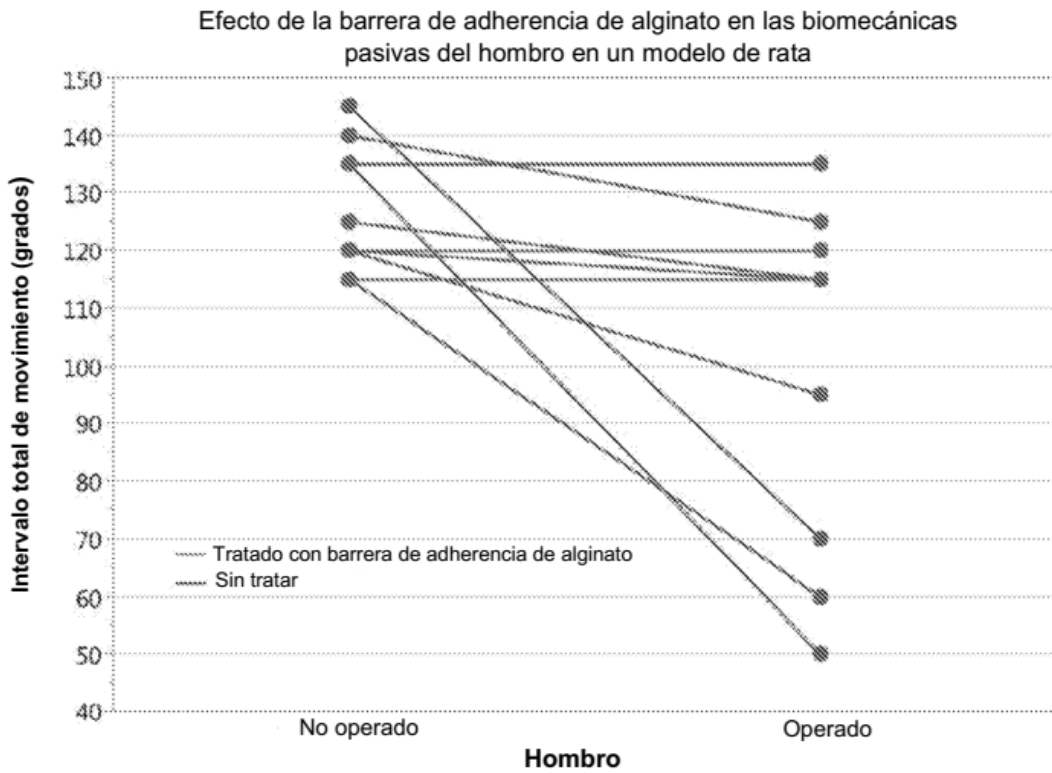


Fig. 6B

Efecto de la barrera de adherencia de alginato en las biomecánicas pasivas del hombro en un modelo de rata

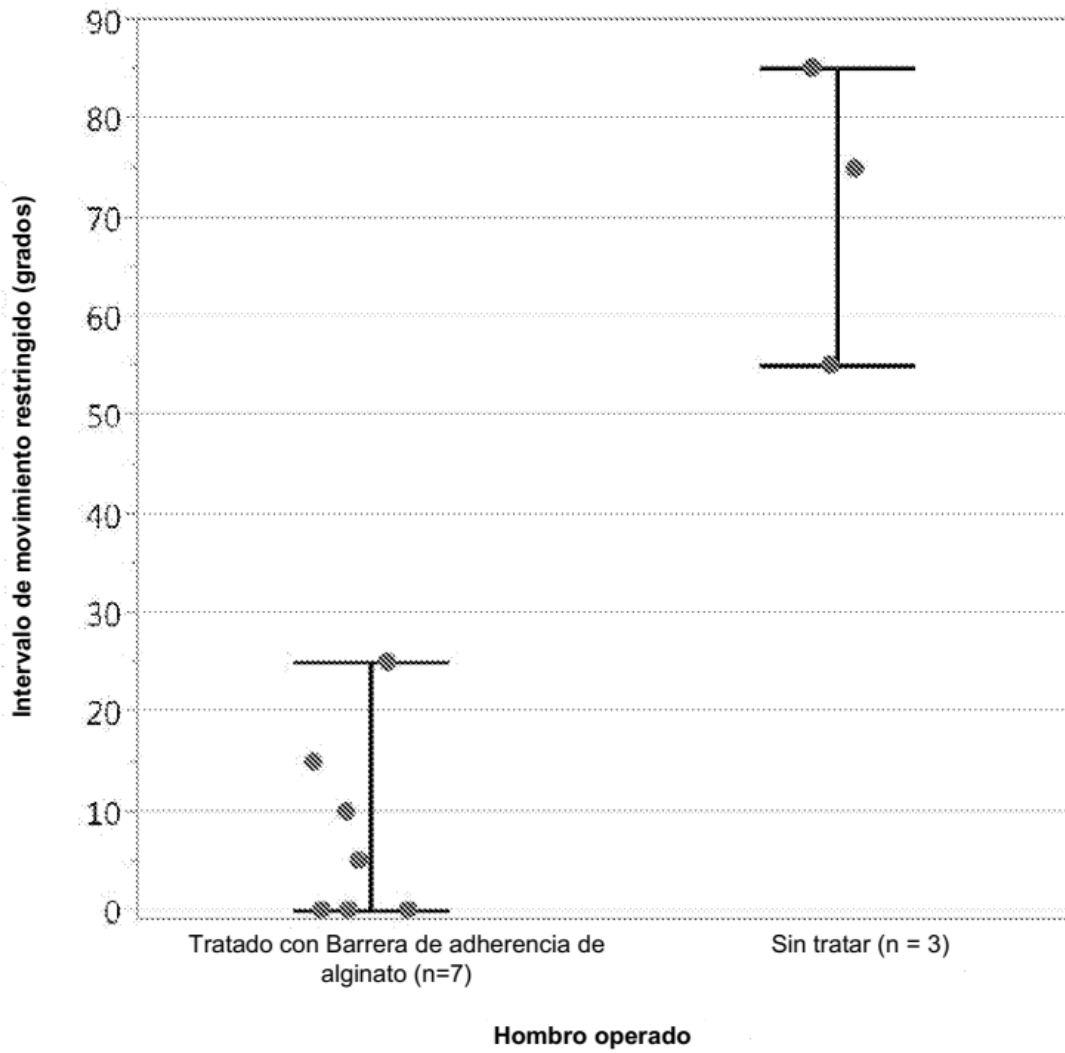
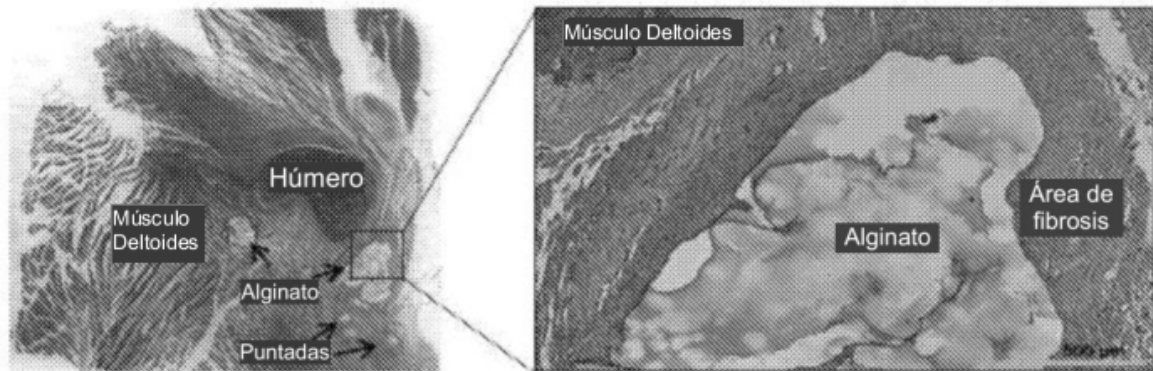
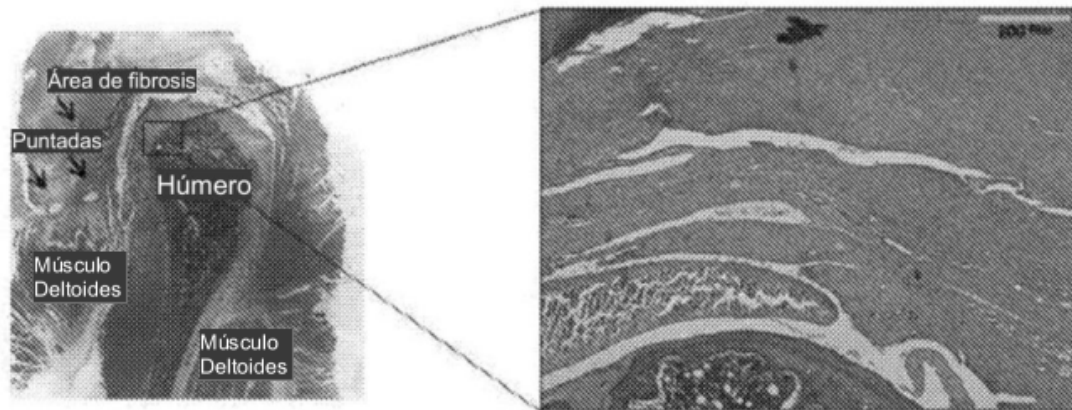


Fig. 6C



Manguito rotador operado tratado con alginato en rata

El material de alginato se observa entre la capa del músculo deltoides. El área de fibrosis es limitada (10 ± 2 días después de la operación)



Manguito rotador operado no tratado en rata

Se observa un área extensa del tejido fibrótico (cicatricial) en el músculo deltoides, que rodea el hueso del húmero (10 ± 2 días después de la operación).

Fig. 7