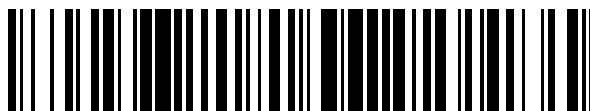


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 935**

51 Int. Cl.:

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2015 PCT/US2015/040847**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16011315**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2015 E 15754057 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3169379**

54 Título: **Material celulósico combinado y método para producirlo y usarlo**

30 Prioridad:

18.07.2014 US 201462026148 P

18.07.2014 US 201462026156 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2021

73 Titular/es:

**ETHICON, INC. (100.0%)
P.O. Box 151, U.S. Route 22
Somerville, NJ 08876, US**

72 Inventor/es:

**SMITH, DANIEL J. y
VAILHE, CHRISTOPHE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 817 935 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

Material celulósico combinado y método para producirlo y usarlo

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención está relacionada con los materiales combinados de celulosa y con los métodos para fabricar y usar estos materiales. El material combinado -o de combinación- incluye un primer material celulósico y un segundo material celulósico que se combinan entre sí.

10

Antecedentes de la invención

[0002] Actualmente, existen productos para evitar o prevenir la adherencia en forma de películas o tejidos implantables que crean una barrera física frente a la adherencia. Sin embargo, es difícil colocar estos productos a través de pequeñas aberturas y mediante cirugías laparoscópicas. Para solucionar este problema, se han investigado los productos fluidos en forma de hidrogeles iónicos o covalentes. A menudo, los hidrogeles absorbibles covalentes crean algunos problemas potenciales de biocompatibilidad, pues se introduce un componente reactivo en un cuerpo humano sin garantizar que la reacción química de entrecruzamiento o reticulación se vaya a completar, lo cual deja compuestos reactivos 'in situ'.

15

20

[0003] Se sabe que los polisacáridos pueden servir como buenos materiales biológicos, lo que incluye la prevención de la adherencia. Resulta especialmente conveniente usar estos materiales en su forma fluida o fluible, como un gel, para obtener un buen equilibrio entre la facilidad de aplicación (fluir fácilmente a través de una aguja o un catéter), la eficacia (permanecer en el lugar y seguir siendo una barrera durante un período de varios días) y la absorbibilidad o facilidad de absorción (tras un período de días deseado, el cuerpo debería absorber el producto de una manera tan rápida y segura como sea posible). En el caso de los geles iónicos que se absorben fácilmente, el problema radica en obtener la máxima reticulación iónica para que el gel forme un obstáculo o barrera continua y proporcione una energía cohesiva de calidad al mismo tiempo que mantiene el peso molecular de las moléculas tan bajo como sea posible. Normalmente, los intentos anteriores en este sentido han utilizado materiales con promedios de peso molecular más elevados. Cuando no es posible el uso de materiales con un peso molecular bajo, los intentos anteriores han optado por la reticulación covalente de los geles con compuestos hidrolizables. Desafortunadamente, este enfoque da como resultado tejidos, películas y materiales menos fluidos o no fluidos.

25

30

[0004] Otra propiedad deseable que habitualmente no está presente en los intentos previos es la capacidad de adherirse a tejidos húmedos, de manera que el producto permanece donde lo coloca el cirujano sin que sea necesario anclar o suturar el producto. Si bien se sabe que algunos geles -como los geles de celulosa- son útiles en este sentido, actualmente no se conoce ninguna mezcla de un gel y un sólido para obtener un gel fluido o fluible. Por ejemplo, como película seca se ha usado una mezcla que incluye carboximetilcelulosa en forma de gel y celulosa regenerada oxidada en forma de polvo, pero este proceso requiere un mezclado y formación antes de su uso, y no se obtiene un producto fluido que un usuario pueda aplicar con esta forma. Estos tejidos y películas son difíciles de colocar a través de pequeñas aberturas y mediante cirugías laparoscópicas. EP1493451 (A1) describe dispositivos hemostáticos y composiciones que comprenden celulosa oxidada y un aglutinante de polisacáridos. US6235726 (B1) describe derivados de polisacáridos polianiónicos no solubles en agua.

35

40

[0005] Actualmente existe una necesidad de contar con una composición fluida o fluible que tenga un peso molecular más bajo y que un usuario pueda preparar, de manera que pueda aplicarse en un punto o lugar deseado para que proporcione beneficios biológicos. Asimismo, existe una necesidad de contar con un método para preparar dicha composición.

45

50 Resumen de la invención

[0006] En un aspecto, la invención proporciona un material compuesto que comprende una mezcla de: (i) un primer componente en gel, de manera que el primer componente en gel contiene carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio de entre 100 y 300 kDa en una cantidad de entre un 3 y un 6% en peso del mencionado primer componente en gel; (ii) un segundo componente en polvo, de manera que el segundo componente en polvo contiene un material seco de celulosa, y de manera que el material de celulosa incluye celulosa regenerada oxidada; y (iii) un componente acuoso.

55

[0007] En un aspecto, la invención proporciona un método para obtener un material compuesto, de manera que el método comprende los siguientes pasos: (i) depositar un primer componente en gel en una cámara de mezclado, de manera que el primer componente en gel contiene carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio de entre 100 y 300 kDa en una cantidad de entre un 3 y un 6% en peso del mencionado primer componente en gel; (ii) mezclar un segundo componente en polvo con un componente acuoso a fin de obtener un polvo humedecido antes de añadir dicho polvo humedecido a la mencionada cámara de mezclado, de manera que el segundo componente en polvo contiene un material seco de celulosa, y de manera que el material de celulosa incluye celulosa regenerada oxidada; (iii) mezclar los mencionados materiales para obtener un material compuesto.

60

65

5 **[0008]** En un aspecto, la invención proporciona el material reivindicado para su uso en un método para tratar el cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia o mediante un método de diagnóstico puesto en práctica en un cuerpo humano o animal.

[0009] En un aspecto, la invención proporciona el material reivindicado para su uso a la hora de reducir la adherencia quirúrgica.

10 **[0010]** En un aspecto, la invención proporciona un kit para preparar una composición biomédica, de manera que el kit comprende: (i) un primer recipiente que contiene un gel de carboximetilcelulosa -que tiene un peso molecular promedio de entre 100 y 300 kDa antes de la esterilización- y un material acuoso; y (ii) un segundo recipiente que contiene celulosa regenerada oxidada en forma de partículas o microfibras.

15 **[0011]** En algunos aspectos, se proporciona un material compuesto que incluye un primer componente en gel, un segundo componente en polvo y un componente acuoso, como agua o una solución salina. Si se desea, el material compuesto también puede incluir una sal adicional. El primer componente en gel incluye carboximetilcelulosa (CMC). Preferiblemente, la CMC tiene un peso molecular promedio mediano y está presente en el gel de CMC en una cantidad de entre alrededor de un 3% y alrededor de un 6% en peso del gel. El segundo componente en polvo incluye fibras de celulosa, por ejemplo celulosa regenerada oxidada en forma de microfibras.

20 **[0012]** Se proporciona un método para formar u obtener el material compuesto, de manera que el segundo componente en polvo puede humedecerse o prepararse primero en una suspensión mezclándolo con el componente acuoso, como agua o una solución salina, y después la suspensión se mezcla con un gel de celulosa. También puede añadirse una sal adicional al gel de celulosa antes de añadir la suspensión o después de añadir la suspensión. El material compuesto se puede aplicar en cualquier punto o lugar deseado, por ejemplo un punto o lugar del cuerpo.

25 **[0013]** El material compuesto similar a un gel puede usarse como material para evitar la adherencia, de manera que el material compuesto se libera o administra en un punto o lugar deseado a fin de disminuir las adherencias. El material compuesto puede usarse como portador o vehículo para otros materiales biomédicos, por ejemplo en procedimientos de cirugía general o para administrar radiación u otros materiales farmacológicos. El material compuesto puede usarse como tapón absorbible o para sellar o minimizar las fugas de fluido en un punto o lugar del cuerpo.

30 **[0014]** El material compuesto puede incluir otros componentes adicionales, como agentes antibacterianos, agentes de imagen, agentes farmacéuticos y combinaciones de estos.

Descripción de las Figuras

40 **[0015]**

La Figura 1 es un gráfico de las viscosidades de diversos geles.

45 Las Figuras 2A-2C muestran algunas muestras de geles tomadas en diversos momentos.

La Figura 3A muestra un kit con varios componentes antes del mezclado, y la Figura 3B muestra el kit después del mezclado.

50 La Figura 4 muestra diversas muestras del Ejemplo 4 en un sustrato húmedo de colágeno (bovino).

La Figura 5 muestra las muestras de la Figura 4 tras una inmersión de tres minutos en una solución salina.

La Figura 6 muestra las muestras de la Figura 4 con pigmento.

55 La Figura 7 muestra las muestras de la Figura 5 con pigmento.

La Figura 8 muestra los resultados del Ejemplo 5.

La Figura 9 muestra los resultados del Ejemplo 6.

60 La Figura 10 muestra los resultados del Ejemplo 7.

La Figura 11 muestra los resultados de la incidencia de adherencia.

65 La Figura 12 muestra los resultados de la extensión compresiva del Ejemplo 9.

La Figura 13 muestra los resultados de la extensión compresiva del Ejemplo 9 tras el remezclado.

Descripción detallada

5 **[0016]** La presente invención está relacionada con una composición fluida -o fluible- que se adhiere a los tejidos húmedos y con los métodos para producir y usar esta composición. La composición proporciona diversos beneficios, incluyendo la capacidad para reducir la adherencia quirúrgica y también para servir como un sellador o relleno en algunas aplicaciones, por ejemplo en los pulmones o en otras zonas o regiones tisulares. Es conveniente que la composición carezca básicamente de subproductos de origen humano o animal. La composición puede incluir un gel iónico absorbible con un polvo, de manera que el polvo puede incluir diversas fibras (incluyendo microfibras) o gránulos, incluyendo fibras preprocesadas o materiales como materiales liofilizados. La mezcla resultante tiene útiles propiedades viscoelásticas.

15 **[0017]** La composición incluye un primer componente, que puede ser un gel -incluido un gel iónico-. Los geles celulósicos son especialmente útiles, incluida la carboximetilcelulosa (o CMC). La CMC del gel puede tener un peso molecular promedio de entre alrededor de 300 kDa y alrededor de 100 kDa, o de entre alrededor de 300 kDa y alrededor de 250 kDa, o de menos que alrededor de 250 kDa. Preferiblemente, el segundo componente que ha de mezclarse con el primer componente es un segundo material de celulosa, pero, preferiblemente, está en forma de polvo o gránulos o fibras pequeñas. En una mezcla, este segundo componente incluye celulosa regenerada oxidada (u ORC, por sus siglas en inglés). El primer componente y/o el segundo componente pueden incluir un polisacárido.

25 **[0018]** Tal y como se usa en el presente documento, un peso molecular 'bajo' o 'inferior' hace referencia a una composición que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 90 kDa o menos. El término peso molecular 'medio' o 'mediano' hace referencia a una composición que tiene un peso molecular promedio de entre alrededor de 300 kDa y alrededor de 100 o 90 kDa. El término peso molecular 'alto' o 'superior' hace referencia a una composición que tiene un peso molecular promedio de entre alrededor de 300 kDa y alrededor de 700 kDa. Es beneficioso usar un primer componente que tenga un peso molecular promedio de alrededor de 250 kDa o menos (es decir, un peso molecular mediano), ya que, para el cuerpo, los materiales que tienen un peso molecular promedio de alrededor de 250 kDa o menos son más fáciles de eliminar. El peso molecular promedio se refiere al peso molecular previo a la esterilización por vapor, ya que la esterilización por vapor puede afectar al peso molecular promedio del producto.

35 **[0019]** Los materiales con un peso molecular superior, como los geles de CMC, pueden proporcionar resultados beneficiosos, pero son difíciles de eliminar por parte del cuerpo. Por consiguiente, uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar un gel de CMC con un peso molecular inferior. Está previsto que combinar una CMC con un peso molecular bajo con mayores cantidades de ORC también puede ser adecuado para los diversos usos que se describen en el presente documento. Se ha descubierto que mezclar el primer componente en gel con un segundo componente en forma de microfibras permite utilizar un hidrogel con un peso molecular inferior al mismo tiempo que se conserva la prevención de adherencia, lo cual proporciona las propiedades de un gel con un alto peso molecular sin que sean necesarios estos pesos moleculares altos. Se ha descubierto que utilizar un primer componente con un peso molecular mediano proporciona una composición tan eficaz como un material con un peso molecular superior cuando se mezcla con las microfibras mencionadas previamente. Cuando las fibras de ORC se mezclan con el gel de CMC forman un material que tiene fibras entrelazadas o una interacción iónica de mayor alcance que, además de las propiedades del gel de CMC para prevenir o evitar la adherencia, crean una barrera u obstáculo físico mejorado entre las capas de tejido antes de la absorción. Las fibras entrelazadas se suspenden en el gel y tienen una tercera dimensión de profundidad que supone una barrera mejorada para prevenir o evitar la adherencia. Asimismo, puede resultar conveniente que la mezcla incluya un material líquido biocompatible, como agua o una solución salina.

50 **[0020]** Puesto que la CMC se disuelve, pero no se degrada en el cuerpo, resulta conveniente que la composición final aplicada incluya una CMC en bajas concentraciones y con el peso molecular bajo o mediano que se ha mencionado anteriormente. El primer componente (el gel de CMC) puede incluir CMC en una cantidad de entre alrededor de un 1% y alrededor de un 10% en peso del gel, o de entre alrededor de un 3% y alrededor de un 6% en peso del gel, y puede incluir CMC en una cantidad de alrededor de un 4,5% en peso del gel. El gel de CMC puede prepararse mezclando CMC, como partículas de CMC, con agua u otro líquido acuoso para formar un gel. Si se desea, el gel puede usarse poco después de la esterilización; sin embargo, preferiblemente el gel debe dejarse reposar durante un corto período de tiempo tras la esterilización -por ejemplo, entre alrededor de 7 días y alrededor de 14 días- para permitir que la viscosidad del gel aumente y se vuelva más estable. Sin embargo, si se desea, el gel de CMC puede guardarse durante un período de tiempo considerablemente más largo, por ejemplo hasta un año, hasta dos años o hasta cinco años. En algunos aspectos, puede ser conveniente añadir un componente de sal adicional -como CaCl_2 - al gel de CMC.

65 **[0021]** A menudo, los hidrogeles absorbibles covalentes crean algunos problemas potenciales de biocompatibilidad, pues se introduce un componente reactivo en un cuerpo humano sin garantizar que la reacción química de entrecruzamiento o reticulación se vaya a completar, lo cual deja compuestos reactivos 'in situ'. Los geles iónicos presentan un difícil equilibrio entre la facilidad de expresión, la capacidad para permanecer en el lugar con unas propiedades cohesivas adecuadas y la capacidad para adherirse a superficies húmedas. La composición del

presente documento puede incluir -o constar de- un gel hidrocoloide de carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio menor o igual a alrededor de 250 kDa o de entre alrededor de 100 y alrededor de 300 kDa, mezclado con agua o una solución salina y con celulosa regenerada oxidada en forma de polvo o gránulos o microfibras.

5 **[0022]** El segundo componente, que es un componente seco en polvo, puede estar en forma de fibras o gránulos (tal y como se utiliza en el presente documento, un 'polvo' es una composición seca que incluye partículas en forma de microfibras, fibras o gránulos, incluyendo las fibras preprocesadas o los materiales como los materiales liofilizados). Las microfibras pueden tener una ratio o relación de aspecto promedio (longitud de la fibra respecto al diámetro) de entre alrededor de 1 y alrededor de 50, o alrededor de 2 y alrededor de 40, o alrededor de 3 y alrededor de 30, o alrededor de 4 y alrededor de 20, o alrededor de 5 y alrededor de 10. Preferiblemente, la relación de aspecto (longitud de la fibra respecto al diámetro) es de entre alrededor de 2 y alrededor de 5 y, más preferiblemente, de entre alrededor de 4 y alrededor de 5. A medida que la fibra alcanza una relación 'diámetro respecto a longitud' de 1:1, se vuelve más similar a un polvo fino y, cuando se usa un polvo fino, parece crear un producto compuesto más fluido (o menos viscoso) en comparación con una combinación que contenga fibras con una relación de aspecto más grande. Un polvo fino puede ser difícil de mezclar con el gel, ya que el polvo se compacta. A medida que aumenta la ratio o relación de las fibras (más alargadas), a veces estas se vuelven difíciles de mezclar, pero suelen volver más viscoso el producto compuesto resultante debido al entrelazamiento de las fibras o la unión iónica de mayor alcance con el gel. Preferiblemente, el material compuesto deseado -para la reducción del volumen pulmonar o la prevención de la adherencia- tiene una viscosidad adecuada que puede obtenerse con una relación de aspecto de entre alrededor de 2 y alrededor de 5, como se ha explicado anteriormente.

25 **[0023]** Por ejemplo, las fibras pueden tener un diámetro promedio de entre alrededor de 20 μm y alrededor de 50 μm , y una longitud promedio de entre alrededor de 60 μm y alrededor de 250 μm ; más preferiblemente, el diámetro promedio es de entre alrededor de 20 μm y alrededor de 30 μm y la longitud promedio es de entre alrededor de 80 μm y alrededor de 120 μm . Pueden usarse unos diámetros y longitudes más pequeños o más grandes, pero la superficie global de las partículas debe seguir siendo pequeña. Esta relación de aspecto proporciona un tamaño adecuado para la humectación y el mezclado y, al mismo tiempo, se evitan problemas como la formación de coágulos o aglomeraciones, que pueden influir en la administración y en la adherencia y los efectos biológicos. Sin embargo, las fibras pequeñas pueden presentar una tendencia a absorberse más rápidamente y, por lo tanto, tienen una mayor acidez local en comparación con las fibras más grandes (más largas). Por consiguiente, puede ser conveniente contar con fibras que no sean tan pequeñas como para tener una mayor acidez local, y no sean tan largas como para dificultar el mezclado y la aplicación.

35 **[0024]** El segundo componente en polvo puede incluir microfibras o gránulos que crean una acidez local alrededor de las microfibras o gránulos. Esta acidez local puede tener un pH de menos o alrededor de 6, o de entre alrededor de 1 y alrededor de 4.5, o de entre alrededor de 2.5 y alrededor de 3.5. Esta acidez local permite que una composición en gel conserve su efecto barrera durante más tiempo antes de ser absorbida por el cuerpo. El tiempo deseado para que el efecto barrera se mantenga antes de la absorción es de entre alrededor de 7 días y alrededor de 14 días y, más preferiblemente, de alrededor de 10 días y, más preferiblemente, la absorción por parte del cuerpo se produce en alrededor de 50 días o en menos de 40 días. Por supuesto, dependiendo de la ubicación o de la colocación en el cuerpo, el tiempo de absorción global puede aumentar o disminuir. Las composiciones en gel deben tener la suficiente viscosidad y, al mismo tiempo, seguir siendo fluidas, de manera que puedan colocarse en la ubicación deseada y se administren o liberen a través de pequeñas aberturas o mediante un trocar, y también pueden administrarse de forma precisa mediante procedimientos quirúrgicos como los procedimientos laparoscópicos. El material se adhiere al tejido húmedo de manera que permanezca en el lugar durante el tiempo suficiente.

50 **[0025]** Las microfibras de la celulosa, como la ORC, pueden prepararse siguiendo cualquier método -por ejemplo cortando, triturando o usando la molienda de bolas- o pueden incluir un material post-procesado, como un material preparado mediante liofilización. El polvo de ORC puede ser ácido y tener un pH de entre alrededor de 6 y alrededor de 1, o de entre alrededor de 4.5 y alrededor de 2.5, o de entre alrededor de 3 y alrededor de 2. El segundo componente puede estar presente con una cantidad de alrededor de 1 gramo.

55 **[0026]** Resulta útil que los tres componentes se mezclen durante su uso o en un punto temporal cercano al momento de uso deseado, por ejemplo menos de una hora antes de su uso, o menos de 30 minutos antes de su uso. La composición permite mezclar hidrogeles y microsólidos altamente hidrófilos sin bloquear el gel, lo cual mejora la vida de almacenamiento y las cuestiones relacionadas con el procesamiento. Si la composición se mezcla previamente y se guarda durante un período de tiempo prolongado (por ejemplo, más de un día), la ORC empezará a degradarse y, por lo tanto, pondrá en riesgo la vida de almacenamiento y la eficacia.

60 **[0027]** El mezclado de los componentes puede obtenerse mediante la transferencia de pequeños volúmenes (10 mL o menos que alrededor de 10 mL, dependiendo de la viscosidad, las fibras y el volumen de los materiales compuestos) desde una jeringa luer estándar a una jeringa, o también se puede utilizar una jeringa de mezclado más fiable y ergonómica, como la que se desvela en la Solicitud de Patente en tramitación del solicitante (Solicitud de Patente de EE. UU. nº 62/026,131), presentada el 18 de julio de 2014 y titulada 'Mixing and dispensing apparatus

for combination materials'. La composición puede mezclarse en un equipo o aparato que pueda servir de mezclador y también de dispensador. Resulta útil mezclar la composición un poco antes de su aplicación o administración, por ejemplo entre un minuto después de completar el mezclado y alrededor de 30 minutos después de completar el mezclado y, más preferiblemente, alrededor de 5 minutos después de completar el mezclado. La administración o liberación puede realizarse a través de un tubo u otro sistema de administración, de manera que dicho sistema de administración puede incluir un catéter de balón.

[0028] La composición final puede incluir los tres componentes (el primer componente, el segundo componente y agua o una solución salina) en cualesquiera cantidades deseadas. De manera alternativa, la composición final puede incluir los tres componentes mencionados más un componente de sal adicional en cualquier cantidad deseada. El primer componente, que puede incluir un gel de CMC, puede estar presente en una cantidad de entre alrededor de 1 mL y alrededor de 10 mL, mientras que el segundo componente, que puede ser ORC en polvo, puede estar presente en una cantidad de entre alrededor de 0,1 gramos y alrededor de 2 gramos, más específicamente, entre alrededor de 0,5 gramos y alrededor de 1 gramo; por último, el agua o la solución salina pueden estar presentes en una cantidad de entre alrededor de 0,01 ml y alrededor de 4 ml. Estas cantidades pueden aumentarse o reducirse, siempre que se mantengan las relaciones o proporciones relativas de los componentes. La cantidad de material acuoso está relacionada con la cantidad de material en polvo y gel utilizada, de manera que el material acuoso está presente en una cantidad de entre alrededor de 0,1 y alrededor de 4 veces la cantidad de polvo. Así, si se usa 1 gramo de polvo de ORC (o celulosa regenerada oxidada, por sus siglas en inglés), habrá entre alrededor de 0,1 y alrededor de 4 mL de material acuoso. Si se usa más material en gel, se necesitará menos material acuoso, debido a la naturaleza líquida del gel. Debe entenderse que, en algunos casos, el contenido de agua del componente en gel puede ser lo suficientemente alto como para que no sea necesaria más agua adicional y, por lo tanto, la composición podrá incluir solamente un gel con un contenido de agua lo suficientemente alto y un segundo componente, como ORC en polvo. Asimismo, si se usa menos polvo, se requerirá menos material acuoso. El material acuoso ayuda a mezclar el polvo con el gel y, por lo tanto, si está presente menos material en polvo, se requerirá menos material acuoso. Además, si se utiliza un dispositivo de mezclado eficiente, puede que la fase acuosa no sea necesaria en absoluto.

[0029] Las cantidades mencionadas más arriba son adecuadas para alrededor de 1 gramo del segundo componente (el polvo) y pueden modificarse para conservar una ratio o relación equivalente si se usa más o menos polvo. Por ejemplo, si se utiliza un aparato de mezclado más grande, también pueden utilizarse cantidades más grandes de material, y viceversa. Por ejemplo, si se usan dos gramos de ORC en polvo, el primer componente (el gel) puede estar presente en una cantidad de entre alrededor de 2 mL y alrededor de 20 mL, y el tercer componente (el material acuoso) puede estar presente en una cantidad de entre alrededor de 0,2 mL y alrededor de 8 mL. El primer componente (esto es, el gel de celulosa) puede estar presente en una cantidad de alrededor de un 25-80% en peso del material compuesto final, y el segundo componente (esto es, el polvo) puede estar presente en una cantidad de entre alrededor de un 0,1% y alrededor de un 25% en peso del material compuesto final.

[0030] Si se utiliza una sal adicional, esta puede estar presente en una cantidad menor que la del segundo componente, pero de tal manera que la osmolalidad de la composición en gel final siga en un nivel que sea adecuado para la administración en humanos (por ejemplo, alrededor de 300 mOsm/L). La sal adicional es útil para proporcionar una viscosidad adecuada y también para equilibrar la concentración iónica del cuerpo humano (presión osmótica). Si se incluye una sal opcional, esta puede estar presente en una cantidad de entre alrededor de un 0,5% y alrededor de un 1% en peso del primer componente y puede formar parte del primer componente.

[0031] La mezcla compuesta resultante del presente documento tiene una forma similar al gel, es fluida y tiene unas propiedades viscoelásticas -y de manejo- únicas que permiten una fácil administración, de manera que se convierte en una barrera u obstáculo de relleno absorbible y estable tras su administración. El producto de gel compuesto resultante es útil como material biomédico, pues proporciona unas propiedades biomédicas adecuadas y, al mismo tiempo, permite una eliminación más fácil por parte del cuerpo gracias a los productos utilizados, con un peso molecular mediano/bajo. La administración o liberación puede realizarse en el punto o lugar deseado, por ejemplo en una herida o en un punto quirúrgico. Puede resultar conveniente que la composición mezclada sea opaca o tenga cierto grado de color, de manera que pueda visualizarse fácilmente durante la aplicación del material. Además, la composición final puede ser bactericida, de manera que evitará el crecimiento de bacterias en el punto o lugar de implantación, incluso en campos contaminados. El material compuesto puede tener uno o más aditivos que pueden visualizarse o detectarse mediante fluoroscopia u otros métodos visuales similares.

Método para preparar una mezcla compuesta

[0032] La presente invención está relacionada con un método para preparar una mezcla compuesta. El método que se describe en el presente documento se refiere al primer componente como 'gel de CMC' y al segundo componente como 'polvo de ORC'. El método incluye un primer paso en el que se prepara un gel a partir de CMC (o carboximetilcelulosa), y que puede incluir agua, una composición salina u otro material acuoso, de modo que también puede incluir una sal adicional, como CaCl_2 . Resulta útil preparar el gel de CMC antes de la preparación de la composición para garantizar la estabilización de la viscosidad, por ejemplo al menos una semana o dos semanas antes del mezclado con el material en polvo. El gel de CMC preparado con antelación puede guardarse hasta que

esté listo para usarse.

5 **[0033]** Cuando la composición final está lista para prepararse, se puede proporcionar el polvo de ORC a un usuario, y el polvo puede convertirse en una suspensión mezclándolo con agua o una solución salina u otro material líquido acuoso. Después de que se haya formado la suspensión, esta puede combinarse con el gel de CMC y los componentes pueden mezclarse unos con otros. El mezclado puede realizarse con las manos o con un equipo de mezclado adecuado, y también puede usarse un mezclado con jeringas. En algunas realizaciones, el mezclado se realiza mediante un equipo o aparato de mezclado introducido en una jeringa, que mezcla adecuadamente la composición sin que sea necesario utilizar mezcladores eléctricos de alto cizallamiento. El mezclado se realiza hasta 10 que se forma un gel básicamente uniforme, y puede completarse con alrededor de 20 movimientos o menos. Si bien algunos sólidos pueden ser visibles en la composición mezclada final, resulta conveniente que el compuesto de gel resultante se mezcle de una forma prácticamente uniforme y que cualquier sólido presente en el gel final se disperse por la composición de gel.

15 **[0034]** La composición resultante debe aplicarse a la zona o el punto deseados aproximadamente en la hora posterior a que el mezclado se haya completado, o aproximadamente en los 30 minutos posteriores a que el mezclado se haya completado, pero, preferiblemente, aproximadamente en los 5 minutos posteriores o aproximadamente en el primer minuto posterior a que el mezclado se haya completado. En algunos aspectos, el producto mezclado final puede aplicarse tan pronto como se complete el mezclado. Se ha descubierto que, si la composición mezclada se deja reposar durante 20 minutos después de que se haya completado el mezclado, la viscosidad aumenta y es más difícil expulsar la composición del dispositivo de administración. Si bien la composición puede dejarse en reposo hasta 30 minutos tras el mezclado, es preferible expulsar la composición entre cero minutos y alrededor de 5 minutos después de que el mezclado se haya completado. Si se requiere una menor viscosidad para la administración, la composición mezclada puede volver a mezclarse (cizallarse) rápidamente para disminuir la viscosidad. La composición resultante puede dispensarse o administrarse desde una jeringa u otro sistema de administración y adherirse a la superficie deseada. Dicha superficie puede ser una superficie húmeda. La liberación o administración puede realizarse a través de una aguja, una cánula, un tubo alargado o cualquier otro medio y, si se desea, la administración también puede realizarse en forma de spray, por ejemplo mediante un dispositivo de spray asistido por gas.

30 **[0035]** La combinación del primer componente (por ejemplo, un gel de CMC que tiene un peso molecular promedio mediano), el segundo componente (por ejemplo, un polvo de microfibras de ORC) y un material acuoso (por ejemplo, agua o una solución salina) y, opcionalmente, una sal añadida, proporciona un producto adecuado con las propiedades de viscosidad y adherencia deseadas, especialmente cuando el agua o la solución salina se mezclan primero con el polvo y, después, la suspensión resultante se añade al material de gel. El gel compuesto resultante permanece en el cuerpo durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo alrededor de 7-14 días, o alrededor de 10 días, y, preferiblemente, alrededor de 30-45 días o menos de 30 días, cuando se descompone y es absorbido o eliminado por el cuerpo.

40 **[0036]** Se descubrió que una combinación de gel de CMC y polvo de microfibras de ORC en ausencia de agua u otro líquido acuoso puede proporcionar un bloqueo del gel (o 'gel blocking', en inglés), ya que el gel tiene tendencia a rodear o encapsular el polvo y esto hace que resulte difícil mezclar uniformemente los diversos componentes. Además, para conseguir un mezclado adecuado y homogéneo, en ausencia de agua u otro líquido acuoso (como una solución salina), se constató que el mezclado en una jeringa resulta difícil. Se descubrió que el mezclado en ausencia de agua, una solución salina u otro líquido acuoso requiere de otros medios de mezclado adicionales, como una mezcladora de alto cizallamiento, lo cual no resulta práctico en ciertas localizaciones, por ejemplo en un quirófano o en una sala de urgencias. También se descubrió que, si el gel de CMC se mezcla primero con agua o una solución salina u otro líquido acuoso, y después se añade el polvo de microfibras de ORC, el resultado es que hay similares dificultades para obtener un mezclado uniforme. Se descubrió que el polvo queda encerrado o encapsulado por la mezcla de gel/agua. De manera similar, la combinación del gel de CMC mezclado con polvo de ORC, seguida de la adición de agua o una solución salina u otro líquido acuoso, también presentó dificultades para obtener un mezclado apropiado. Por consiguiente, resulta conveniente añadir primero el agua o la solución salina u otro líquido acuoso al polvo y, posteriormente, añadir la suspensión resultante al componente de gel. Asimismo, si se añade agua o un líquido acuoso, pueden eliminarse del gel de CMC otras cantidades similares o equivalentes de agua (u otro componente acuoso) para no disminuir aún más la viscosidad deseada de la combinación resultante.

55 **[0037]** Preferiblemente, en el material de combinación resultante, el material líquido acuoso es agua o una solución salina. Se descubrió que crear una suspensión del polvo con un líquido no acuoso, como glicerol, polietilenglicol (PEG) con un peso molecular bajo o PEO con un peso molecular bajo, proporciona un mezclado adecuado, pero no proporciona la adherencia suficiente a una superficie húmeda.

60 **[0038]** Se proporciona un material compuesto y un método para producir y utilizar este material. El material compuesto incluye una combinación de: un primer componente, que puede ser un gel y puede ser un gel de CMC; un segundo componente, que puede ser un polvo y puede ser un polvo de ORC, de manera que la ORC está en forma de microfibras; un tercer componente, que puede ser un material acuoso como agua o una solución salina. El material compuesto puede incluir una sal adicional, como CaCl_2 . El gel de CMC contiene CMC en una cantidad de

alrededor de un 1-10% en peso del gel (preferiblemente, alrededor de un 3-6% en peso del gel), de manera que el CMC puede tener un peso molecular promedio mediano (entre alrededor de 90 y alrededor de 300 kDa) o un peso molecular promedio bajo (alrededor de 90 kDa o menos). Si la ORC está en forma de microfibras, preferiblemente tiene una ratio o relación de aspecto de la longitud respecto al diámetro de alrededor de 4-5.

[0039] Se proporciona un método, de manera que el segundo componente se prepara en una suspensión mezclándolo con el material acuoso y, después, la suspensión se mezcla con el primer componente para obtener un material compuesto prácticamente uniforme. Si se utiliza la sal adicional, esta puede mezclarse con el primer componente antes de añadir la suspensión, o puede añadirse junto con la suspensión o después de añadir la suspensión. El gel de CMC puede prepararse mezclando las partículas de CMC con agua u otro material acuoso y permitiendo que las partículas de CMC se hinchen o aumenten de tamaño y formen un gel antes de su uso. Una vez esterilizado, el gel de CMC puede prepararse y guardarse a temperatura ambiente al menos un día antes de la formación del material compuesto, o al menos una semana o al menos dos semanas antes de la formación del material compuesto.

[0040] El material compuesto resultante puede usarse en aplicaciones corporales, por ejemplo para evitar, prevenir o reducir las adherencias quirúrgicas. Un usuario puede aplicar el material compuesto resultante en el punto o lugar deseado mediante una jeringa o cualquier otro dispositivo de aplicación deseado. El material compuesto puede diluirse o reducirse mediante cizallamiento antes de su aplicación en el punto deseado. El material compuesto resultante puede reabsorberse al menos parcialmente en el cuerpo en el que se aplica, o el cuerpo puede ser capaz de descomponerlo y excretarlo. El material compuesto puede permanecer en el lugar del cuerpo en el que se aplica durante alrededor de 7-14 días, o alrededor de 10 días, o alrededor de 30 días y, preferiblemente, 60 días, cuando se aplica internamente. No obstante, si la composición se usa en las vías aéreas de los pulmones, por ejemplo en un tratamiento para reducir el volumen pulmonar, o si la composición se usa para la administración de fármacos o medicamentos, el material compuesto puede tener un tiempo de permanencia mayor que 10 días, o mayor que 30 días, o hasta de 60 días.

[0041] También puede proporcionarse un kit para preparar una composición biomédica, de manera que el kit incluye un primer recipiente que contiene un gel de CMC y un material acuoso, y un segundo recipiente que contiene microfibras o partículas de ORC. El kit puede incluir un tercer recipiente que contiene un material acuoso, como agua o una solución salina. El kit puede incluir un cuarto recipiente que contiene un dispositivo en el que puede mezclarse el material compuesto, como una jeringa, y/o del cual puede extraerse el material compuesto. Los componentes pueden esterilizarse mediante los mismos métodos o mediante métodos diferentes antes de proporcionarse en el kit. Por ejemplo, el gel de CMC puede esterilizarse mediante esterilización térmica o esterilización por vapor, mientras que el polvo de ORC puede esterilizarse mediante un tratamiento de radiación.

Uso de una mezcla compuesta

[0042] El material compuesto resultante es similar al gel y tiene una viscosidad adecuada. Se mezcla concienzudamente, de manera que los componentes sólidos se dispersen de un modo bastante uniforme en el material compuesto final. Debe entenderse que no es necesaria una uniformidad absoluta, sino una uniformidad considerable. El material compuesto puede aplicarse mediante una jeringa, la cual puede tener un émbolo que se empuja o se dobla o con el que se hace palanca para hacer avanzar el pistón. El material compuesto puede liberarse o administrarse en cualquier punto o lugar deseado utilizando la punta de un dispensador, o también puede usarse una cánula o un tubo alargado para administrar el material compuesto. Si se desea, el material compuesto puede administrarse utilizando medios con la asistencia de gas, o puede rociarse o aplicarse con un espray en el punto o lugar deseado.

[0043] Por ejemplo, el gel puede administrarse a través de tubos con una longitud de entre 0,5 cm y 200 cm, pero la longitud puede ser de entre 25 cm y 150 cm, o de entre 50 cm y 100 cm, dependiendo de las necesidades quirúrgicas. Asimismo, el material compuesto puede administrarse a través de tubos cortos o largos que tienen un diámetro interior mínimo de entre 0,1 mm y 10 mm, o de entre 0,5 mm y 5 mm, o de entre 1 mm y 3 mm, de manera que el grosor de la pared del tubo de administración puede ser de entre 0,025 mm y 1 mm, dependiendo de las necesidades quirúrgicas. La administración también puede realizarse utilizando un catéter de balón.

[0044] El punto o lugar de administración puede ser cualquier punto o lugar deseado, y el material es útil para procedimientos biomédicos, por ejemplo para actuar como un obstáculo o barrera a fin de reducir la presencia de adherencias en un sitio quirúrgico. El material compuesto puede fluir inmediatamente después de su administración, pero después permanece en su estado durante un período de tiempo prolongado tras la administración, por ejemplo durante 7 días, alrededor de 10 días, o alrededor de 14 días, o alrededor de 30 días, pero, preferiblemente, el cuerpo lo absorbe en 60 días o menos de 60 días.

[0045] El material compuesto de la presente invención puede usarse con diversos propósitos, por ejemplo como vehículo o portador para propósitos de cirugía general. Dados los niveles de viscosidad del gel resultante y la capacidad de la composición de la invención para adherirse convenientemente a una zona o región corporal durante un período de tiempo determinado antes de que el cuerpo la descomponga y la excrete, los usos de la composición

de la invención son numerosos. Además, el material de gel compuesto del presente documento presenta unas excelentes propiedades de adherencia tisular, particularmente la capacidad de adherirse a superficies o tejidos húmedos. La combinación de la viscosidad y las propiedades de adherencia tisular hace que este material compuesto sea muy adecuado para permanecer donde se coloca tras una intervención quirúrgica.

[0046] Además de su uso como portador o vehículo para propósitos quirúrgicos generales, tal y como se ha mencionado anteriormente, puede usarse en procedimientos quirúrgicos abiertos o mínimamente invasivos para limitar o eliminar la formación de adherencias (es decir, se evita que dos zonas o paredes tisulares se acoplen o queden unidas). En el material compuesto de la invención puede portarse cualquier material que se desee -incluidos los medicamentos u otros materiales biológicos- y después administrarse en el punto o lugar deseado. El material compuesto puede usarse para administrar un medicamento o aplicar radiación en una matriz compuesta en un entorno quirúrgico. De manera similar, el material de gel compuesto puede ser útil para mantener en el lugar las sustancias administradas -mediante fármacos o radiación- después de su administración, ya que actúa como un tapón absorbible en los pulmones o en cualquier sitio quirúrgico. La capacidad para permanecer en el punto de administración durante un período de tiempo prolongado (por ejemplo, al menos 7 días, al menos 14 días, o menos de 30 días) permite que el material compuesto sea un vehículo de administración adecuado para medicamentos o radiación.

[0047] El material de gel compuesto puede ser útil con diversas viscosidades para limitar o eliminar un neumotórax mediante una cirugía abierta o una cirugía de intervención. De manera adicional, el gel puede usarse para sellar, taponar o minimizar la fuga de fluidos tras una intervención quirúrgica; esta función puede combinarse con sus funciones como sellador y como barrera para evitar las adherencias.

[0048] En un aspecto adicional, el material compuesto puede usarse para atajar infecciones pulmonares, mientras que una versión del gel (que incluye gel de ORC y polvo de CMC) con diversas viscosidades y/o niveles de acidez puede usarse para controlar el crecimiento bacteriano y/o contener un fármaco o medicamento a fin de limitar, controlar o curar las infecciones pulmonares. El gel compuesto puede ser útil como relleno temporal o para administrar un material de relleno permanente a fin de reducir el riesgo de hematomas, o para separar superficies adyacentes con un material lubricante.

[0049] El material compuesto también puede incluir un material antibacteriano o, simplemente, el material puede tener un pH para poder actuar como un material antibacteriano (por ejemplo, un pH bajo, de 3 o menos). Por consiguiente, en este caso el material compuesto puede usarse para controlar o limitar el crecimiento bacteriano en un sitio quirúrgico. Puede ser conveniente que el material compuesto que se utilice para cualquiera de los usos mencionados incluya un agente antibacteriano para proporcionar así la función extra de limitar el crecimiento bacteriano. Asimismo, independientemente de su uso, el material compuesto puede incluir uno o más agentes de imagen en su formulación. Por ejemplo, el material puede incluir agentes radioopacos como bario u otros materiales. El material compuesto puede incluir otros agentes que aumenten o mejoren las imágenes por resonancia magnética (IRM) o las imágenes de ultrasonidos. Estos agentes de imagen ayudan al médico a administrar el material compuesto en la ubicación correcta, especialmente cuando la ubicación es interna y está oculta a la vista.

[0050] Puede resultar conveniente mezclar los componentes de tal modo que el material resultante tenga un toque espumoso, o de manera que el resultado final sea un material de espuma. El proceso de formación de espuma puede permitir que se utilice menos material (en cuanto a su masa). Además, utilizar un material espumado también puede ayudar con las imágenes de ultrasonidos y la IRM.

[0051] El material compuesto que se ha descrito previamente puede usarse en cualquiera de los procedimientos descritos y para cualquiera de los objetivos mencionados, y puede incluir diversas combinaciones de los elementos que se han descrito. Por ejemplo, el material compuesto puede estar destinado a usarse como barrera para prevenir o evitar adherencias, y puede incluir agentes antibacterianos y/o agentes de imagen. En otros aspectos, el material compuesto puede usarse en los pulmones y administrarse en el pulmón mediante un tubo alargado, y puede incluir un agente de imagen para ayudar a visualizar la liberación o administración. De manera adicional, el material compuesto puede usarse en combinación con otros dispositivos mecánicos implantables, como, por ejemplo, una válvula, un tapón o un filtro.

Ejemplos

[0052] La presente invención podrá comprenderse mejor mediante la explicación de diversos ejemplos y de las pruebas realizadas. No se pretende que los siguientes ejemplos sean limitativos; al contrario, su función es ayudar a explicar y entender la invención.

EJEMPLO 1. Composición de gel de CMC

[0053] Se desarrolló una formulación de gel hidrocoloide para obtener unos resultados de reducción de adherencia suficientes usando CMC con un porcentaje de peso y un peso molecular más bajos. El propósito de esta composición es proporcionar un perfil de seguridad adecuado en relación con la biocompatibilidad. En la Tabla 1 se

muestra una formulación de gel de CMC con un peso molecular mediano adecuado:

Tabla 1: gel de CMC

Componente	Porcentaje (%) en peso
H ₂ O	95,15
CMC (peso molecular medio = 250 kDa; sustitución de 0,81 – grupo carboximetilo sustituido por hidrógeno)	4,28
CaCl ₂	0,57

[0054] El gel de la Tabla 1 se usó en un modelo de pared lateral de conejo, y se descubrió que la eficacia del gel no estaba relacionada con la concentración de CMC. Debe entenderse que las pruebas tenían entre un 3 y un 6% en peso de CMC, pero que la eficacia era sensible al peso molecular. Se descubrió que los geles de CMC con un peso molecular mayor mostraban menos adherencia. La sal de CaCl₂ se añadió para aumentar la viscosidad del gel y equilibrar la osmolalidad del gel compuesto final hasta aproximadamente 300 mOsm. El gel de CMC puede esterilizarse mediante calor de vapor.

EJEMPLO 2. Gel sólo de CMC

[0055] Se examinaron tres composiciones de gel de CMC, de manera que la CMC utilizada tenía un peso molecular promedio de alrededor de 250 kDa, con una sustitución de 0,7. La concentración de CMC en la solución influye considerablemente en la viscosidad del gel, tal y como puede verse en la Figura 1 (FIG. 1), que muestra la viscosidad medida del gel de CMC como una función de la concentración de CMC y la velocidad de rotación del viscosímetro. Para el peso molecular elegido (250kDa), se observa un gran aumento de la viscosidad en una concentración de CMC de entre un 3% y un 6%.

[0056] Para ilustrar con más detalle el efecto de la concentración de CMC sobre el gel, se preparó el mismo gel con una concentración de un 3%, un 4,5% y un 6% de CMC (ver Figura 2). En este ejemplo, la muestra #25 era un gel que incluía aproximadamente un 3% de CMC. La muestra #26 era un gel que incluía aproximadamente un 4,5% de CMC y la muestra #27 era un gel que incluía aproximadamente un 6% de CMC. Concentración de detección post-autoclave; 1 semana de reposo.

[0057] En un papel se depositaron grumos o gotitas de las tres muestras de CMC y se invirtieron 90 grados (en vertical). Se midieron después de tres períodos de tiempo: cero segundos, treinta segundos y sesenta segundos. Se tomaron imágenes del gel y se muestran en las Figuras 2A, 2B y 2C.

[0058] La Figura 2A muestra los tres geles tras la aplicación inicial (T=0). La Figura 2B muestra los tres geles después de treinta segundos y la Figura 2C muestra los tres geles después de sesenta segundos. Como puede observarse, la concentración más alta de CMC en el gel (muestra #27) presentó la viscosidad más alta y el menor nivel de derrame o corrimiento después de un período de tiempo prolongado. El gel de CMC con la concentración más baja (muestra #25) era el menos viscoso y se corrió o derramó en mayor cantidad y más pronto.

EJEMPLO 3. Preparación de una composición de gel compuesta

a) Microfibras de ORC

[0059] Se obtuvieron microfibras de ORC (celulosa regenerada oxidada) mediante un proceso de molienda de bolas ('ball milling', en inglés) de tejido Interceed™ (Ethicon), de manera que la relación de aspecto del tamaño de las fibras era de entre 4 y 5, y la relación de aspecto promedio del tamaño de las fibras era de aproximadamente 4,75 (S.D. De 3,35). Las fibras medidas tenían un diámetro promedio de 20,99 μm (S.D. 7,84 μm) y una longitud promedio de 95,34 μm (S.D. 63,84 μm). Esta medida se obtuvo sacando el promedio de 100 fibras al azar de la muestra. En otro método para medir la ratio o relación de aspecto, se cogieron tres grupos de diez muestras, y se midieron las longitudes de las fibras pequeñas/medias/grandes, lo cual dio como resultado una longitud mediana de 118,9 μm. Por lo tanto, la longitud promedio de las fibras de este estudio fue de entre 95,34 μm y 118,9 μm, dependiendo de la selección aleatoria de las fibras. Esta relación de aspecto proporcionó el mezclado más fácil del gel compuesto, a la vez que permitía la extracción y administración de geles compuestos a través de tubos y agujas con un tamaño micro. Las microfibras de ORC se esterilizaron mediante radiación gamma.

[0060] En una relación de aspecto más grande, la formación de ORC fue inestable o inconsistente, mientras que una relación de aspecto inferior no resultaba conveniente porque son necesarios unos períodos de tiempo más largos

para la molienda de bolas, lo cual puede provocar daños térmicos u otro tipo de daños en las fibras, incluyendo una posible contaminación por parte del material de bolas. También se contempla que haya otros métodos de medición de fibras que sean útiles en la preparación. En estudios animales posteriores en los que se usaron microfibras de ORC que tenían un diámetro promedio de 20 μm y una longitud promedio de 30-40 μm (preparadas gracias a Surgicel™), se descubrió que, debido a los mayores niveles de oxidación usados en el procesamiento de este material de ORC, y/o a la menor relación de aspecto de las fibras resultantes, la absorción o la degradación se producían más rápido que con las fibras de ORC (formadas a partir de tejido de Interceed™) con una relación de aspecto de entre 4 y 5. Asimismo, en algunos estudios animales se hallaron evidencias de neumonía animal y una reacción tisular elevada cuando se usaban las fibras de ORC con un diámetro promedio de 20 μm y una longitud promedio de 30-40 μm . Por lo tanto, la relación de aspecto de las fibras, los materiales utilizados o los materiales que se oxidan durante el proceso pueden desempeñar un papel en la eficacia de la composición mezclada, especialmente en una aplicación pulmonar. Esto puede deberse a la rápida liberación de ácidos a medida que se absorbe el material o al corto período de tiempo en el que el material sigue estando presente.

b) Mezclado del gel compuesto y composición final

[0061] La composición deseada del producto final se obtiene mezclando un gel de CMC, una solución salina y microfibras de ORC. La composición incluía aproximadamente 8 ml de gel de CMC de la composición presentada en la Tabla 1 (peso molecular=250 kDa, sustitución de 0,81, 4,28% de CMC), aproximadamente 2 ml de solución salina y aproximadamente 1 gramo de fibras de ORC. Las fibras de ORC se prepararon mediante un proceso de molienda de bolas de tejido Interceed™ (Ethicon), de manera que la relación de aspecto promedio fue de aproximadamente 5 para una fibra con un diámetro de 20 micras. El gel compuesto se obtuvo creando primero una suspensión de fibras de ORC con una solución salina y mezclándola después con el gel de CMC. En la Tabla 2 se ofrece la composición final del gel compuesto mezclado:

Tabla 2: composición final del gel compuesto

	H ₂ O	CMC	CaCl ₂	NaCl	Polvo de ORC
Porcentaje (%) en peso de la composición	87,24%	3,11%	0,41%	0,16%	9,08%

[0062] Se descubrió que el CaCl₂ mejoraba la gelificación de la composición y, por lo tanto, era útil pero no era esencial. En la Figura 3A se ve una imagen de los componentes antes del mezclado (de jeringa a jeringa), tal y como se haría con un kit que incluye los componentes, y en la Figura 3B se ve una imagen de los mismos después del mezclado. El kit puede incluir un primer recipiente que contiene un gel de CMC y un material acuoso 30, y un segundo recipiente que contiene microfibras o partículas de ORC 10. El kit puede incluir un tercer recipiente que contiene un material acuoso, como agua o una solución salina 20. El kit también puede incluir un cuarto recipiente que contiene un dispositivo en el que puede mezclarse el material compuesto, como una jeringa, y/o del cual puede extraerse el material compuesto. Los componentes pueden esterilizarse antes de proporcionarse con el kit.

[0063] Tal y como puede observarse en la Figura 3B, puede usarse una jeringa para que contenga el producto compuesto mezclado resultante 40, independientemente del método de mezclado utilizado.

EJEMPLO 4. Análisis del gel compuesto

[0064] El gel compuesto del Ejemplo 3 se preparó tal y como se ha descrito, se analizó en un laboratorio de cadáveres y fue evaluado por cirujanos. Los cirujanos afirmaron que el gel compuesto del Ejemplo 3 tenía unas prestaciones muy buenas en cuanto a sus propiedades de mezclado y manejo, especialmente en lo que se refiere a la capacidad de extracción y administración del gel y a la permanencia del gel en el tejido. En la prueba, 0,5 ml de gel compuesto y las muestras comparativas, incluyendo la CMC sola y el 'Intercoat' solo ('Intercoat' es un gel de CMC con un peso molecular alto mezclado con PEO y sal para obtener un equilibrio osmótico) se aplicaron sobre 'corium' (o 'corion', un sustrato de colágeno bovino) y se sumergieron durante 3 min en una solución salina a 37° C.

[0065] Los resultados indican que sólo el gel de la invención permaneció sobre el tejido. La Figura 4 muestra las tres muestras tal y como se depositaron primero sobre el sustrato bovino 50, de manera que la CMC sola se encuentra en el extremo izquierdo (60), la composición de la invención está en el medio (70) y el Intercoat está en la derecha (80). La Figura 5 muestra las tres muestras después de sumergirse durante tres minutos en la solución salina a 37° C. En las Figuras 6 y 7 se pueden ver los resultados de la misma prueba realizada con un pigmento añadido (por razones de visibilidad). La Figura 6 muestra las tres muestras tal y como se depositaron primero sobre el sustrato bovino 50, de manera que la CMC sola se encuentra en el extremo izquierdo (90), la composición de la invención está en el medio (100) y el Intercoat está en la derecha (110). La Figura 7 muestra las tres muestras después de sumergirse durante tres minutos en la solución salina a 37° C.

[0066] Como puede observarse, el pigmento mostró un derrame o corrimiento en el caso de los dos ejemplos comparativos. Los datos indican que el gel de la invención (70) (Figuras 4-5) o 100 (Figuras 6-7) presenta unas propiedades sorprendentemente buenas en lo referente a que el gel permanezca en su lugar sobre el tejido húmedo.

5 **EJEMPLO 5. Análisis del gel compuesto**

[0067] El gel compuesto del Ejemplo 3 muestra los efectos de prevención de la adherencia en un modelo de paredes laterales de conejo para evitar o prevenir la adherencia (adherencia calificada tras 2 semanas de implantación). No hubo ninguna incidencia de adherencia(s) en los 8 puntos o lugares tratados con el gel compuesto del Ejemplo 3, tal y como se explica en la Tabla 2 y se muestra en la Figura 11 mediante la etiqueta '7MF45+ORC', frente al 75% de incidencia de adherencia(s) en los 8 puntos controlados (los puntos controlados no recibieron ningún tratamiento; en la Figura 11 se marcan como 'Sham 2'). No hubo ningún indicio de problemas de biocompatibilidad en los órganos de filtrado.

[0068] En el gráfico de la Figura 8 se ilustran los efectos beneficiosos de la suspensión de microfibras de ORC sobre la formulación de gel de CMC. Como puede observarse, la composición que incluye microfibras de ORC en un gel de CMC reduce la incidencia de adherencia para los geles con un peso molecular bajo o medio. El gráfico muestra los resultados de la Incidencia de Adherencia, que muestran el efecto de añadir microfibras de ORC a las formulaciones de gel y el efecto del peso molecular de la CMC en lo que respecta a la reducción de la formación de adherencias.

EJEMPLO de referencia 6. Propiedades físicas del gel de CMC

[0069] Se prepararon varios geles de CMC. Las composiciones se muestran en la Tabla 3 de más abajo. Estos geles no incluían ORC. Tal y como se puede observar en la Figura 9, las viscosidades de estos geles se midieron mediante un reómetro.

Tabla 3: Geles de CMC

Muestra	Peso molecular (KDAa)	Sustitución	Peso molecular (KDAa) post esterilización	Peso molecular / M _n	Porcentaje (%) en peso de CMC	Porcentaje (%) en peso de CaCl ₂	Osmolalidad (mOsm)	Viscosidad 1 s ⁻¹ a 25° C (KCps)
7MF30	250	0,82	452	4,73	3	1	307	13
7MF45	250	0,82	438	4,27	4,5	0,9	317	81
7MF60	250	0,82	472	4,66	6	0,8	386	311
7HF30	700	0,84	1680	3,95	3	0,0388	391	228
7HF3SF30	700	0,92	1571	7,23	3	0,044	388	95
7HF50	700	0,84	1536	3,47	5	0,065	423	Superior
7HF3SF50	700	0,92	1407	5,68	5	0,0733	449	454
Intercoat			1038	7,68			300	65

EJEMPLO de referencia 7. Estudio animal – Sólo gel de CMC

[0070] Se llevó a cabo un estudio en varios geles que sólo contenían CMC y no ORC. Estos geles se aplicaron a un modelo de pared lateral de conejo. Se descubrió que los geles con un mayor peso molecular tenían mejores prestaciones en lo referente a la prevención de adherencias, pero las composiciones con un mayor peso molecular son más difíciles de eliminar del cuerpo y, por lo tanto, se prefieren las composiciones con un peso molecular bajo o medio. Los resultados pueden verse en la Figura 10 y en la siguiente Tabla.

Tabla 4: resultados del gel de CMC solamente

5	Grupo	Muestra	Porcentaje (%) de incidencia de adherencia
	Sham ('simulado')	No	87,5%
10	A	7MF30	12,5%
	B	7MF45	12,5%
15	C	7MF60	12,5%
	D	7HF30	0%
20	E	7HF3SF30	0%
	F	7HF50	0%
25	G	7HF3SF50	12,5%

EJEMPLO 8. Estudio animal – Gel compuesto

[0071] Se llevó a cabo un segundo estudio animal en el que se aplicaron geles a un modelo de pared lateral de conejo, como en el Ejemplo 7. Sin embargo, en este estudio los geles aplicados eran geles compuestos que incluían el polvo de ORC con un gel de CMC con un peso molecular bajo o medio. La tabla de más abajo muestra las composiciones. Se descubrió que la muestra 7LF90 (sólo gel) presentaba un 75% de adherencia(s), la muestra 7LF90 con polvo de ORC presentaba un 50% de adherencia(s) y la muestra 7MF45 (sólo gel) presentaba un 12,5% de adherencia(s), pero la muestra 7MF45 con ORC no presentaba ninguna adherencia. Un ejemplo de simulación mostró un 75% de adherencia(s). En las Figuras 8 y 11 puede verse una representación gráfica de los resultados (junto con los resultados del Ejemplo 7).

[0072] Como puede observarse, la combinación del gel de CMC con un peso molecular medio y el polvo de ORC proporcionó unos resultados sorprendentemente beneficiosos. Se halló un 0% de incidencia de adherencia(s) con este gel compuesto. Además, no se halló ninguna observación histológica de efectos adversos significativos en los órganos de filtrado.

Tabla 5: resultados del estudio animal 2

Muestra	Peso molecular (KDAa)	Sustitución	Peso molecular (KDAa) post esterilización	Porcentaje (%) en peso de CMC	Porcentaje (%) en peso de ORC	Porcentaje (%) en peso de CaCl ₂	Osmolalidad (mOsm) (sólo gel)	Viscosidad 1 s ⁻¹ a 25° C
7LF90	90 (L)	0,81	266	9	0	0,03	356	24
7LF90 + ORC	90 (L)	0,81	266	6,5	9,1	0,024	356	n/a
7MF45 + ORC	250 (M)	0,82	438	3,3	9,1	0,5	304	n/a

EJEMPLO 9. Estudio de viscoelasticidad – Gel compuesto

[0073] Las propiedades viscoelásticas del gel compuesto (7MF45+ORC de la Tabla 5 de más arriba) se compararon con el gel de CMC solo (7MF45 en la Tabla 3 del Ejemplo 6) midiendo las fuerzas para empujar una bola con un diámetro de 0,40 pulgadas (1,016 cm) hacia el material. Este test o prueba mide la cohesión del gel. El experimento se realizó justo después de administrar el material y, después, se repitió tras un período de tiempo para demostrar cómo el material se relaja y se 'endurece' con el tiempo. Los resultados se muestran en la Figura 12 (T indica el

lapso de tiempo tras la extracción de la jeringa en minutos). En comparación con soluciones con un porcentaje igual con el gel solamente, el gel compuesto opone menos resistencia a la deformación justo después de la extracción o aplicación. Esta propiedad permitiría extender o esparcir el material más fácilmente. Después de 10 minutos, el gel compuesto está más cohesionado y permanece mejor en su lugar que el gel solo.

5
10
15
[0074] De manera sorprendente, cuando el gel compuesto se volvió a mezclar, la fuerza para empujar o desplazar la bola a través del gel usando el mismo método retornó al tiempo inicial (ver Figura 13). Se hicieron mediciones justo después del mezclado y 10 minutos después. Después, se volvió a mezclar el mismo material para demostrar la reversibilidad de las propiedades de dilución o fluidificación mediante cizallamiento y la recuperación de una mayor cohesión tras la relajación o reposo. Diez minutos después del remezclado, el gel pareció recuperar su estado relajado con una mayor resistencia a la penetración de la bola. El mecanismo que puede explicar este comportamiento está relacionado con la interacción de largo alcance proporcionada por la fibra. Al parecer, la unión es lo suficientemente débil como para romperse por el cizallamiento del material durante el mezclado, pero se recupera tras la relajación.

20
[0075] Se descubrió que, tras 10 y 20 minutos, los geles compuestos que contenían CMC y ORC formaban unos materiales más cohesionados que podían permanecer en su lugar más adecuadamente. El producto compuesto resultante es fácil de extraer y/o aplicar tras el mezclado y después se gelifica de forma reversible. Esto resultó sorprendente, ya que la CMC por sí sola no presenta esta propiedad a semejante escala y la ORC sola no presenta esta propiedad.

EJEMPLO 10. Propiedades bactericidas del gel compuesto

25
[0076] El gel compuesto tiene propiedades bactericidas debido a la presencia de microfibras de ORC ácidas. Los resultados muestran un 99,9% de eficacia con un amplio espectro de bacterias responsables de infecciones hospitalarias, incluyendo MRSA 33592 (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina), VRE 700221, *P. aeruginosa* 9027, *S. aureus* 6538, *Acinetobacter baumannii* 15308, *Candida albicans* 10231, y *E. coli* 25922. El gel de CMC por sí solo no proporciona propiedades bactericidas adecuadas.

REIVINDICACIONES

1. Un material compuesto que comprende una mezcla de:
- 5 (i) un primer componente en gel, de manera que el primer componente en gel contiene carboximetilcelulosa (CMC) que tiene un peso molecular promedio de entre 100 y 300 kDa en una cantidad de entre un 3% y un 6% en peso del mencionado primer componente en gel;
- 10 (ii) un segundo componente en polvo, de manera que el segundo componente en polvo contiene un material de celulosa seco, y de manera que el material de celulosa incluye una celulosa regenerada oxidada; y
- (iii) un componente acuoso.
2. El material de la reivindicación 1, de manera que el mencionado segundo componente en polvo comprende un material de celulosa seco.
- 15 3. El material de la reivindicación 2, de manera que el mencionado segundo componente comprende celulosa regenerada oxidada en forma de microfibras.
4. Un método para formar u obtener un material compuesto, de manera que el método incluye los siguientes pasos:
- 20 (i) depositar un primer componente en gel en una cámara de mezclado, de manera que el primer componente en gel contiene carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio de entre 100 y 300 kDa en una cantidad de entre un 3% y un 6% en peso del mencionado primer componente en gel;
- 25 (ii) mezclar un segundo componente en polvo con un componente acuoso a fin de obtener un polvo humedecido antes de añadir dicho polvo humedecido a la mencionada cámara de mezclado, de manera que el segundo componente en polvo contiene un material de celulosa seco, y de manera que el material de celulosa incluye una celulosa regenerada oxidada;
- (iii) mezclar los mencionados materiales para obtener un material compuesto.
- 30 5. El material de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 4, de manera que el mencionado componente acuoso es agua o una solución salina.
6. El material de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 4, que además comprende una sal.
- 35 7. El material de la reivindicación 2 o el método de la reivindicación 4, de manera que el mencionado segundo componente comprende múltiples fibras de celulosa.
8. El material de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-7, de manera que se usa en un método para tratar el cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia o mediante un método de diagnóstico puesto en práctica en un cuerpo humano o animal.
- 40 9. El material de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-8, de manera que se usa para reducir la(s) adherencia(s) quirúrgica(s).
10. Un kit para preparar una composición biomédica, de manera que el kit comprende:
- 45 (i) un primer recipiente que contiene un gel de carboximetilcelulosa -que tiene un peso molecular promedio de entre 100 y 300 kDa- y un material acuoso; y
- (ii) un segundo recipiente que contiene celulosa regenerada oxidada en forma de partículas o microfibras.
- 50 11. El kit de la reivindicación 10, que además comprende un tercer recipiente que contiene un material acuoso, como agua o una solución salina.
12. El kit de la reivindicación 11, que además comprende un cuarto recipiente que contiene un dispositivo -como una jeringa- en el que puede mezclarse el material compuesto y/o del cual puede extraerse el material compuesto.
- 55

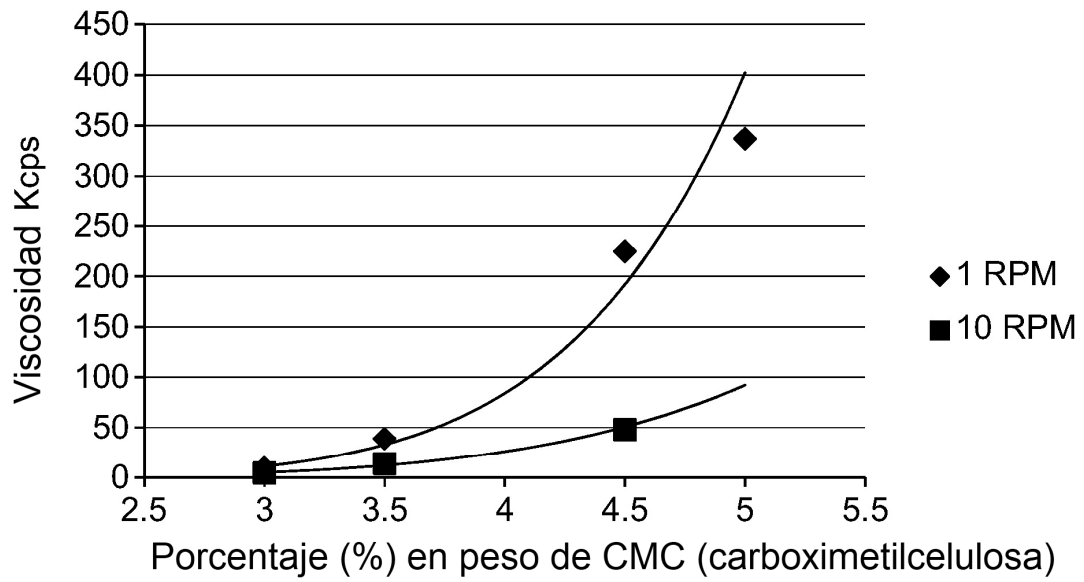


FIG. 1

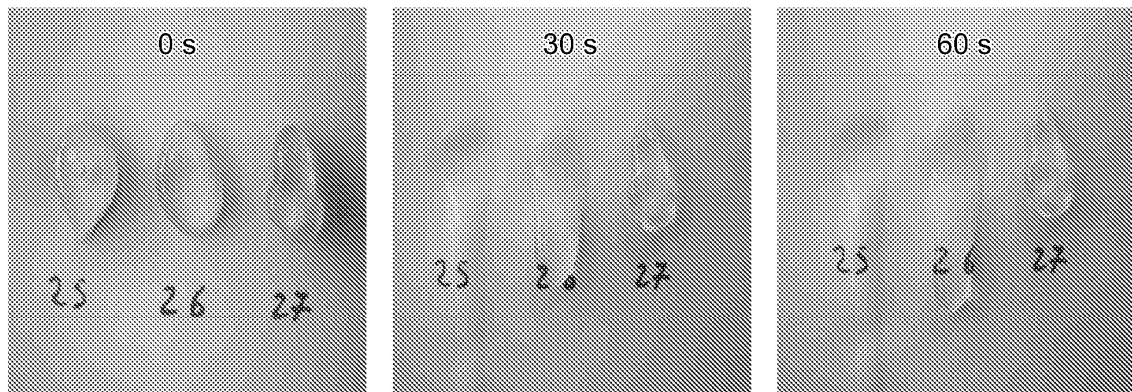


FIG. 2A

FIG. 2B

FIG. 2C

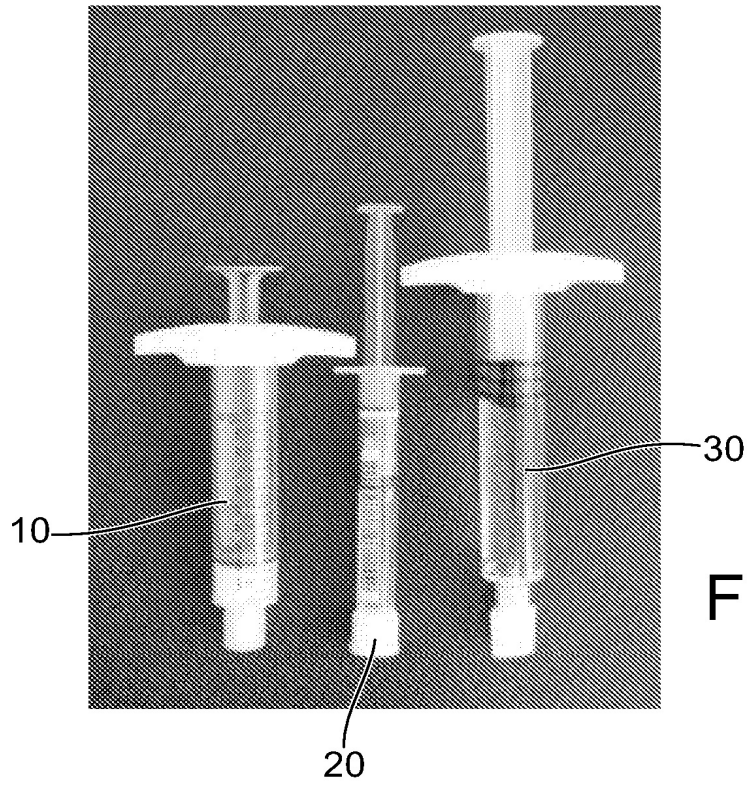


FIG. 3A

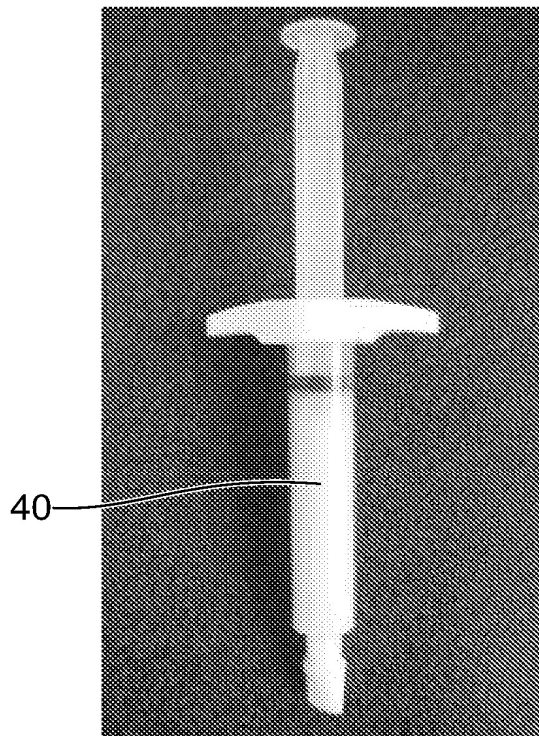


FIG. 3B

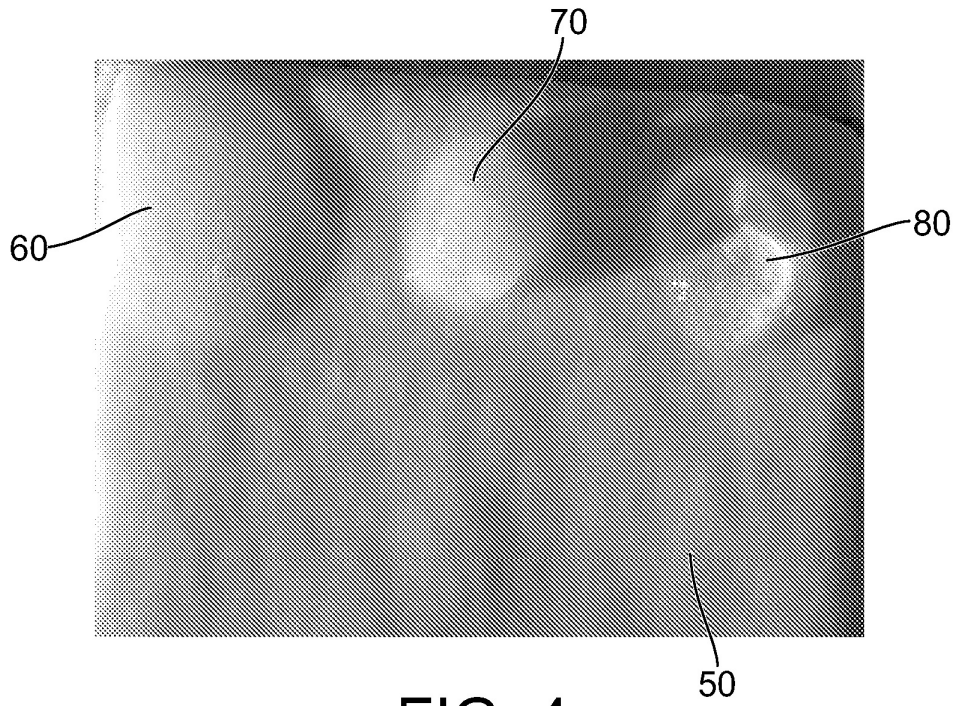


FIG. 4

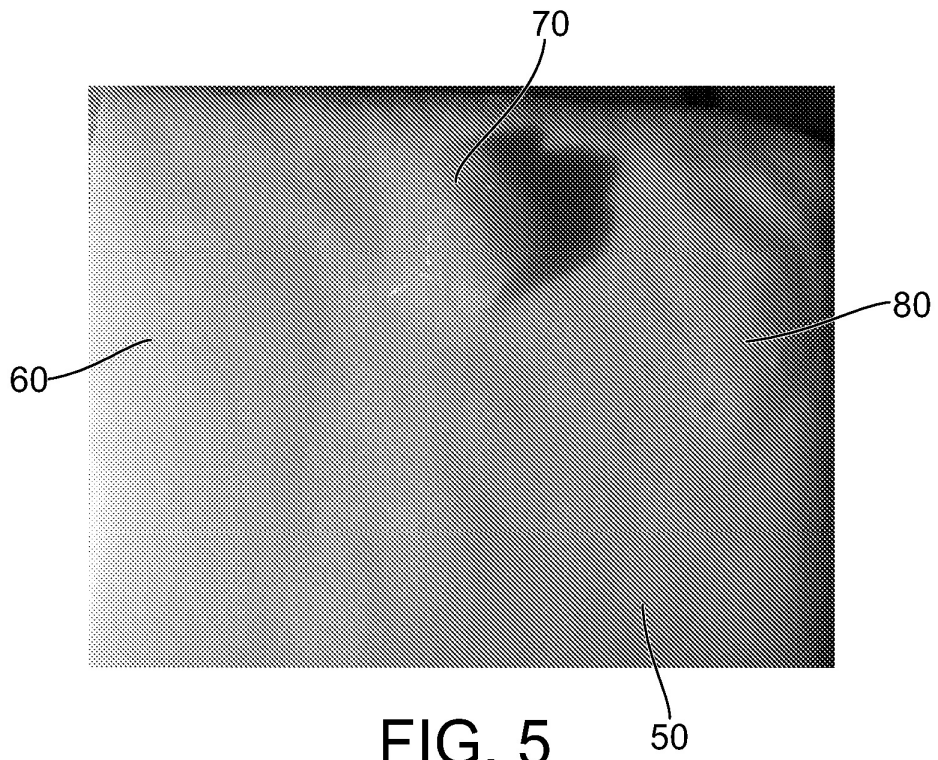


FIG. 5

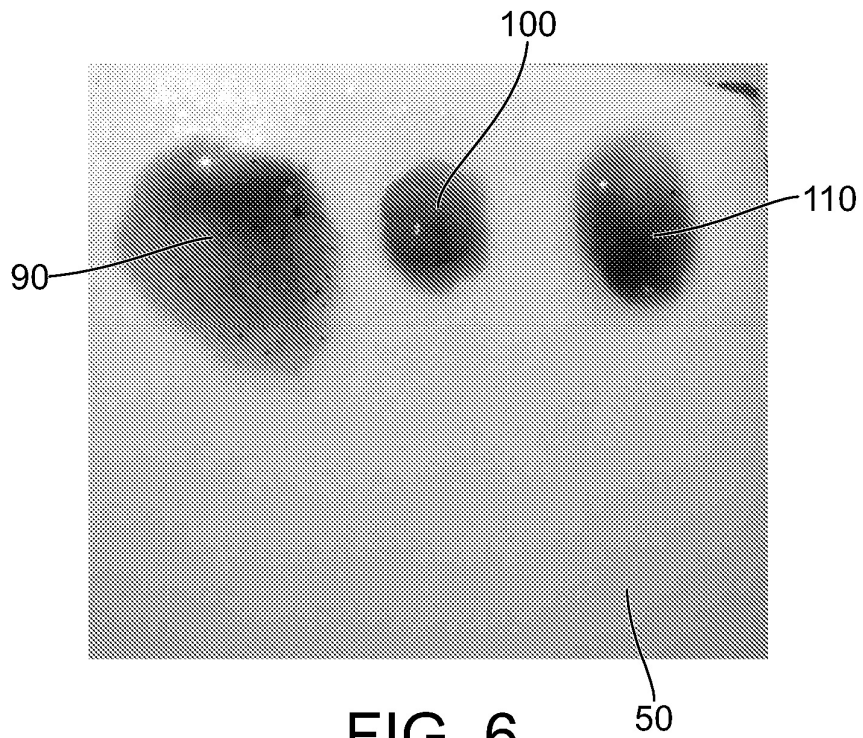


FIG. 6

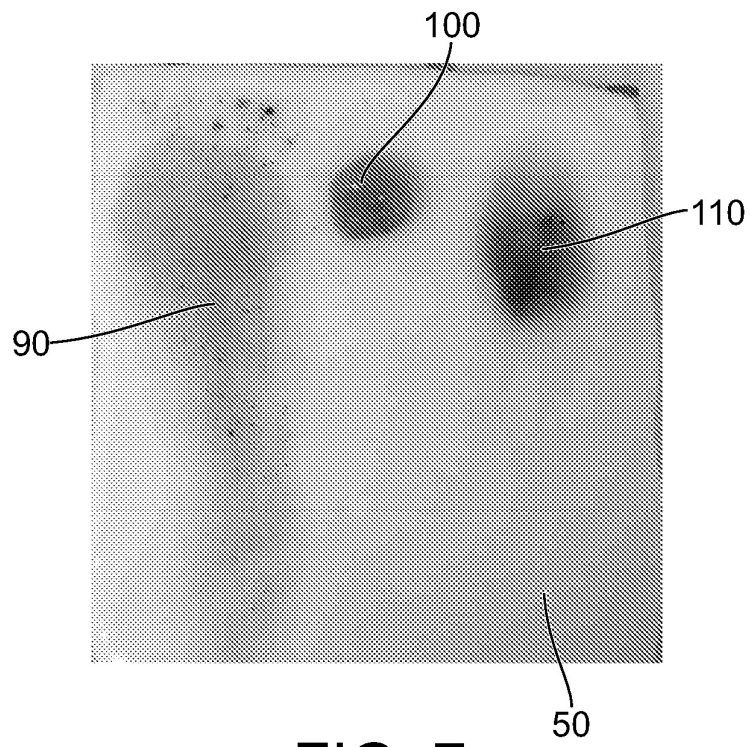


FIG. 7

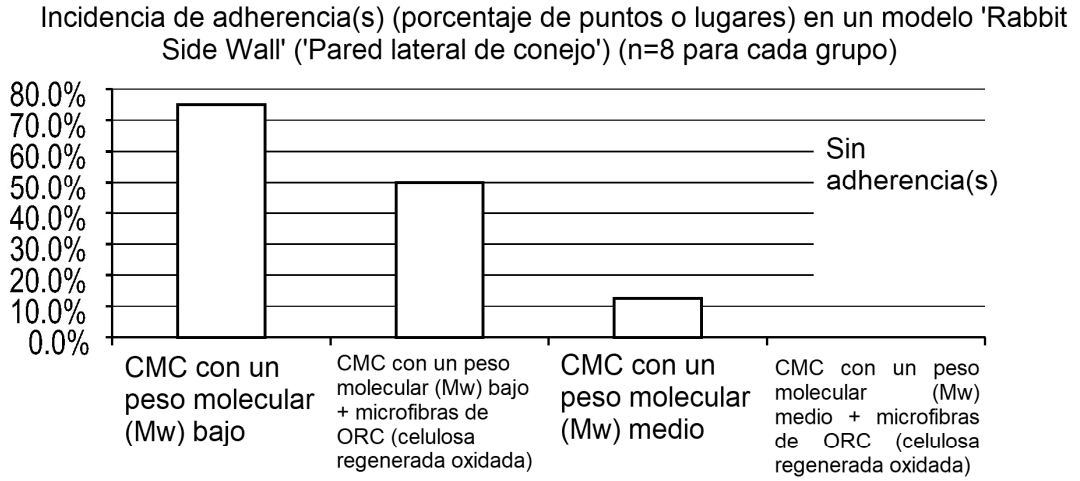


FIG. 8

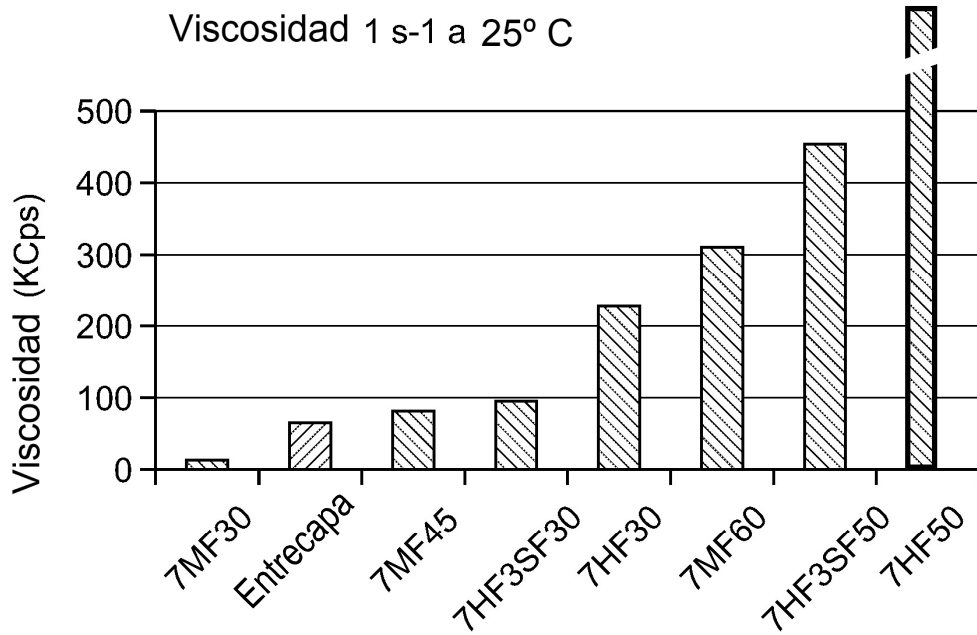


FIG. 9

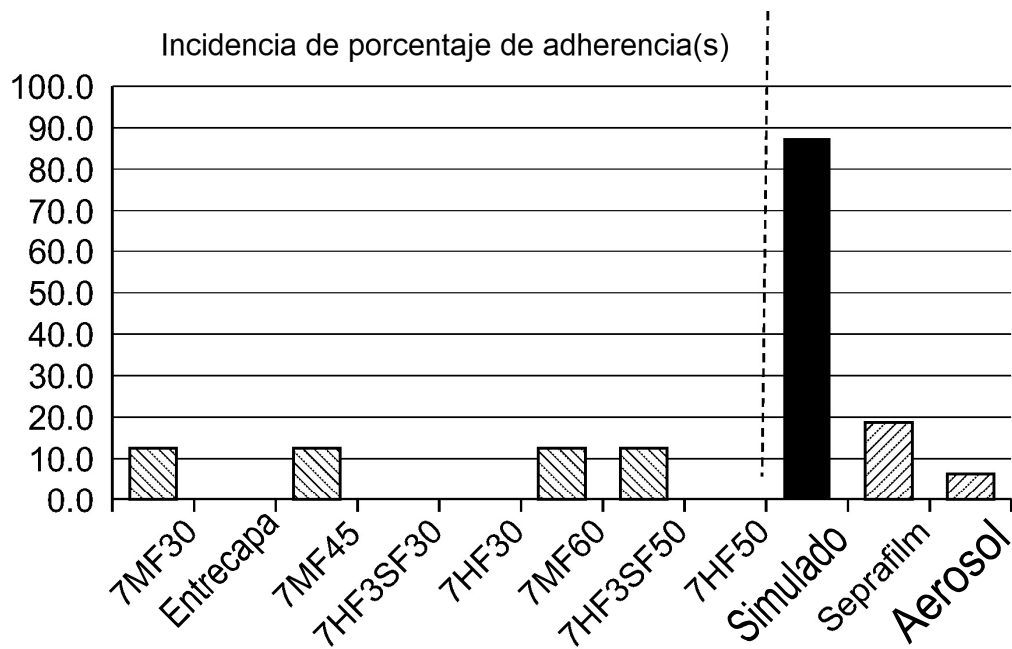


FIG. 10

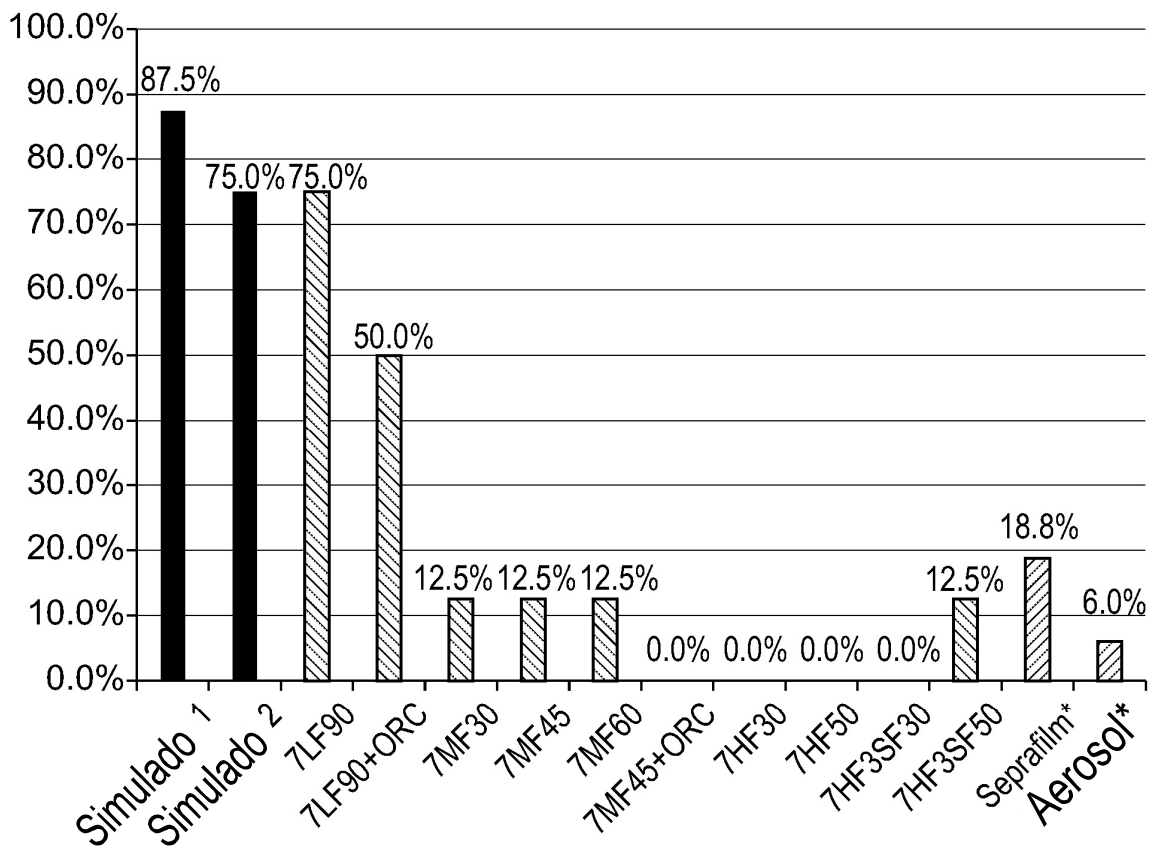


FIG. 11

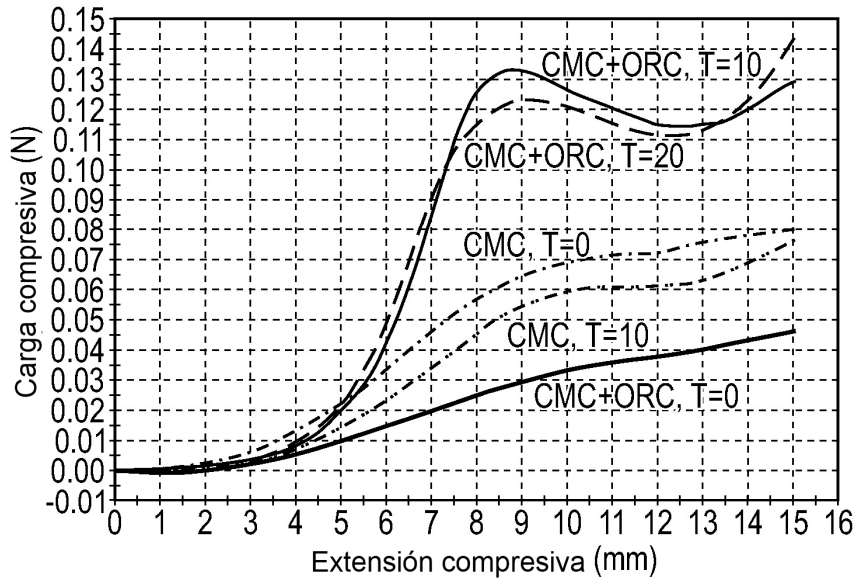


FIG. 12

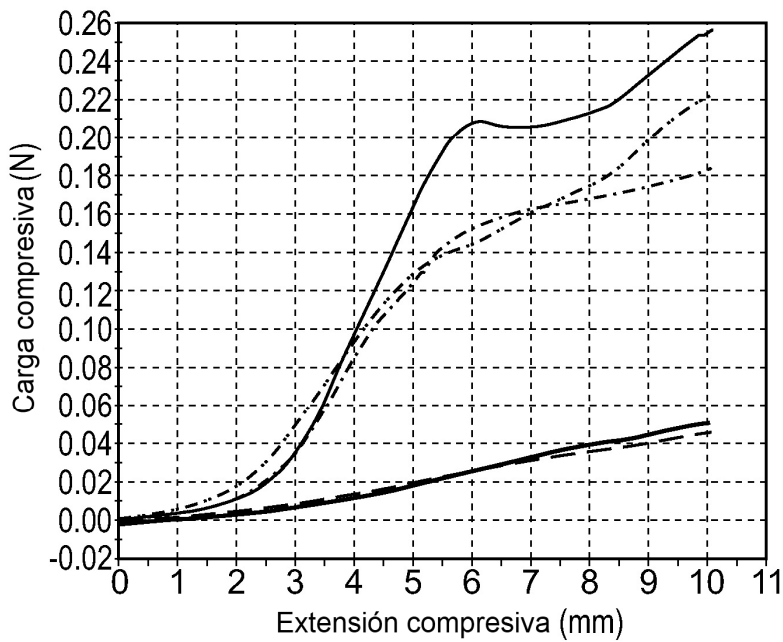


FIG. 13

- Nombre del Compuesto
- Gel compuesto de CMC/ORC sólo mezclado
 - 10 minutos relajado/en reposo
 - - - Remezclado
 - · - · - Remezclado 10 minutos relajado/en reposo
 - - - - Remezclado 20 minutos relajado / en reposo