



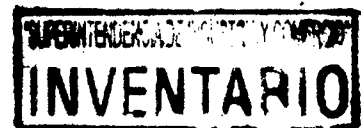
QF
C/K
C/K

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

09-120181

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

RELLENO INYECTABLE DE ESPACIOS VACIOS PARA AUMENTO DE
TEJIDOS BLANDOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAXTER INTERNATIONAL INC. Y BAXTER HEALTHCARE S.A.

DOMICILIO

DEEFIELD, ILLINOIS, U.S.A. Y WALLISELLEN, SUIZA, RESPECT.

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-120181- -00000-0000

Fecha: 2009-10-26 16:51:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.

☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAXTER INTERNATIONAL INC.
Y BAXTER HEALTHCARE S.A.
Sociedades constituidas y existentes bajo
las leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América y Suiza,
respectivamente.

Dirección: One Baxter Parkway,
Deerfield,
Illinois 60015,
Estados Unidos de América

y

Hertistrasse 2,
CH-8304 Wallisellen,
Suiza

Respectivamente

Domicilio: Deerfield,
Illinois,
Estados Unidos de América

Y

Wallisellen,
Suiza

Respectivamente

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

35.456.344

T.P

23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. John J. BARRY
Wagramer Strasee 190,
A-1180 Vienna
Austria

3. Heinz GULLE
Am Holzplatz 20,
A-2301 Gross Enzersdorf,
Austria

5. Melitta BILBAN
Hofzeile 3/27,
A-1190 Vienna,
Austria

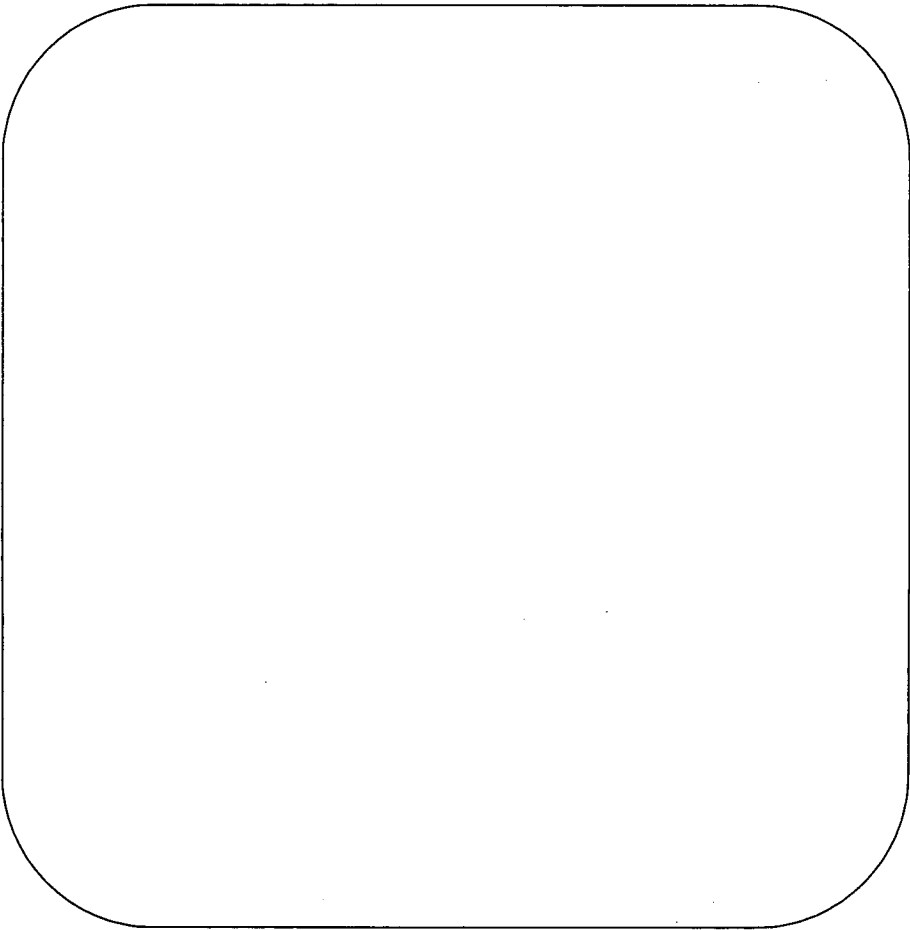
2. Andreas GOESSL
Peter-Jordan-Strasse 117-119/2/8,
A-1180 Vienna,
Austria

4. Monika MANGOLD
Kainzgasse 9/18,
A-1170 Vienna
Austria

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2008/058146</u> Fecha: <u>25 de marzo de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/118913 A2</u> Fecha: <u>02 de octubre de 2008</u>		
6	Título (54) <u>RELLENO INYECTABLE DE ESPACIOS VACÍOS PARA AUMENTO DE TEJIDOS BLANDOS</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61L 027/046</u> <u>A61L 27/58</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>26 de marzo de 2007</u>
			(31) Número de Solicitud <u>60/920,043</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>09-66,543</u> Fecha: <u>07 de septiembre de 2009</u> Comprobante de pago No.: <u>09-68,560</u> Fecha: <u>14 de septiembre de 2009</u>		
10	Anexos:		
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.		
☒	Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$325.000.oo.		
☐	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.		
☐	Poderes, si fuere el caso.		
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
☐	Declaraciones.		
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.		
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.		
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.		
☐	Arte final 12x12		
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.		
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : LuZ Clemencia De Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/118913 A2

Descripción:

Páginas 12 en el idioma original

Páginas 26 en español

Reivindicaciones: Número (s) 28

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 October 2008 (02.10.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/118913 A2

(51) International Patent Classification:
A61L 27/46 (2006.01) A61L 27/58 (2006.01)

(74) Agent: MCMILLIAN, Nabecela, R.; Howrey LLP, C/o
Docketing Department, 2941 Fairview Park Drive, Suite
200, Falls Church, VA 22042-9922 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/058146

(22) International Filing Date: 25 March 2008 (25.03.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/920,043 26 March 2007 (26.03.2007) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **BAX-
TER INTERNATIONAL INC.** [US/US]; One Baxter
Parkway, Deerfield, IL 60015 (US). **BAXTER HEALTH-
CARES.A.** [CH/CH]; Hertistrasse 2, CH-8304 Wallisellen
(CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BARRY, John,**
J. [IE/AT]; Wagramer Strasse 190, A-1180 Vienna
(AT). **GOESSL, Andreas** [AT/AT]; Peter-Jordan-Strasse
117-119/2/8, A-1180 Vienna (AT). **GULLE, Heinz**
[AT/AT]; Am Holzplatz 20, A-2301 Gross Enzersdorf
(AT). **MANGOLD, Monika** [AT/AT]; Kainzgasse 9/18,
A-1170 Vienna (AT). **BILBAN, Melitta** [AT/AT]; Hofzeile
3/27, A-1190 Vienna (AT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(54) Title: INJECTABLE VOID FILLER FOR SOFT TISSUE AUGMENTATION

(57) Abstract: The present invention teaches a micro-porous injectable, soft elastic, fully resorbable fibrin-based composition for use as a soft tissue lumen and void filler. The composition of the present application exhibits physical characteristics, such as mechanical properties, typically seen in elastomers and mechanical stability, which is superior to fibrin alone. A variety of properties of the composition of the present invention can be effectively fine-tuned and altered by adjusting type and content of the particles as well as of the plasticizer contained in the void filler composition.

WO 2008/118913 A2

INJECTABLE VOID FILLER FOR SOFT TISSUE AUGMENTATIONField of the Invention

The present invention relates generally to a micro-porous injectable, soft elastic, fully resorbable fibrin-based composition for use as a soft tissue lumen and void filler. The composition of the present application exhibits physical characteristics, such as mechanical properties, typically seen in elastomers and mechanical stability, superior to fibrin alone. According to the teachings of the present invention, a variety of properties of said void filler can be effectively fine-tuned and altered by adjusting type and content of the particles as well as of the plasticizer contained in said void filler composition.

Summary of the Invention

The fibrin composition of the present invention is a natural biomaterial. It is sterilizable and has low potential toxicity. It is easy to use and the rheology permit injection and where possible minimally invasive treatment. Alteration of the fibrin modifier (plasticizer) and or particulate component can allow for fine control of water uptake, swelling, degradation and release of bioactive molecules. Furthermore the invention is fully resorbable. It has negligible exotherm and exhibits elastomeric mechanical behavior making it mechanically superior to fibrin alone.

It was observed that that combining an iodinated contrast agent with calcium phosphate particles (up to 200 μm) in fibrinogen clots created a new very different material. Following this, a number of fibrin plasticizers and alternative particles were identified and the use of the composition was subsequently broadened to include other indications of hard tissue voids.

The current invention seeks to extend the possible indications for the modified fibrin composition to include soft tissue indications. These include, but are not limited to, partial or full occlusion, augmentation, or filling soft tissue lumens and voids. Lumens are taken to be the void space of tubular structures such as the vasculature, reproductive tract and gastro-intestinal tract. Voids are taken to include lesions, fissures, fistulae and diverticulae. These voids can be physiological or the result of infection, surgery, cyst, tumor removal, or traumatic injury or remodeling of the soft tissue.

Brief Description of the Drawings:

Fig. 1 shows the release of fluorescein from fibrin clots without plasticizer and with either iodixanol or glycerol;

Fig. 2 shows the elasticity of the material and the varying the viscosity of the clots with different concentrations of contrast agents; and,

Fig. 3 shows rheological data of compositions containing iodixanol as a plasticizer and increasing amounts of calcium salts.

Detailed Description of the Invention:

The present invention relates generally to a multi-component system for an injectable soft tissue void filler composition, comprising:

- component (a) comprising fibrinogen;
- component (b) comprising thrombin;
- component (c) comprising at least one plasticizer; and
- component (d) comprising particles having a diameter of about 200 μm or less.

The multi-component system for an injectable soft tissue void filler composition as defined above may further include any other component suitable for augmenting, strengthening, supporting, repairing, rebuilding, healing, occluding or filling a soft tissue, such as growth factors, chemotherapeutic or pharmacological agents, biologically active agents, hardening and/or adhesive compounds and mineral additives. These compounds may be contained in any of the components (a) to (d) of the multi-component system according to the present invention or may be comprised as extra components.

According to one example of the present invention, the fibrinogen component (a) of the multi-component system as defined above may further comprise one or more of extracellular matrix proteins, for example fibronectin, cellular associated proteins, other plasma derived proteins, for example blood clotting factor XIII (FXIII) and proteases, and protease inhibitors, and mixtures thereof. The fibrinogen solution according to the present invention may also include any additive which is comprised in the state of the art for scientific and/or commercially available fibrinogen compositions, for example commercially available fibrinogen solutions.

The term "fibrinogen" includes not only fibrinogen per se, but also any clot forming substance, such as clot-forming derivatives of fibrinogen, such as "fibrin1".

The amount of fibrinogen in component (a) of the multi-component system ranges for example from about 10 to about 200 mg/ml, such as from about 30 to about 150 mg/ml or from about 75 to about 115 mg/ml.

The thrombin component (b) of the multi-component system according to the present invention, may further comprise additional compounds known in the art as well as one or both of the components (c) and (d), particularly the plasticizer component (c). There is no specific limitation in respect to the used thrombin amount. In one example of the present invention, the amount of thrombin in said thrombin component (b) is such that it is at least about 1 IU/ml in the final clotted composition such as about 30 IU/ml.

The term "thrombin" includes not only thrombin per se, but also any gelation inducing or clotting inducing agent for component (a), for example a physiologically acceptable alkaline buffer system.

The term "plasticizer", as used herein, includes any suitable substance useful in modifying the properties of the final clotted composition, for example the viscosity, the elastomeric behaviour or the mechanical stability. In one embodiment of the present invention, the plasticizer of the multi-component system as defined above has a low osmolality and allows fibrin assembly to occur at an appropriate extent.

In one example of the present invention, the suitable plasticizer of the multicomponent system according to the present invention comprises at least one biodegradable, water soluble organic compound. As used herein, the expression "biodegradable, water soluble organic compound" further includes all compounds which can be degraded in a biological environment and are at least sufficiently soluble in water, for example at temperatures in the range from about 10 to about 40 °C. The term biodegradable is also taken to include plasticizers which are not degraded but are bioeliminated for example via excretory pathways.

Examples of the plasticizer of the multi-component system as defined above are selected from the group consisting of water-soluble contrast agents, polyethylene glycols, polyvalent alcohols such as glycerol (and derivatives of), mono-, di-, tri- and polysaccharides and any combination thereof.

In one example of the present invention, the suitable contrast agent of the multi-component system according to the present invention comprises at least one iodine containing organic compound. In a further example of the present invention, organic compounds containing rare earth elements such as gadolinium can be used.

As used herein, the term "iodine containing organic compound" includes all compounds which contain at least one iodine atom and/or iodine ion, bonded either physically or chemically, for example covalently or co-ordinatively. The same definition applies mutatis mutandis to the above-mentioned organic compound containing rare earth elements.

Examples of contrast agents, without being limited thereto, are diatrizoate (meglumine), iodecol, iodixanol, iofratol, iogulamide, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromide, iotrol, ioversol, ioxaglate and metrizamide and mixtures thereof.

According to one example of the present invention, the amount of plasticizer in component (C) is such that it ranges from about 10 to about 80% w/v, such as from about 15 to about 60% w/v or from about 20 to about 40% w/v, in the final clotted composition.

The term "particle" includes any type of particle shape or form known in the art, for example spherical, angular or hollow.

In one embodiment of the present invention, the particles of the multi component system according to the present invention are biodegradable and/or biocompatible, non-toxic, non-watersoluble, inorganic

and/or organic. The particles comprise, for example, substances selected from the group consisting of calcium salts such as tricalcium phosphate, alpha-tricalcium phosphate, beta-tricalcium phosphate, calcium phosphate, a polymorph of calcium phosphate, hydroxyapatite, calcium carbonate, calcium sulfate, polymeric compounds such as polyactide, polyglycolide, polycaprolactone, polytrimethylene carbonate, polyethylene glycol and random or ordered copolymers thereof, biodegradable or biocompatible glasses and ceramics and any combination thereof. In one example, the particles are selected from the group consisting of tricalcium phosphate, alpha-tricalcium phosphate, betatricalcium phosphate and calcium phosphate and mixtures thereof, having a Ca/P ratio in the range of about 1.5 to about 2. The particles of the present invention further include all commercially available compounds and/or mixtures known in the art to be used within the meaning of component (d). According to another example, said particles of the multi-component system of the present invention have a diameter of less than about 100 μm , for example less than about 50 μm . In one specific example of the present invention the amount of the particles in component (d) ranges from about 1 to about 50% w/w, such as from about 10 to about 45% w/w or from about 30 to about 40% w/w in respect to the final clotted composition.

According to one embodiment of the present invention, the amount of fibrinogen in component (a) of the multi-component system as defined above ranges from about 10 to about 200 mg/ml, the amount of thrombin in component (b) is such that it is at least about 1 IU/ml in the final clotted composition, the amount of plasticizer contained in component (c) is such that it ranges from about 10 to about 80% w/v in the final clotted composition, and the amount of the particles in component (d) ranges from about 1 to about 50% w/w in respect to the final clotted composition.

According to a specific example of the present invention, the amount of fibrinogen in component (a) of the multi-component system as defined above ranges from about 75 to about 115 mg/ml, the amount of thrombin in component (b) is such that it ranges from about 25 IU/ml to about 50 IU/ml in the final clotted composition, the amount of plasticizer contained in component (C) is such that it ranges from about 30 to about 50% w/v in the final clotted composition, and the amount of the particles in component (d) ranges from about 30 to about 40% w/w in respect to the final clotted composition.

In another embodiment of the present invention, the multi-component System for an injectable void filler composition, comprises:

- component (a) comprising fibrinogen;
- component (b) comprising thrombin;
- component (C) comprising at least one plasticizer; and
- component (d) comprising particles having a diameter of about 200 μm or less;

wherein one or more or all of the components (a) to (d) are present in a solid form.

The multi-component system according to the present invention may contain the components either in form of a solution or of a dispersion or of a solid, for example as a lyophilisate, or any combination

thereof. Further, the components in said multi-component system may be present in containers suitable for storage, transportation or use of said multi-component system. The containers usable in the multi-component system according to the present invention are not limited in any way but include containers of any size, material or shape, for example vials or syringes.

Moreover, the components of said multi-component system may for example be contained in different containers or may be present in the same container in any combination, for example as a combination of components (b) and (c) in one container and of components (a) and (d) each in different containers.

According to the present invention, the containers may for example contain one or more components as a solid, as well as a solvent separated from said components by a separation means in said container, wherein a solution of the respective one or more components can be prepared by breaking or removing said separation means. The components (a) to (d) of the multi-component system of the present invention may be also present as a ready-to-use mixture.

Moreover, said components (a) to (d) present in one or more containers may also be part of a kit, comprising the multi-component system as defined above. The kit may further comprise any additional compound usable in the multi-component system of the present invention, for example auxiliary agents, buffer salts or buffer solutions. The kit as defined above may also contain means for mixing the components, for example syringes, Luer adapters, tubes, extra containers, etc.

Another aspect of the present invention relates to an injectable void filler composition, comprising:

- component (a) comprising fibrin;
- component (b) comprising thrombin;
- component (c) comprising at least one plasticizer; and
- component (d) comprising particles having a diameter of about 200 μm or less.

According to one example of the present invention, the injectable soft tissue void filler composition is prepared from the multi-component system as defined above, for example by mixing the components of said multi-component system together and/or homogenizing said components. The preparation of the injectable soft tissue void filler composition can be carried out at any suitable temperature, such as in the range from about 18 to about 37 °C, for example at 25 °C.

Moreover, the injectable soft tissue void filler composition as defined above may further include any other component suitable for e.g. augmenting, strengthening, supporting, repairing, rebuilding, healing, occluding or filling a void, such as growth factors, chemotherapeutic or pharmacological agents, biologically active agents, hardening and/or adhesive compounds and mineral additives. These compounds and/or agents can be chemically attached to the matrix, adsorbed on the particulate component, for example on calcium salt containing particles, trapped in the fibrin matrix or contained as a free molecule/drug particle, for example a powder.

The components (b) to (d) of the injectable soft tissue void filler composition according to the present invention are the same as defined for the multi-component system characterized above.

The term "fibrin" does not only refer to fully coagulated fibrinogen but further includes any mixture of fibrin and fibrinogen which may occur during formation of fibrin from fibrinogen using thrombin and, thus, includes any ratio of fibrinogen/fibrin and any grade of gelation and/or clotting conceivable as long as it has no negative impact on the final composition injected into the void. The fibrin component (a) of the injectable void filler composition of the present invention further includes fibrin with only a small amount of fibrinogen or without any fibrinogen left in said fibrin. Moreover, the term "fibrin" further includes any partly or fully gelled or clotted form of component (a) as defined above.

According to one example of the present invention, the amount of fibrin in said fibrin component (a) of the injectable void filler composition as defined above ranges from about 5 to about 100 mg/ml, such as from about 15 to 65 mg/ml or from about 30 to 65 mg/ml in the final clotted composition.

According to another example, the amount of fibrin in said fibrin component (a) of the injectable void filler composition of the present invention ranges from about 5 to about 100 mg/ml in the final clotted composition, the amount of thrombin in component (b) is at least about 1 IU/ml in the final clotted composition, the amount of plasticizer contained in component (c) ranges from about 10 to about 80% w/v in the final clotted composition, and the amount of particles in component (d) ranges from about 1 to about 50% w/w in respect to the final clotted composition.

According to the present invention, the injectable void filler composition as defined above is in a gelled or clotted state and has a viscosity suitable for injecting into soft tissue void.

As used herein, the term "gelled" means any state of elevated viscosity when compared to the initial state. This can be observed for example in the formation of fibrin from fibrinogen or in a finely dispersed system of at least one solid phase and at least one liquid phase, such as a colloid. Further, the term "gelled" includes all states of gelation known in the art.

The term "clotted" means, for example, a gel comprising fibrin and includes any kind of coagulation state known in the art.

The examples presented below are provided as a guide to how the material could be utilized to occlude, augment or fill soft tissue lumen and voids and are not to be construed as limiting the invention in any way.

Materials:	
Fibrin sealant solution	Freeze dried fibrinogen powder reconstituted with, aprotinin solution to a total clottable protein concentration of 91 mg/ml.

Iodixanol	5-[acetyl-[3-[acetyl-[3,5-bis(2,3-dihydroxypropylcarbamoyl)-2,4,6-triiodo-phenyl]-amino]-2-hydroxy-propyl]-amino]-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-benzene-1,3-dicarboxamide
Iohexol	5-(acetyl-(2,3-dihydroxi-propyl)-amino)-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-benzene-1,3-dicarboxamide
Fluorescein	2-(6-hydroxy-3-oxo-xanthen-9-yl)benzoic acid
Particles	Tricalcium phosphate particles (TCP), 35 µm, spherical (Plasma Biotal, Derby UK) Hydroxyapatite (HA) particles derived from ground MBP 60% HA/ 40% TCP, Biomatlante, France.
Phosphate Buffer Solution	Phosphate Buffered NaCl (0.85% saline) buffered to pH 7.2
Thrombin	500 IU/ml Freeze dried thrombin powder reconstituted with 5 rnl of thrombin buffer, to a concentration of 500 IU/ml.
Thrombin Buffer	40 mM CaCl ₂ in H ₂ O

Example I: Preparation of void filler composition (containing fibrin, plasticizer and a candidate drug) for the treatment of Fistulae.

In this example the composition is intended for injection into soft tissue voids where filling and local drug delivery is a requirement. An example of such a requisite would be in the treatment of fistulae where the void could be filled with an antibiotic releasing material. The fibrin functions as a biological matrix allowing fibroblast attachment/ infiltration and natural healing to occur (Brown et al 1993). Furthermore the use of a contrast agent as the plasticizer allows visualization and control of the application.

In this example the term antibiotic is meant to describe any antimicrobial agent that can produce a desired therapeutic effect. It includes the "classical" antibiotics from the groups aminoglycosides/ carbacephems/ carbapenems/ cephalosporins/ glycopeptides/ marolidess/ monobactams/ penicillins/ polypeptides/ sulfonamides and tetracyclides (soluble in water or organic solvents) and newly identified antimicrobial agents such as particulate/colloidal silver or bismuth thiols.

The term fistulae in this context is taken to mean non-branched simple fistulae from the groups (but not limited to) anal fistulae, ano-rectal fistulae, arteriovenous fistulae, gastric fistulae, intestinal fistulae vaginal fistulae and broncho-oesophageal fistulae. The "liquidity" of the composition for a period of time post-mixing may allow for better filling of more complex fistulae and increased success rates when treating them (when compared to normal fibrin). However further investigation is required to demonstrate this.

Method:

The composition is injected as a liquid into a void (mould). After 1 hr the clotted compositions are transferred to a phosphate buffer saline solution and the fluorescein release measured.

Clots with glycerol: A 40% plasticizer (glycerol) and 10 IU/ml thrombin solution is prepared in a thrombin dilution buffer (40 mM CaCl₂ in double distilled water). The solution is then homogenized. The solution is centrifuged to remove bubbles and sterilized by filtering through a 0.22 µm filter. The fibrinogen is mixed with thrombin/plasticizer in a 1:1 ratio (therefore the plasticizer concentration in the gelled clot is halved).

For this 1 ml of the glycerol/thrombin solution is transferred to a 5 ml syringe. 1 ml of fibrinogen (91 mg/ml) is transferred to a separate 5 ml syringe. The particles (dry powdered fluorescein 0.05 g) are weighed and placed into another 5 ml syringe.

The syringes containing the particles and the thrombin are connected via a Luer adapter and the thrombin/glycerol and particles homogenized by transferring the contents from syringe to syringe thoroughly.

The syringes containing the thrombin/glycerol/particles and the fibrinogen are connected via a Luer adapter and the contents homogenized.

The material remains liquid for approximately 1-1.5 minutes. During this time it can be injected into the defect or alternatively after a few minutes it can be delivered as a pre-formed gel.

Clots with iodixanol: A 60% plasticizer (iodixanol) and 75 IU/ml thrombin solution is prepared in a thrombin dilution buffer (40 mM CaCl₂ in double distilled water). The solution is then homogenized. The solution is centrifuged to remove bubbles and sterilized by filtering through a 0.22 µm filter. The fibrinogen is mixed with thrombin/plasticizer in a 1:1 ratio (therefore the plasticizer concentration in the gelled clot is halved to 30 %).

For this 2 ml of the thrombin/contrast agent solution is transferred to a 5 ml syringe. 1 ml of fibrinogen (91 mg/ml) is transferred to a separate 5 ml syringe. The particles (dry powdered fluorescein 0.05 g) are weighed and placed into another 5 ml syringe.

The syringes containing the particles and the thrombin are connected via a Luer adapter and the thrombin/CA and particles homogenized by transferring the contents from syringe to syringe thoroughly.

The syringes containing the thrombin/CA/particles and the fibrinogen are connected via a Luer adapter and the contents homogenized. The material remains liquid for approximately 1 minute during this time it can be injected into the void or alternatively after a few minutes it can be delivered as a pre-formed gel.

The release of fluorescein from fibrin clots without plasticizer and with either iodixanol or glycerol can be taken from Figure 1. The presence of the plasticizer in addition to changing the material properties alters the release of the candidate drug allowing a faster or a more prolonged/sustained release thereby allowing tailoring of the antimicrobial activity.

Example II: Composition containing fibrin, a contrast agent and calcium phosphate for use as a bulking agent in the treatment of urinary stress incontinence

In 1994, collagen injection to augment the urethral sphincter received FDA approval for the treatment of stress incontinence associated with intrinsic sphincter deficiency (ISD) in women, and post-prostatectomy incontinence in men. Bovine collagen still remains the gold standard despite problems such as allergic reaction and failure due to biodegradation (Achtari et al, 2006). Although the literature does suggest that the failure of the collagen is linked more to a flattening of the collagen deposits rather than the resorption of the collagen (Barth et al, 2005). While many of the new bulking agents that are being investigated are seeking to use non-degradable materials they are also trying to use materials that have viscosities and elasticities closer to that of the natural tissue.

The fibrin/contrast agent/hydroxyapatite composition in this example can be used in place of collagen. The composition is a soft elastic material better suited to the application than fibrin alone which would collapse in a similar fashion to collagen.

The fibrin/contrast agent/hydroxyapatite composition as defined above may also include any other component suitable for promoting natural tissue repair. An example of such a molecule would be BMP-2. A more extensive list of preferred growth factors/bioactive agents is detailed in the assigned Patent US 5752974, which is hereby incorporated by reference. These compounds and/or agents can be chemically attached to the matrix, adsorbed on the particulate component, for example on calcium salt containing particles, trapped in the fibrin matrix or contained as a free molecule/drug particle, for example a powder.

Method:

Either an 80% or a 60% plasticizer (contrast agents iodixanol or iohexol) and a 75 IU/ml thrombin solution is prepared in a thrombin dilution buffer (40 mM CaCl₂ in double distilled water). The solution is then homogenised. The solution is centrifuged to remove bubbles and sterilized by filtering through a 0.22 µm filter. The fibrinogen is mixed with thrombin/contrast agent (CA) in a 1:1 ratio (therefore the plasticizer concentration in the gelled clot is halved to either 40 or 30 %).

For this 2 ml of the thrombin/contrast agent solution is transferred to a 5 ml syringe. 2 ml of fibrinogen (91 mg/ml) is transferred to a separate 5 ml syringe. The calcium phosphate particles (ca. 35 µm) are incorporated as percentage weight of the final clot volume (w/v). These are weighed and placed into another 5 ml syringe.

The syringes containing the particles and the thrombin are connected via a Luer adapter and the thrombin/CA and particles homogenised by transferring the contents from syringe to syringe thoroughly. The syringes containing the thrombin/CA/particles and the fibrinogen are connected via a Luer adapter and the contents homogenised. The material remains liquid for approximately 1 minute during this time it can be injected into the defect or alternatively after a few minutes it can be delivered as a pre-formed gel.

The attached figures demonstrate why the invention composition represents a good alternative to collagen. The elasticity of the material and the ability to tailor the viscosity of the respective clots with different concentrations of contrast agents and of TCP can be taken from Figure 2. Rheological data of compositions containing iodixanol as plasticizer and increasing amounts of calcium salts can be taken from Figure 3.

The composition can also be considered for use as a bulking agent for the cardiac sphincter in the treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). While the treatment of GERD by this method has been found to be both feasible and safe (Zhi et al, 2005), it is possible that the presence of the x-ray opacifier can allow real time monitoring of the procedure and prevent injection transmurally through the wall of the esophagus. Complications such as this can be undetected at the time of the procedure and can lead to adverse effects.

Example III: Tissue Occlusion

Occlusive devices are usually swellable materials. Some plasticizers confer this property on the invention composition. This is mainly due to the large plasticizer molecule being trapped in the composition and is unable to diffuse rapidly from the matrix. The net result is water uptake and swelling of the material to balance the osmotic forces.

Bone Plugs: are well known in the art (Patent US 6607535, US 5861043 which are herein incorporated by reference) and are used to restrict or prevent passage of bone cement into the medullary canal during hip replacement surgery. In US patent 6605294, a rapidly hydrating hydrogel plug to occlude the femoral canal is introduced. These hydrogel bone plugs are non-weight bearing but are expected to have significant benefits over non-degradable polyethylene plugs which remain as part of the implant. An injectable fibrin composition containing iodixanol and tricalcium phosphate could also be used as a bone plug. The composition in Example 2 is a rapidly hydrating matrix which swells on contact with fluid ensuring a tight fit between the invention composition and the femoral canal. Further advantages of using the invention composition is that it can be delivered minimally invasively and the delivery can be monitored due to the presence of the x-ray opacifier.

Reversible Sterilization: The injectable fibrin composition can be delivered via catheter for the prevention of pregnancy as described in the assigned Patent US 5752974. By this method the composition is injected such that the Fallopian tubes are filled/blocked. The rapid hydration and

swelling of the composition prevents the egg and or sperm from passing through or around the composition. The fibrin would then function as a biological matrix allowing natural healing and fibrous scar tissue formation to occur (Brown et al 1993). Bioactive molecules (such as epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor-alpha (TGF-[alpha]), transforming growth factor-beta (TGF-[beta]), human endothelial cell growth factor (ECGF), granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), bone morphogenetic protein (BMP), nerve growth factor (NGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), insulin-like growth factor (IGF), and/or platelet derived growth factor (PDGF)) can also be incorporated in the matrix to further support/promote tissue formation. A complete set of therapeutic agents that could be delivered in this fashion are listed in assigned Patent WO 2005086697 and is hereby incorporated by reference. The procedure can be reversed by excision of the blocked portion and reconnection of the tube.

Dental Occlusion: The invention composition would be used to occlude and seal the gum line following dental surgery. The composition is allowed to hydrate, swell and occlude providing a barrier against oral fluids/ food materials and bacteria. The absorbable composition will be degraded and replaced by natural tissue.

Vascular Occlusion: can be used to limit or block blood flow in a blood vessel during a surgical technique or during the treatment of a pathophysiology. Examples of such pathophysiologies could be the limiting the blood flow to a tumor or an aneurysm. The ability to deliver therapeutics agents along with the composition may further increase the suitability of the composition. In the case of an aneurysm the blood flow to the weakened vessel could be restricted and a vasoactive molecule incorporated to allow remodeling of the vasculature around the weakened vessel. The advantage of the invention composition is the swelling to ensure a good fit between the composition and the vessel. Alteration of the fibrin plasticizer can allow for fine control of water uptake, swelling, degradation and release of the therapeutic agents.

Example IV: Local Drug Delivery

The use of the composition as a local drug delivery vehicle to treat diseased states such as cardiovascular disease, degenerative disc disease, bleeding peptic ulcers or the treatment of tumors. The composition can be injected as a liquid, or a pre-formed gel, into/ adjacent to or distant to the affected tissue. The site specific delivery of the material would avoid the necessity of a high systemic dose to achieve efficacious dose levels in the tissue. Thus reducing the likelihood of toxicity. It is also possible that the composition can function mechanically in addition to releasing a therapeutic. For example in a bleeding peptic ulcer, the invention composition can be injected adjacent to the ulcer where it would act mechanically to restrict blood flow to the area. This effect would be enhanced by the local delivery of the vasoconstrictor epinephrine. Similarly the use of the formulation could be used to provide mechanical support in degenerative disc repair while simultaneously delivering anti-inflammatory or steroidal agents.

Cytotoxins and/or antibodies, analgesics, anticoagulants, anti-inflammatory compounds, antimicrobial compositions, cytokines, drugs, growth factors, interferons, hormones, lipids, demineralized bone or bone morphogenetic proteins, cartilage inducing factors, oligonucleotides, polymers, polysaccharides, polypeptides, protease inhibitors, vasoconstrictors vasodilators, vitamins and minerals (Patent RE39192), the enhanced material properties of the current invention and the ability to tailor the release rates (Figure 1.) make this more suitable as a local drug delivery vehicle. Suitable classes of therapeutics include but are not limited to vasoactive agents, neuroactive agents, hormones, growth factors, cytokines, anesthetics and muscle relaxants, steroids, antibiotics, anticoagulants, anti-inflammatory agents, anti-proliferating agents, antiulcer agents, antivirals, immuno-modulating agents, cytotoxic agents, prophylactic agents, antigens and antibodies. A complete set of therapeutic agents that could be delivered in this fashion are listed in the assigned Patents WO 2005086697 and US patent no. 6605294 which are hereby incorporated by reference in their entireties.

Claims:

1. A composition for use as a soft tissue lumen or void filler, said composition comprising fibrinogen, thrombin, at least one plasticizer and microparticles having an average diameter between .01 – 200 μm or less.
2. The composition of claim 1 wherein the microparticles are a calcium containing microparticle.
3. The composition of claims 1 or 2 further comprising an x-ray contrast agent.
4. The composition of claims 1 or 2 further comprising a contrast agent selected from the group consisting of x-ray contrast agents, CT contrast agents and MRI contrast agents.
5. The composition of claim 1, 2, 3 or 4 further comprising an additional component selected from the group consisting of growth factors, chemotherapeutic agents, pharmacologic agents and biologically active agents such as antibiotics selected from the group consisting of aminoglycosides, carbacephems, carbapenems, cephalosporins, glycopeptides, marolides, monobactams, penicillins, polypeptides, sulfonamides and tetracyclides soluble in water and soluble in organic solvents, and particulate/colloidal silver or bismuth thiols; growth factors and biologically active agents selected from the group consisting of epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor-alpha (TGF-[alpha]), transforming growth factor-beta (TGF-[beta]), human endothelial cell growth factor (ECGF), granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), bone morphogenetic protein (BMP), nerve growth factor (NGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), insulin-like growth factor (IGF), and/or platelet derived growth factor (PDGF); therapeutics selected from the group consisting of cytotoxins, antibodies, analgesics, anticoagulants, anti-inflammatory compounds, antimicrobial compositions, cytokines, interferons, hormones, lipids, demineralized bone proteins, cartilage inducing factors, oligonucleotides, polymers, polysaccharides, polypeptides, protease inhibitors, vasoconstrictors vasodilators, vitamins and minerals, vasoactive agents, neuroactive agents, anesthetics, muscle relaxants, steroids, anticoagulants, anti-inflammatory agents, anti-proliferating agents, anti-ulcer agents, antivirals, immuno-modulating agents, cytotoxic agents, prophylactic agents, antigens and antibodies.
6. The composition of claims 1 and 5 wherein the additional component may be contained in either the fibrinogen, thrombin, plasticizer or the microparticles.
7. The composition of claim 1 wherein the fibrinogen component contains one or more of the following proteins selected from the group consisting of fibronectin, cellular associated proteins and plasma derived proteins.

8. The composition of claim 1 wherein the fibrinogen component comprises at least one protein selected from the group consisting of Factor XIII, proteases, protease inhibitors or mixtures thereof.
9. The composition of claims 1 or 2 wherein the thrombin component contains the microparticles.
10. The composition of claim 9 wherein the microparticle is a calcium phosphate microparticle.
11. The composition of claims 1, 2 or 9 wherein the contrast agent is an iodine containing organic compound.
12. The composition of claim 11 wherein the organic compound contains a rare earth element.
13. The composition of claim 12 wherein the organic compound contains gadolinium.
14. The composition of claims 3 or 11 wherein the contrast agent is selected from the group consisting of diatrizoate, iodecol, iodixanol, iofratol, iogulamide, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromide, iotrol, ioversol, ioxagulate and metrizamide and mixtures thereof.
15. The composition of claim 1 wherein the amount of plasticizer in the composition is from 10 – 80% of the final formulation.
16. The composition of claim 15 wherein the amount of plasticizer in the composition is from 15 – 60% w/v of the final formulation.
17. The composition of claim 16 wherein the amount of plasticizer in the composition is from 20 – 40 % w/v of the final formulation.
18. The composition of claim 2 wherein the calcium containing particle is selected from the group consisting of tricalcium phosphate, alpha tricalcium phosphate, beta tricalcium phosphate, calcium phosphate, a polymorph of calcium phosphate, hydroxyapatite, calcium carbonate, calcium sulphate, alpha tricalcium phosphate, beta tricalcium phosphate and mixtures thereof.
19. The composition of claim 1 or 2 wherein the microparticles have an average diameter of 0.01 μm – 100 μm .
20. The composition of claim 19 wherein the microparticles have an average diameter of 0.01 μm – 50 μm .

21. The composition of claim 1 or 2 wherein the microparticle weight is from 1 – 50 % w/w of the total composition.
22. The composition of claim 1 or 2 wherein the microparticle weight is from 10 – 45 % w/w of the total composition.
23. The composition of claim 1 or 2 wherein the microparticle weight is from 30 - 40 % w/w of the total composition.
24. The composition of claim 1 wherein the amount of fibrin in the composition is 10 – 200 mg/ml.
25. The composition of claim 1 wherein the amount of fibrin in the composition is 25 mg/ml – 50 mg/ml.
26. The composition of claim 1 wherein the composition is present in the form of a solution depending on the ratios of the components.
27. The composition of claim 1 wherein the composition is present in the form of a dispersion depending on the ratios of the components.
28. The composition of claim 1 wherein the composition is present in the form of a solid depending on the ratios of the components.

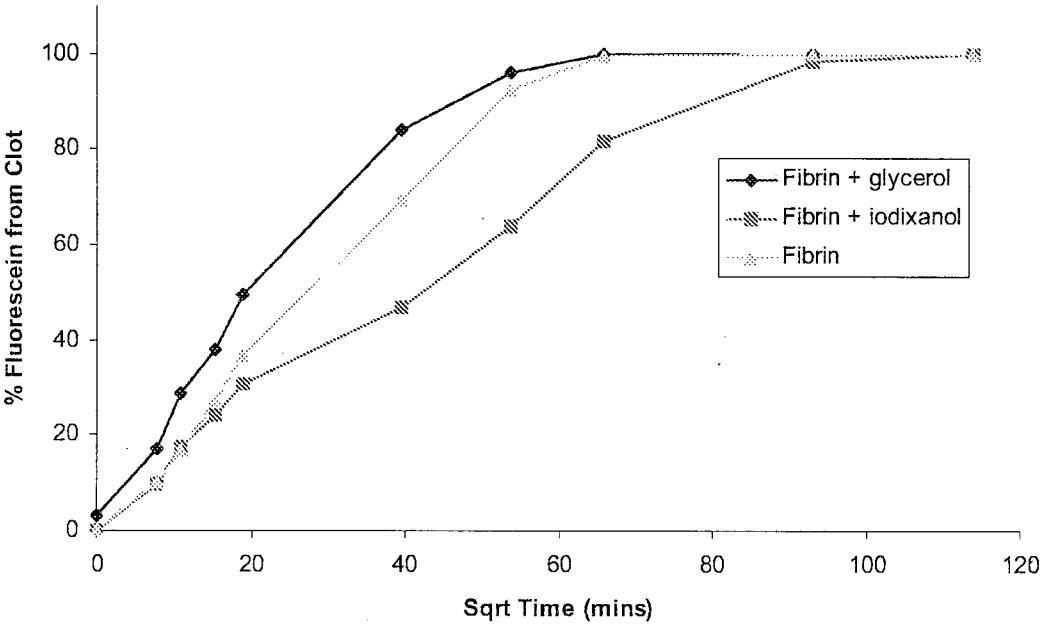


Fig 1.

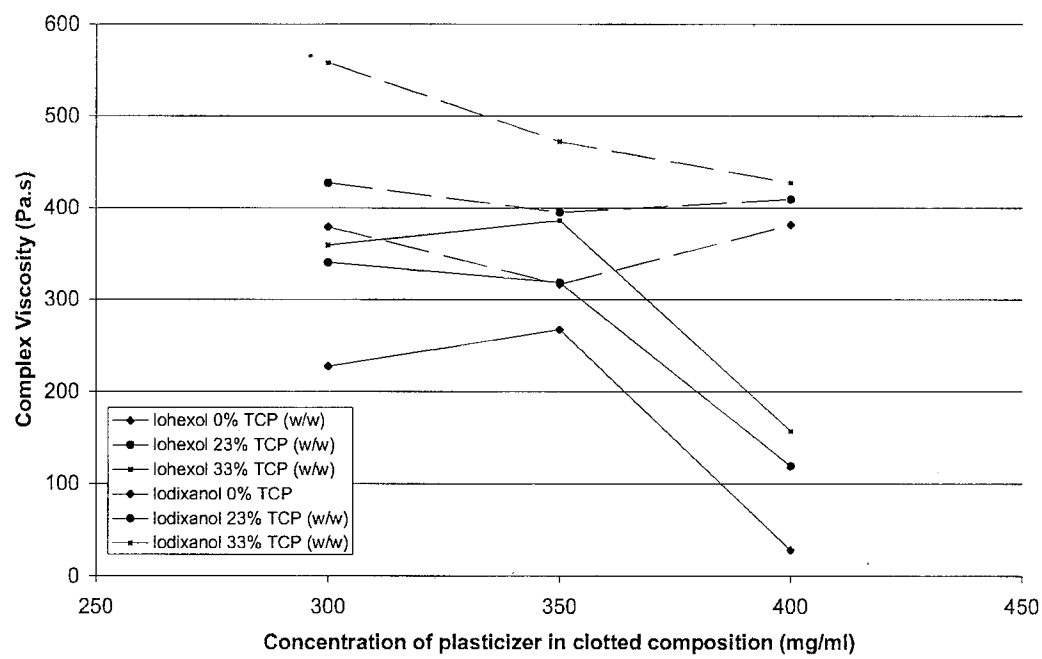


Fig 2.

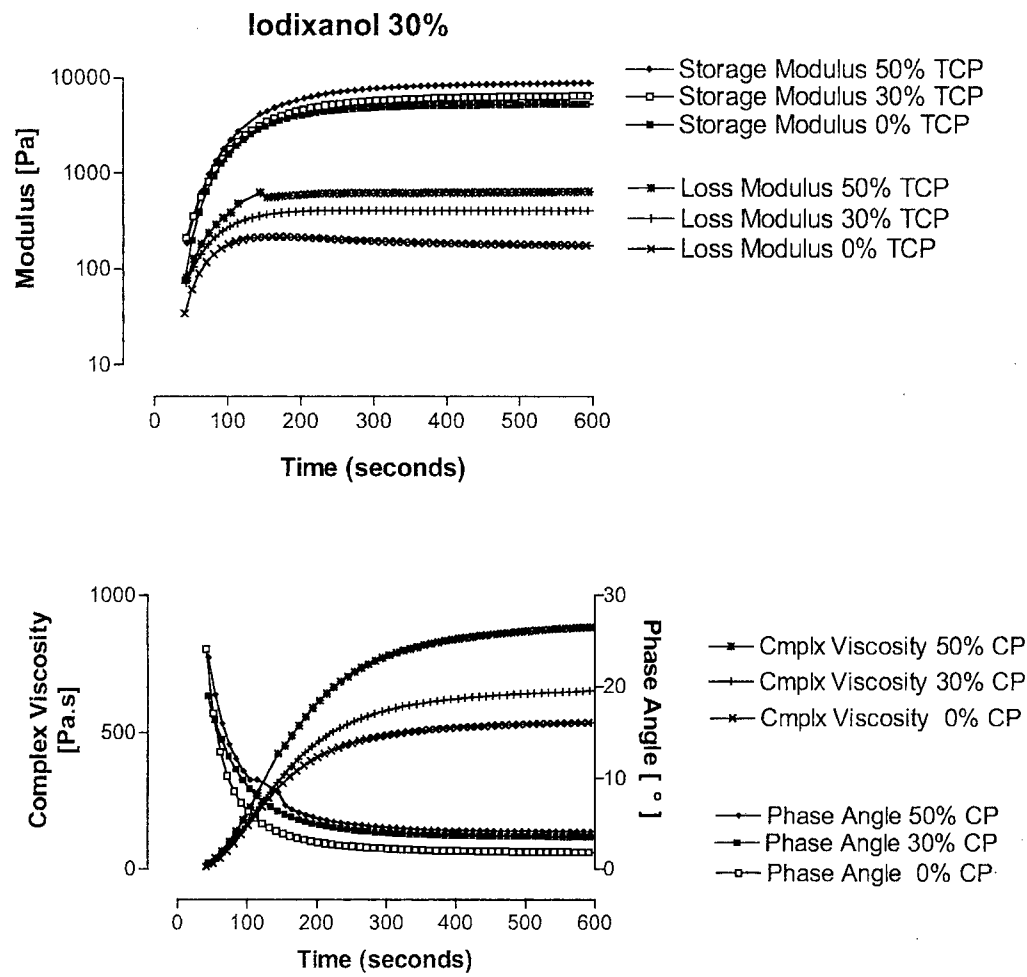


Fig 3.

RELLENO INYECTABLE DE ESPACIOS VACÍOS PARA AUMENTO DE TEJIDOS BLANDOS

Campo de la invención

La presente invención se relaciona de manera general con una composición inyectable a base de fibrina, totalmente reabsorbible, suave, elástica y micro-porosa, para uso como relleno de espacios vacíos y lumenes de tejido blando. La composición de la presente invención exhibe características físicas, tales como propiedades mecánicas, típicamente observadas en elastómeros y estabilidad mecánica, las cuales son superiores a las de la fibrina sola. De acuerdo a las enseñanzas de la presente invención, es posible adaptar de manera precisa y alterar de manera efectiva distintas propiedades de la composición ajustando el tipo y contenido de las partículas así como el plastificante que contiene la composición de relleno de espacios vacíos.

Resumen de la Invención

La composición de fibrina de la presente invención es un biomaterial natural, es esterilizable y tiene bajo potencial de toxicidad. Es de fácil uso y la reología permite su inyección y en caso de ser posible tratamientos mínimamente invasivos. La alteración del modificador de fibrina (plastificante) y o del componente particulado permite el control exacto de la captación de agua, el hinchamiento, la degradación y la liberación de moléculas bioactivas. Adicionalmente, la invención es totalmente reabsorbible. Tiene un comportamiento

exotérmico insignificante y presenta un comportamiento mecánico elastomérico que lo hace mecánicamente superior a la fibrina sola.

Se observó que la combinación de un agente de contraste yodado con partículas de fosfato de calcio (de hasta 200 μm) en los coágulos de fibrinógeno creó un nuevo material completamente distinto. Posteriormente, se identificaron diferentes plastificantes de fibrina y partículas alternativas y el uso de la composición se expandió posteriormente para incluir otras indicaciones de espacios vacíos de tejido duro.

La presente invención busca extender las posibles indicaciones para la composición de fibrina modificada para incluir indicaciones de tejidos blandos. Estas incluyen, más no están limitadas, a oclusión parcial o total, aumento, o relleno de espacios vacíos o lumenes de tejido blando. Se considera a los lumenes como los espacios vacíos de estructuras tubulares como la vasculatura, el tracto reproductivo y el tracto gastrointestinal. Se considera que los espacios vacíos incluyen lesiones, fisuras, fístulas y divertículos. Estos espacios vacíos pueden ser fisiológicos o el resultado de infecciones, de cirugías, de remoción de tumores, de quistes, o de lesiones traumáticas o de remodelación de tejidos blandos.

Breve Descripción de los Dibujos:

La figura 1 muestra la liberación de fluorosceína de coágulos de fibrina sin plastificante y con iodixanol o con glicerol;

La figura 2 muestra la elasticidad del material y la variación en la viscosidad de los coágulos con diferentes concentraciones de agentes de contraste; y

La figura 3 muestra la información reológica de las composiciones que contienen iodixanol como plastificante y cantidades en aumento de sales de calcio.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se relaciona de manera general con un sistema multicomponente para una composición inyectable de relleno de espacios vacíos de tejidos blandos, que comprende:

componente (a) que comprende fibrinógeno;

componente (b) que comprende trombina;

componente (c) que comprende al menos un plastificante; y

componente (d) que comprende partículas que tienen un diámetro de cerca de 200 μm o menos;

El sistema multicomponente para una composición inyectable para relleno de espacios vacíos definida anteriormente puede incluir adicionalmente cualquier otro componente adecuado para aumentar, fortalecer, soportar, reparar, reconstruir, curar, ocluir o rellenar un tejido blando, tales como factores de crecimiento, agentes quimioterapéuticos o farmacológicos, agentes biológicamente activos, compuestos de endurecimiento y/o adhesivos y minerales aditivos. Estos compuestos pueden estar contenidos en cualquiera de los componentes (a) a (d) del sistema multicomponente de acuerdo con la presente invención o pueden estar comprendidos como componentes adicionales.

De acuerdo con un ejemplo de la invención, el componente fibrinógeno (a) del sistema multicomponente definido anteriormente puede comprender una o más proteínas de matrices extracelulares, por ejemplo fibronectina, proteínas asociadas celulares, otras proteínas derivadas del plasma, por ejemplo factor XIII de coagulación sanguínea (FXIII) y proteasas, así como inhibidores de proteasas y mezclas de los anteriores. La solución de fibrinógeno de acuerdo con la presente invención también puede incluir cualquier aditivo que esté comprendido dentro del estado de la técnica para composiciones de fibrinógeno científicas o comercialmente disponibles, por ejemplo soluciones de fibrinógeno disponibles en el comercio.

El término "fibrinógeno" incluye no solo al mismo fibrinógeno sino también a cualquier sustancia formadora de coágulos, tales como formadores de coágulos derivados del fibrinógeno tales como "fibrin¹".

La cantidad de fibrinógeno en el componente (a) del sistema multicomponente varía por ejemplo de cerca de 10 a cerca de 200 mg/ml, tal como de cerca de 30 a cerca de 150 mg/ml o de cerca de 75 a cerca de 115 mg/ml.

El componente trombina (b) del sistema multicomponente de la presente invención puede comprender adicionalmente compuestos conocidos en la técnica así como uno o ambos componentes (c) y (d), particularmente el componente plastificante (c). No existen limitaciones específicas con respecto a la cantidad de trombina usada. En un ejemplo de la presente invención, la cantidad de trombina en dicho componente trombina (b) es tal que

es al menos 1 UI/ml en la composición final coagulada como por ejemplo cerca de 30 UI/ml.

El término "trombina" incluye no solo a la trombina en si, sino también a cualquier agente inductor de coagulación o de gelificación para el componente (a), por ejemplo un sistema amortiguador o tamponador alcalino fisiológicamente aceptable.

El término "plastificante" usado en la presente incluye cualquier sustancia adecuada útil en la modificación de las propiedades de la composición final coagulada, por ejemplo la viscosidad, el comportamiento elastomérico o la estabilidad mecánica. En una modalidad de la presente invención, el plastificante del sistema multicomponente definido anteriormente tiene una baja osmolalidad y permite que el acoplamiento de fibrina suceda hasta un punto adecuado.

En un ejemplo de la presente invención, el plastificante adecuado del sistema multicomponente de acuerdo con la presente invención comprende al menos un compuesto orgánico soluble al agua y biodegradable. Tal como se usa en la presente, la expresión "compuesto orgánico soluble al agua y biodegradable" incluye todos los compuestos que puedan ser degradados en un ambiente biológico y son al menos suficientemente solubles en agua, por ejemplo a temperaturas en el rango desde cerca de 10° a cerca de 40°C. El término biodegradable también se asume que incluye a los plastificantes que no son degradados sino que son bioeliminados por ejemplo por medio de las vías excretoras.

Los ejemplos del plastificante del sistema multicomponente definido anteriormente son seleccionados del grupo consistente

en agentes de contraste solubles al agua, polietilenglicoles, alcoholes polivalentes tales como glicerol (y derivados de) mono, di, tri y polisacáridos y cualquier combinación de los anteriores.

En un ejemplo de la presente invención, el agente adecuado de contraste del sistema multicomponente de acuerdo con la presente invención comprende al menos un compuesto orgánico que contiene yodo. En otro ejemplo de la presente invención, se pueden emplear compuestos orgánicos que contienen elementos de tierras raras, tales como gadolinio.

Tal como se emplea en la presente, el término "compuesto orgánico que contiene yodo" incluye todos los compuestos que contienen al menos un átomo de yodo y/o un ión de yodo, unido ya sea física o químicamente, por ejemplo de manera covalente o coordinada. La misma definición aplica mutatis mutandis al compuesto orgánico que contiene elementos de tierras raras.

Los ejemplos de agentes de contraste, sin estar limitados a los mismos, son diatrizoato (meglumina), iodecol, iodixanol, iofratol, iogulamida, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromida, iotrol, ioversol, ioxaglate y metrizamida y mezclas de los anteriores.

De acuerdo con un ejemplo de la presente invención, la cantidad de plastificante en el componente (c) es tal que varía de cerca del 10 a cerca del 80% p/v, tal como de cerca del 15 a cerca del 60% p/v o cerca del 20 a cerca del 40% p/v en la composición final coagulada.

El término "partícula" incluye cualquier forma de partícula conocida en la técnica, por ejemplo esférica, angulosa o hueca.

En una modalidad de la presente invención, las partículas del sistema multicomponente de acuerdo con la presente invención son biodegradables y/o biocompatibles, no tóxicas, insolubles en agua, inorgánicas y/u orgánicas. Las partículas comprenden, por ejemplo, sustancias seleccionadas del grupo consistente en sales de calcio tales como fosfato tricálcico, fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta, fosfato de calcio, un polimorfo del fosfato de calcio, hidroxapatita, carbonato de calcio, sulfato de calcio, compuestos poliméricos tales como polilactida, poliglicolida, policaprolactona, carbonato de politrimetileno, polietilenglicol y copolímeros ordenados o aleatorios de los anteriores, vidrios y cerámicas biodegradables o biocompatibles y cualquier combinación de los anteriores. En un ejemplo, las partículas son seleccionadas del grupo consistente en fosfato tricálcico, fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta y fosfato de calcio y mezclas de los mismos, con una relación Ca/P en el rango de cerca de 1,5 a cerca a 2. Las partículas de la presente invención incluyen adicionalmente todos los compuestos comercialmente disponibles y/o mezclas conocidas en la técnica para ser usadas dentro del significado del componente (d). De acuerdo a otro ejemplo, dichas partículas del sistema multicomponente de la presente invención tienen un diámetro de menos de cerca de 100 μm , por ejemplo menos de 50 μm . En un ejemplo específico de la presente invención, la cantidad de las partículas en el componente (d) varía de cerca del 1 a cerca del 50% p/p, tal como de cerca del

10 a cerca del 45% p/p o de cerca del 30 a cerca del 40% p/p con respecto a la composición final coagulada.

De acuerdo a una modalidad de la presente invención, la cantidad de fibrinógeno en el componente (a) del sistema multicomponente definido anteriormente varía de cerca de 10 a cerca de 200 mg/ml, la cantidad de trombina en el componente (b) es tal que es al menos 1 UI/ml en la composición final coagulada, la cantidad de plastificante contenida en el componente (c) es tal que varía de cerca del 10 a cerca del 80% p/v en la composición final coagulada y la cantidad de las partículas en el componente (d) varía de cerca del 1 a cerca del 50% p/p con respecto a la composición final coagulada.

De acuerdo con un ejemplo específico de la presente invención, la cantidad de fibrinógeno en el componente (a) del sistema multicomponente definido anteriormente varía de cerca de 75 a cerca de 115 mg/ml, la cantidad de trombina en el componente (b) es tal que varía de cerca de 25 UI/ml a cerca de 50 UI/ml en la composición final coagulada, la cantidad de plastificante contenida en el componente (c) es tal que varía de cerca del 30 a cerca del 50% p/v en la composición final coagulada y la cantidad de partículas en el componente (d) varía de cerca del 30 a cerca del 40% p/p con respecto a la composición final coagulada.

En otra modalidad de la presente invención, el sistema multicomponente para una composición inyectable de relleno de espacios vacíos de tejidos blandos comprende:

componente (a) que comprende fibrinógeno;

componente (b) que comprende trombina;
componente (c) que comprende al menos un plastificante; y
componente (d) que comprende partículas que tienen un diámetro de cerca de 200 μm o menos;
en donde uno o más, o todos los componentes (a) a (d) están presentes en forma sólida.

El sistema multicomponente de acuerdo con la presente invención puede contener los componentes ya sea en forma de solución o de dispersión o sólida, por ejemplo como un liofilizado o cualquier combinación de los mismos. Adicionalmente, el sistema multicomponente puede estar presente en recipientes adecuados para el almacenamiento, transporte o uso de dicho sistema multicomponente. Los recipientes utilizables en el sistema multicomponente de acuerdo con la presente invención no están limitados de ninguna manera pero incluyen recipientes de cualquier tamaño, material o forma, por ejemplo ampollas o jeringas.

Adicionalmente, los componentes de dicho sistema multicomponente pueden por ejemplo estar contenidos en recipientes distintos o pueden estar presentes en el mismo recipiente en cualquier combinación, por ejemplo como una combinación de los componentes (b) y (c) en un recipiente y de los componentes (a) y (d) cada uno en recipientes diferentes.

De acuerdo con la presente invención, los recipientes pueden por ejemplo contener uno o más componentes como un sólido, así como un solvente separado de dichos componentes por un medio de separación dentro de dicho recipiente, en donde una solución del respectivo componente o componentes puede ser preparada por

medio de la rotura o remoción de dicho medio de separación. Los componentes (a) a (d) del sistema multicomponente de la presente invención también pueden estar presentes como una mezcla lista para ser usada.

Adicionalmente, dichos componentes (a) a (d) presentes en uno o más recipientes también pueden ser parte de un kit o conjunto que comprende el sistema multicomponente definido anteriormente. El kit puede comprender asimismo cualquier componente adicional utilizable en el sistema multicomponente de la presente invención, por ejemplo agentes coadyuvantes, sales amortiguadoras o soluciones amortiguadoras. El kit definido anteriormente también puede contener medios para mezclar los componentes, por ejemplo jeringas, adaptadores Luer, tubos, recipientes adicionales, etc.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con una composición inyectable de relleno de espacios vacíos que comprende:

- componente (a) que comprende fibrina;
- componente (b) que comprende trombina;
- componente (c) que comprende al menos un plastificante; y
- componente (d) que comprende partículas que tienen un diámetro de cerca de 200 μm o menos.

De acuerdo con un ejemplo de la presente invención, la composición inyectable de relleno de espacios vacíos de tejido blando está preparada a partir del sistema multicomponente descrito anteriormente, por ejemplo por medio de la mezcla de los componentes de dicho sistema multicomponente y/o

homogenización de dichos componentes. La preparación de la composición inyectable de relleno de espacios vacíos de tejido blando puede ser realizada a cualquier temperatura adecuada, tal como dentro del rango de cerca de 18 a cerca de 37°C, por ejemplo a 25°C.

Adicionalmente, la composición inyectable de relleno de espacios vacíos de tejido blando definida anteriormente también puede incluir otros componentes adecuados para, por ejemplo, aumentar, fortalecer, soportar, reparar, reconstruir, sanar, ocluir o rellenar un espacio vacío, tales como agentes de crecimiento, agentes quimioterapéuticos o farmacológicos, agentes biológicamente activos, compuestos de endurecimiento y/o adhesivos y minerales aditivos. Estos compuestos y/o agentes pueden ser unidos químicamente a la matriz, adsorbidos en el componente particulado, por ejemplo en una sal de calcio de contiene partículas, atrapadas en la matriz de fibrina o contenida como una molécula libre/partícula medicamentosa, por ejemplo un polvo.

Los componentes (b) a (d) de la composición inyectable de relleno de espacios vacíos de tejido blando de acuerdo con la presente invención son los mismos que se definen para el sistema multicomponente caracterizado anteriormente.

El término "fibrina" no hace referencia únicamente al fibrinógeno completamente coagulado sino que incluye adicionalmente cualquier mezcla de fibrina y fibrinógeno que pueda ocurrir durante la formación de fibrina a partir del

fibrinógeno usando trombina y por consiguiente incluye cualquier relación o proporción fibrinógeno/fibrina y cualquier grado de gelificación y/o coagulación concebible siempre y cuando esta no tenga un impacto negativo en la composición final inyectada en el espacio vacío. El componente fibrina (a) de la composición inyectable para relleno de espacios vacíos incluye adicionalmente fibrina con solo una pequeña cantidad de fibrinógeno o sin ningún fibrinógeno remanente en dicha fibrina. Adicionalmente, el término "fibrina" incluye adicionalmente cualquier forma coagulada o gelificada total o parcialmente del componente (a) definido anteriormente.

De acuerdo con un ejemplo de la presente invención, la cantidad de fibrina en dicho componente fibrina (a) de la composición inyectable para relleno de espacios vacíos definida anteriormente varía de cerca de 5 a cerca de 100 mg/ml, tal como de cerca de 15 a 65 mg/ml o de cerca de 30 a 65 mg/ml en la composición final coagulada.

De acuerdo con otro ejemplo, la cantidad de fibrina en dicho componente fibrina (a) de la composición inyectable de relleno de espacio vacíos de la presente invención varía de cerca de 5 a cerca de 100 mg/ml en la composición final coagulada, la cantidad de trombina en el componente (b) es de al menos de cerca de 1 UI/ml en la composición final coagulada, la cantidad de plastificante que contiene el componente (c) varía de cerca del 10 a cerca del 80% p/v en la composición final coagulada y la cantidad de partículas en el componente (d) varía de cerca

del 1 a cerca del 50% p/p con respecto a la composición final coagulada.

De acuerdo con la presente invención, la composición inyectable para relleno de espacios vacíos definida anteriormente se encuentra en un estado coagulado o gelificado y tiene una viscosidad adecuada para ser inyectada dentro del espacio vacío de tejido blando.

Dentro del contexto de la presente, el término "gelificado" significado cualquier estado de viscosidad elevada en comparación con el estado inicial. Esto puede ser observado por ejemplo en la formación de fibrina a partir de fibrinógeno o en un sistema finamente disperso de al menos una fase sólida y de al menos una fase líquida, tal como un coloide. Adicionalmente, el término "gelificado" incluye todos los estados de gelificación conocidos en la técnica.

El término "coagulado" significa, por ejemplo, un gel que comprende fibrina e incluye cualquier tipo de estado de coagulación conocido en la técnica.

Los ejemplos que se presentan a continuación son proporcionados como una guía respecto a como se puede utilizar el material para ocluir, aumentar o rellenar espacios vacíos o lumenes de tejido blando y no deben ser interpretados como limitantes respecto a la invención en forma alguna.

Materiales:

Solución selladora de fibrina: Polvo de fibrinógeno liofilizado reconstituido con una solución de aprotinina para una concentración total de proteína coagulable de 91 mg/ml.

Iodixanol 5-[acetil-[3-[acetil[3,5-bis(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-2,4,6-triyodo-fenil]amino]-2-hidroxi-propil]-amino]N-N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-benceno-1,3-dicarboxamida

Iohexol 5-[acetil-(2,3-dihidroxi-propil)-amino]N-N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-benceno-1,3-dicarboxamida

Fluoresceína ácido 2-(6-hidroxi-3-oxo-xantén-9-il) benzoico

Partículas Partículas de fosfato tricalcico (TCP), 35 µm, esféricas (Plasma Biotal, Derby, Reino Unido)
Partículas de hidroxiapatita (HA) derivadas de MBGP molido 60% HA/ 40% TCP, Biometlante, Francia.

Solución amortiguadora NaCl amortiguado por fosfato (0,85% de fosfato salina) amortiguado a pH 7.2

Trombina Polvo de trombina liofilizada 500 UI/ml reconstituido con 5 ml de amortiguador de trombina hasta una concentración de 500 UI/ml.

Amortiguador de trombina 40 mM CaCl₂ en H₂O

Ejemplo I: Preparación de la composición de relleno de espacios vacíos (que contiene fibrina, plastificante y un medicamento candidato) para el tratamiento de Fístulas.

En este ejemplo la composición está destinada para inyección dentro de los espacios vacíos de tejido blando en donde el relleno y la administración local de un medicamento son un requisito. Un ejemplo de dicho requisito sería en el tratamiento de fístulas en donde el espacio vacío podría ser relleno con un material de liberación de antibióticos. La fibrina funciona como una matriz biológica que permite la unión/infiltración de fibroblastos y que suceda el curado natural (Brown y otros 1993). Adicionalmente el uso de un agente de contraste como el plastificante permite la visualización y el control de la aplicación.

En este ejemplo el término antibiótico se emplea para describir cualquier agente antimicrobiano que pueda producir un efecto terapéutico deseado. Este incluye tanto a los antibióticos "clásicos" de los grupos aminoglicosidas / carbacefemas / carbapenemas / cefalosporinas / glicopeptidas / marolidas / monobactamas / penicilinas / polipéptidos / sulfonamidas y tetracicclidas (solubles en agua o en solventes orgánicos) así como agentes antimicrobianos recientemente identificados tales como plata coloidal / particulada o tioles de bismuto.

El término fístulas en este contexto se considera que significa fístulas simples no ramificadas de los grupos (más no limitadas a)

a) fístulas anales, fístulas ano-rectales, fístulas

arteriovenosas, fístulas gástricas, fístulas intestinales, fístulas vaginales y fístulas bronco-esofágicas. La "liquidez" de la composición durante un lapso de tiempo después de la mezcla puede permitir un mejor relleno de las fístulas más complejas e incrementar las tasas de éxito en su tratamiento (en comparación con la fibrina normal). Sin embargo, se requiere investigación adicional para demostrar esto.

Método:

La composición es inyectada como un líquido dentro de un espacio vacío (molde). Después de 1 hora las composiciones coaguladas son transferidas a una solución salina amortiguadora de fosfato y se mide la liberación de fluoresceína.

Coágulos con glicerol: Se prepara una solución con un 40% de plastificante (glicerol) y 10 UI/ml de trombina en un amortiguador de dilución de trombina (40 mM CaCl_2 en agua bidestilada). La solución es posteriormente homogenizada. La solución es centrifugada para eliminar burbujas y esterilizada por filtración a través de un filtro de 0,22 μm . El fibrinógeno se mezcla con trombina/plastificante en una relación 1:1 (por consiguiente la concentración de plastificante en el coágulo gelificado es reducido a la mitad).

Para esto 1 ml de la solución glicerol/trombina se transfiere a una jeringa de 5 ml. Se transfiere 1 ml de fibrinógeno (91 mg/ml) a otra jeringa separada de 5 ml. Las partículas (0,05 g de fluoresceína en polvo seco) se pesan y se colocan en otra jeringa de 5 ml.

Las jeringas que contienen las partículas y la trombina se conectan por medio de un adaptador Luer y la trombina/glicerol y las partículas son homogenizadas transfiriendo completamente los contenidos de jeringa a jeringa.

Las jeringas que contienen trombina/glicerol/partículas y el fibrinógeno se conectan por medio de un adaptador Luer y los contenidos son homogenizados.

El material permanece líquido por aproximadamente 1 a 1,5 minutos. Durante este tiempo se puede inyectar dentro del defecto o de forma alternativa después de unos pocos minutos puede ser administrado como un gel pre-formado.

Coágulos con iodixanol: Se prepara una solución con 60% de plastificante (iodixanol) y 75 UI/ml trombina en un amortiguador de dilución de trombina (40 mM CaCl_2 en agua bidestilada). La solución es posteriormente homogenizada. La solución es centrifugada para eliminar burbujas y esterilizada por filtración a través de un filtro de 0,22 μm . El fibrinógeno se mezcla con trombina/plastificante en una relación 1:1 (por consiguiente la concentración de plastificante en el coágulo gelificado es reducida a la mitad a un 30%).

Para esto se transfieren 2 ml de la solución trombina/agente de contraste a una jeringa de 5 ml. Se transfiere 1 ml de fibrinógeno (91 mg/ml) a otra jeringa separada de 5 ml. Las partículas (0,05 g de fluoresceína en polvo seco) son pesadas y colocadas en otra jeringa de 5 ml.

Las jeringas que contienen las partículas y la trombina se conectan por medio de un adaptador Luer y la trombina/Agente de Contraste (CA) y las partículas son homogenizadas transfiriendo completamente los contenidos de jeringa a jeringa.

Las jeringas que contienen trombina/Agente de Contraste/partículas y el fibrinógeno son conectadas por medio de un adaptador Luer y los contenidos son homogenizados. El material permanece líquido por aproximadamente 1 minuto, durante este tiempo se puede inyectar dentro del espacio vacío o de forma alternativa después de unos pocos minutos puede ser administrado como un gel pre-formado.

La liberación de la fluoresceína de los coágulos de fibrina sin plastificante y con iodixanol o glicerol puede ser apreciada en la figura 1. La presencia del plastificante además de cambiar las propiedades materiales altera la liberación del medicamento candidato lo que permite una liberación más rápida o más prolongada/sostenida, lo que permite que la actividad antimicrobiana pueda ser adaptada según las circunstancias.

Ejemplo II: Composición que contiene fibrina, un agente de contraste y fosfato de calcio para uso como agente de carga en el tratamiento de incontinencia urinaria de esfuerzo

En 1994 la inyección de colágeno para aumentar el esfínter uretral recibió aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la incontinencia de

esfuerzo asociada con la deficiencia del esfínter intrínseco (ISD, por sus siglas en inglés) en mujeres y para la incontinencia pos-prostatectomía en hombres. El colágeno bovino continua siendo el patrón oro a pesar de problemas como reacciones alérgicas y fallas debidas a la biodegradación (Achtari y otros, 2006). Aunque la literatura sugiere de hecho que las fallas del colágeno están más ligadas al aplanamiento de los depósitos de colágeno que a la reabsorción del colágeno (Barth y otros, 2005), muchos de los nuevos agentes de carga que están siendo investigados buscan el uso de materiales no degradables, al tiempo que se está tratando de usar materiales que tengan viscosidades y elasticidades más parecidas a los de los tejidos naturales.

La composición fibrina/agente de contraste/hidroxiapatita de este ejemplo puede ser usada en lugar del colágeno. La composición es un material elástico suave más adecuado para la aplicación que la fibrina sola, la cual colapsaría de una manera similar al colágeno.

La composición fibrina/agente de contraste/hidroxiapatita definida anteriormente también puede incluir cualquier otro componente adecuado para promover la reparación de tejidos naturales. Un ejemplo de dicho molécula sería BMP-2. Una lista más comprensiva de los factores de crecimiento/agentes bioactivos preferidos se encuentra relacionada en la patente No. 5752974 de los Estados Unidos, la cual se incorpora a la presente por referencia. Estos compuestos y/o agentes pueden ser unidos químicamente a la matriz, adsorbidos en el

componente particulado, por ejemplo en las partículas que contienen sal de calcio, atrapadas en la matriz de fibrina o estar contenidos como una molécula libre/partícula medicinal, por ejemplo un polvo.

Método:

Se prepara una solución con un 80% o un 60% de plastificante (agentes de contraste iodixanol o iohexol) y 75 UI/ml de trombina en un amortiguador de dilución de trombina (40 mM CaCl_2 en agua bidestilada). La solución es posteriormente homogenizada. La solución es centrifugada para eliminar burbujas y esterilizada por filtración a través de un filtro de 0,22 μm . El fibrinógeno se mezcla con trombina/agente de contraste (CA) en una relación 1:1 (por consiguiente la concentración de plastificante en el coágulo gelificado se reduce a la mitad ya sea a 40 o a 30%).

Para esto se transfieren 2 ml de solución trombina/agente de contraste a una jeringa de 5 ml. Se transfieren 2 ml de fibrinógeno (91 mg/ml) a otra jeringa separada de 5 ml. Las partículas de fosfato de calcio (ca 35 μm) y son incorporadas como porcentaje en peso del volumen final de coágulo (p/v). Estas se pesan y son colocadas en otra jeringa de 5 ml.

Las jeringas que contiene las partículas y la trombina se conectan por medio de un adaptador Luer y la trombina/agente de contraste y las partículas son homogenizadas transfiriendo completamente los contenidos de jeringa a jeringa. Las jeringas que contienen trombina/agente de contraste/partículas y el

fibrinógeno se conectan por medio de un adaptador Luer y los contenidos son homogenizados. El material permanece líquido por aproximadamente 1 minuto, durante este tiempo se puede inyectar dentro del defecto o de forma alternativa después de unos pocos minutos puede ser administrado como un gel pre-formado.

Las figuras adjuntas demuestran porque la composición de la invención representa una buena alternativa respecto al colágeno. La elasticidad del material y la habilidad de poder ajustar a la medida la viscosidad de los coágulos respectivos con concentraciones diferentes de agentes de contraste y de TCP (Partículas de Fosfato Tricalcico) puede ser vista a partir de la figura 2. Los datos reológicos de las composiciones que contienen iodixanol como plastificante y las cantidades aumentadas de las sales de calcio pueden ser tomadas a partir de la figura 3.

También se puede considerar a la composición para uso como agente de carga para el esfínter cardiaco en el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD, por sus siglas en inglés). Aunque se ha encontrado que el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) por medio de este método es tanto viable como seguro (Zhi y otros, 2005), es posible que la presencia del opacificante de rayos X pueda permitir el monitoreo en tiempo real del procedimiento y que prevenga la inyección de manera transmural a través de la pared del esófago. Las complicaciones como esta pueden pasar desapercibidas al momento de realizar el procedimiento y esto puede conducir a efectos adversos.

Ejemplo III: Oclusión de Tejido

Los dispositivos oclusivos son por lo general materiales hinchables o expandibles. Algunos plastificantes le confieren esta propiedad a la composición de la invención. Esto se debe principalmente a que la molécula más grande del plastificante queda atrapada dentro de la composición y es incapaz de difundirse rápidamente de la matriz. El resultado final es la captación de agua y la hinchamiento del material para balancear las fuerzas osmóticas.

Tapones Óseos: estos son bien conocidos en la técnica (Patentes 6607535, 5861043 de los Estados Unidos, las cuales son incorporadas a la presente por referencia) y son empleados para restringir o limitar el paso de cemento óseo al canal medular durante la cirugía de reemplazo de cadera. En la patente 6605294 de los Estados Unidos, se introduce un tapón de hidrogel de hidratación rápida para ocluir el canal femoral. Estos tapones óseos de hidrogel no soportan peso pero se espera que tengan beneficios significativos frente a los tapones de polietileno no degradables los cuales permanecen como parte del implante. Una composición inyectable de fibrina que contiene iodixanol y fosfato tricálcico también podría ser utilizada como un tapón óseo. La composición del ejemplo 2 es una matriz de hidratación rápida que se hincha al entrar en contacto con un fluido lo que asegura un ajuste a presión entre la composición de la invención y el canal femoral. Una ventaja adicional del uso de la composición de la invención es que esta puede ser administrada de una forma mínimamente invasiva y la

administración puede ser monitoreada debido a la presencia del opacificante de rayos X.

Esterilización Reversible: La composición inyectable de fibrina puede ser administrada a través de un catéter para la prevención del embarazo tal como se describe en la patente 5752974 de los Estados Unidos. Por medio de este método la composición es inyectada de forma tal que las trompas de Falopio son rellenas/bloqueadas. La rápida hidratación y expansión de la composición previene que el óvulo o la espermia pasen a través o alrededor de la composición. La fibrina actuaría así como una matriz biológica permitiendo la curación natural y que ocurra la formación del tejido fibroso de cicatrización (Brown y otros, 1993). Las moléculas bioactivas (como factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de transformación de crecimiento-alfa (TGF-[alfa]), factor de transformación de crecimiento-beta (TGF-[beta]), factor de crecimiento de células endoteliales humanas (ECGF), factor de estimulación de colonias de granulocitos- macrófagos (GM-CSF), proteína morfogenética ósea (BMP), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y/o factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) también pueden ser incorporadas en la matriz para promover/apoyar la formación de tejido. Un conjunto completo de agentes terapéuticos que se pueden administrar de esta forma se enumeran en la patente WO 2005086697 y se incorpora a la presente por referencia. El

proceso puede ser revertido por extirpación de la porción taponada y reconexión del tubo.

Oclusión Dental: La composición de la invención puede ser usada para ocluir y sellar la línea gingival después de una cirugía dental. La composición se deja hidratar, hinchar o expandir y ocluir proporcionando así una barrera contra los fluidos orales/materiales alimenticios y bacterias. La composición absorbible será degradada y reemplazada por tejido natural.

Oclusión Vascular: puede ser empleada para limitar o bloquear el flujo de sangre a un vaso sanguíneo durante una procedimiento quirúrgico o durante el tratamiento de una patofisiología. Los ejemplos de dichas patofisiologías podrían comprender el limitar el flujo de sangre a un tumor o a un aneurisma. La habilidad de administrar agentes terapéuticos junto con la composición puede aumentar adicionalmente la idoneidad de la composición. En el caso de un aneurisma el flujo de sangre al vaso debilitado puede ser restringido y se puede incorporar una molécula vasoactiva para permitir el remodelamiento de la vasculatura alrededor del vaso debilitado. La ventaja de la composición de la invención es la hinchazón o expansión que asegura un ajuste preciso entre la composición y el vaso. La alteración del contenido del plastificante de la fibrina puede permitir un ajuste preciso de la captación de agua, hinchamiento, degradación y liberación de los agentes terapéuticos.

Ejemplo III: Administración Local de Medicamento

El uso de la composición como un vehículo para la administración local de medicamentos para tratar estados de enfermedad tales como enfermedad cardiovascular, enfermedad degenerativa del disco, úlceras pépticas hemorrágicas o para el tratamiento de tumores. La composición puede ser inyectada como un líquido o como un gel pre-formado dentro/adyacente o distante al tejido afectado. La administración en el sitio específico del material evitaría la necesidad de una alta dosis sistémica para alcanzar niveles eficaces de dosificación en el tejido, reduciendo así la posibilidad de toxicidad. También es posible que la composición tenga funciones mecánicas además de la liberación de un agente terapéutico. Por ejemplo en una úlcera péptica hemorrágica, la composición de la invención puede ser inyectada de forma adyacente a la úlcera en donde actuaría de manera mecánica para restringir el flujo de sangre hacia el área. Este efecto sería potenciado por la administración local de la epinefrina vasoconstrictora. De forma similar, la formulación podría ser usada para proporcionar soporte mecánico en la reparación de disco degenerativo mientras que de manera simultánea administra agentes anti-inflamatorios o esteroides.

Las citotoxinas y/o anticuerpos, analgésicos, anticoagulantes, compuestos antiinflamatorios, composiciones antimicrobianas, citoquinas, medicamentos, factores de crecimiento, interferonas, hormonas, lípidos, hueso desmineralizado o proteínas morfogenéticas óseas, factores inductores de cartílago, oligonucleótidos, polímeros, polisacáridos,

polipéptidos, inhibidores de proteasa, vasoconstrictores, vasodilatadores, vitaminas y minerales (Patente RE38192), las propiedades materiales mejoradas de la presente invención y la habilidad de ajustar a la medida las velocidades de liberación (Figura 1) hacen que esta sea más adecuada como vehículo de administración local de medicamentos. Las clases adecuadas de agentes terapéuticos incluyen, mas no están limitadas a, agentes vasoactivos, agentes neuroactivos, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, anestésicos y relajantes musculares, esteroides, antibióticos, anticoagulantes, agentes anti-inflamatorios, agentes antiproliferativos, agentes antiúlceras, antivirales, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, agentes profilácticos, antígenos y anticuerpos. Un conjunto completo de los agentes que pueden ser administrados de esta forma se enumera en las patentes WO 200586697 y en la patente no. 6605294 de los Estados Unidos, las cuales son incorporadas en su totalidad a la presente por referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso como relleno de espacios vacíos o lumenes de tejidos blandos, dicha composición comprende fibrinógeno, trombina, al menos un plastificante y micropartículas que tiene un diámetro promedio entre 0,01 - 200 μm o menos.
2. La composición de la reivindicación 1 en donde las micropartículas son micropartículas que contienen calcio.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2 que comprende adicionalmente un agente de contraste a los rayos X.
4. La composición de la reivindicación 1 o 2 que comprende adicionalmente un agente de contraste seleccionado del grupo consistente en agentes de contraste a los rayos X, agentes de contraste para Tomografía Computarizada (CT) y agentes de contraste para Tomografía por Resonancia Magnética Nuclear (MRI).
5. La composición de las reivindicación 1, 2, 3 o 4 que comprende además un componente adicional seleccionado del grupo consistente en factores de crecimiento, agentes quimioterapéuticos, agentes farmacológicos y agentes biológicamente activos tales como antibióticos seleccionados del grupo consistente en aminoglicosidos, carbacefemas, carbapenemas, cefalosporinas, glicopéptidos, marolides, monobactamas, penicilinas, polipéptidos, sulfonamidas y tetraciclicos solubles en agua y solubles

57

en solventes orgánicos, y plata particulada/coloidal o tioles de bismuto; factores de crecimiento y agentes biológicamente activos seleccionados del grupo consistente en factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de transformación de crecimiento-alfa (TGF-[alfa]), factor de transformación de crecimiento-beta (TGF-[beta]), factor de crecimiento de células endoteliales humanas (ECGF), factor de estimulación de colonias de granulocitos- macrófagos (GM-CSF), proteína morfogenética ósea (BMP), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y/o factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); terapéuticos seleccionados del grupo consistente en citotoxinas, anticuerpos, analgésicos, anticoagulantes, compuestos anti-inflamatorios, composiciones antimicrobianas, citoquinas, interferonas, hormonas, lípidos, proteínas de hueso desmineralizado, factores inductores de cartílago, oligonucleótidos, polímeros, polisacáridos, polipéptidos, inhibidores de proteasa, vasoconstrictores, vasodilatadores, vitaminas y minerales, agentes vasoactivos, agentes neuroactivos, anestésicos, relajantes musculares, esteroides, anticoagulantes, agentes anti-inflamatorios, agentes antiproliferativos, agentes antiúlceras, antivirales, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, agentes profilácticos, antígenos y anticuerpos.

- 52
6. La composición de las reivindicaciones 1 y 5 en donde el componente adicional puede estar contenido ya sea en el fibrinógeno, la trombina, el plastificante o en las micropartículas.
 7. La composición de la reivindicación 1, en donde el componente fibrinógeno contiene una o más de las siguientes proteínas seleccionadas del grupo consistente en fibronectina, proteínas asociadas celulares y proteínas derivadas del plasma.
 8. La composición de la reivindicación 1 en donde el componente fibrina comprende al menos una proteína seleccionada del grupo consistente en Factor XIII, proteasas, inhibidores de proteasa o mezclas de estos.
 9. La composición de las reivindicaciones 1 o 2 en donde el componente trombina contiene las micropartículas.
 10. La composición de la reivindicación 9 en donde la micropartícula es una micropartícula que fosfato de calcio.
 11. La composición de las reivindicaciones 1, 2 o 9 en donde el agente de contraste es un compuesto orgánico que contiene yodo.
 12. La composición de la reivindicación 11 en donde el compuesto orgánico contiene un elemento de tierras raras.

13. La composición de la reivindicación 12 en donde el compuesto orgánico contiene gadolinio.
14. La composición de las reivindicaciones 3 u 11 en donde el agente de contraste es seleccionado del grupo consistente en diatrizoato, iodecol, iodixanol, iofratol, iogulamida, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromide, iotrol, ioversol, ioxagulato y metrizamida y mezclas de estos.
15. La composición de la reivindicación 1 en donde la cantidad de plastificante en la composición es del 10 al 80% de la formulación final.
16. La composición de la reivindicación 15 en donde la cantidad de plastificante es del 15 al 60% p/v de la formulación final.
17. La composición de la reivindicación 16 en donde la cantidad de plastificante en la composición es del 20 al 40% p/v de la formulación final.
18. La composición de la reivindicación 2 en donde la partícula que contiene calcio se selecciona del grupo consistente en fosfato tricálcico, fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta, fosfato de calcio, un polimorfo de fosfato de calcio, hidroxiapatita, carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta y mezclas de estos.

19. La composición de la reivindicación 1 o 2 en donde las micropartículas tienen un diámetro promedio de 0,01 μm a 100 μm .

20. La composición de la reivindicación 19 en donde las micropartículas tienen un diámetro promedio de 0,01 μm a 50 μm .

21. La composición de la reivindicación 1 o 2 en donde el peso de la micropartícula es del 1 al 50% p/p de la composición total.

22. La composición de la reivindicación 1 o 2 en donde el peso de la micropartícula es del 10 al 45% p/p de la composición total.

23. La composición de la reivindicación 1 o 2 en donde el peso de la micropartícula es del 30 al 40% p/p de la composición total.

24. La composición de la reivindicación 1 en donde la cantidad de fibrina en la composición es de 10 a 200 mg/ml.

25. La composición de la reivindicación 1 en donde la cantidad de fibrina en la composición es de 25 mg/ml a 50 mg/ml.

26. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición está presente en forma de una solución dependiendo de las relaciones de los componentes.

✓✓

27. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición está presente en forma de dispersión dependiendo de las relaciones de los componentes.

28. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición está presente en forma de un sólido dependiendo de las relaciones de los componentes.

RESUMEN

La presente invención enseña una composición inyectable a base de fibrina, totalmente reabsorbible, suave, elástica y micro-porosa, para uso como relleno de espacios vacíos y lumenes de tejidos blandos. La composición de la presente invención exhibe características físicas, tales como propiedades mecánicas, típicamente observadas en elastómeros y estabilidad mecánica, las cuales son superiores a las de la fibrina sola. Es posible adaptar y alterar de manera efectiva distintas propiedades de la composición de la presente invención ajustando el tipo y el contenido de las partículas así como del plastificante que contiene la composición de relleno de espacios vacíos.

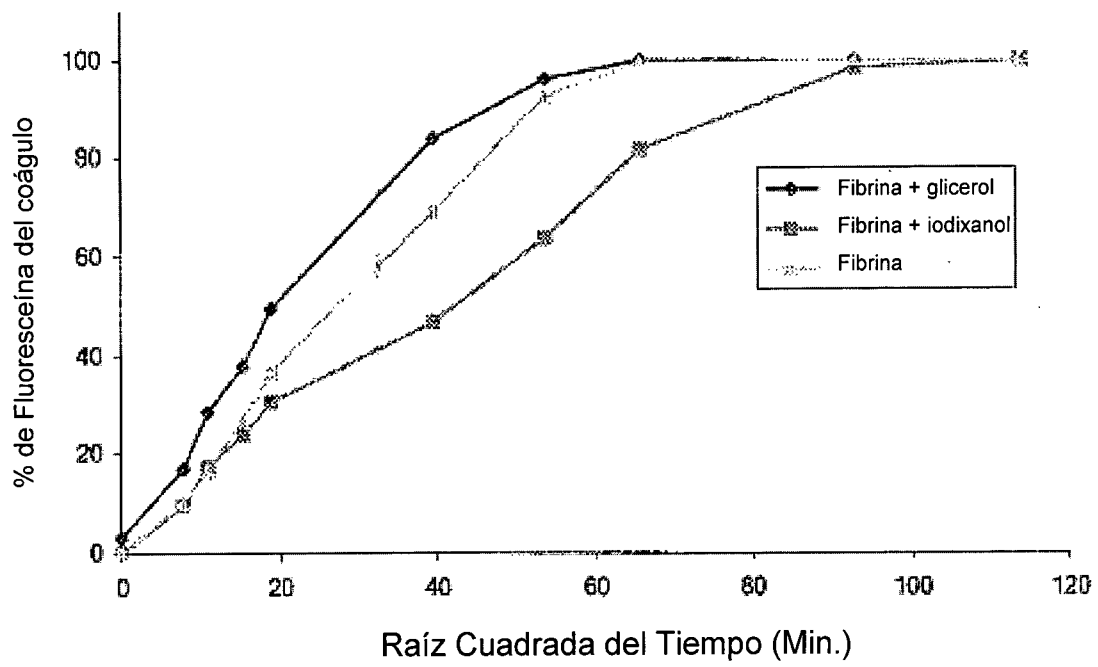


Fig 1.

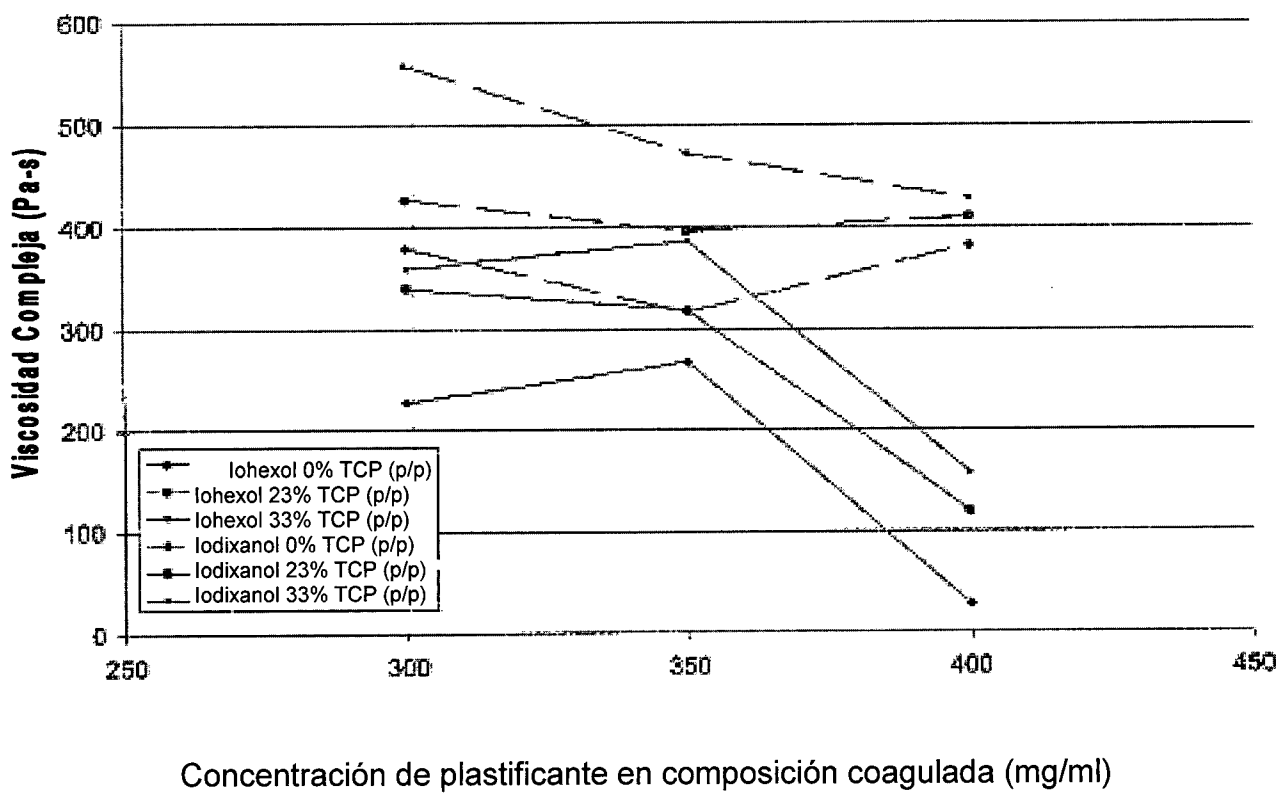
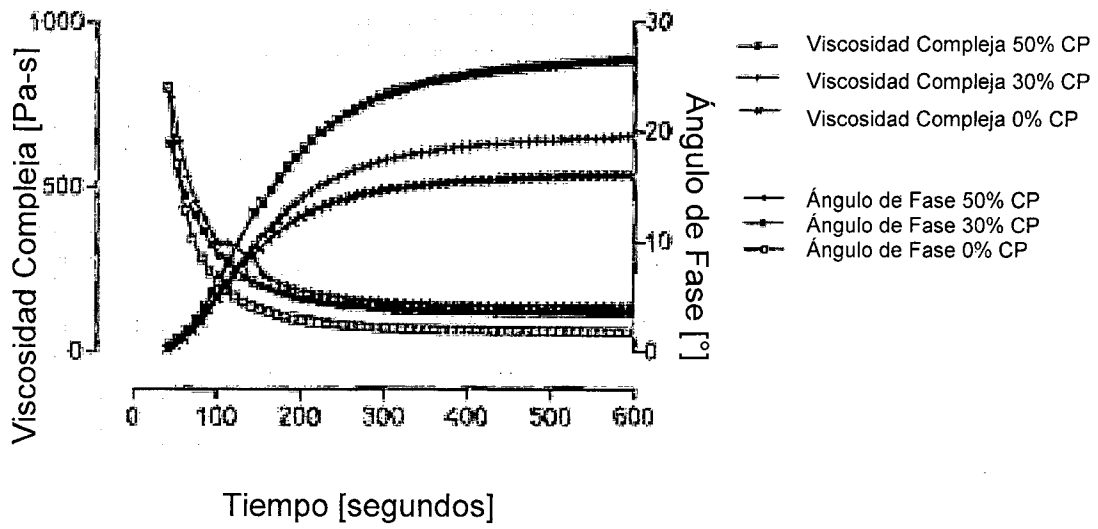
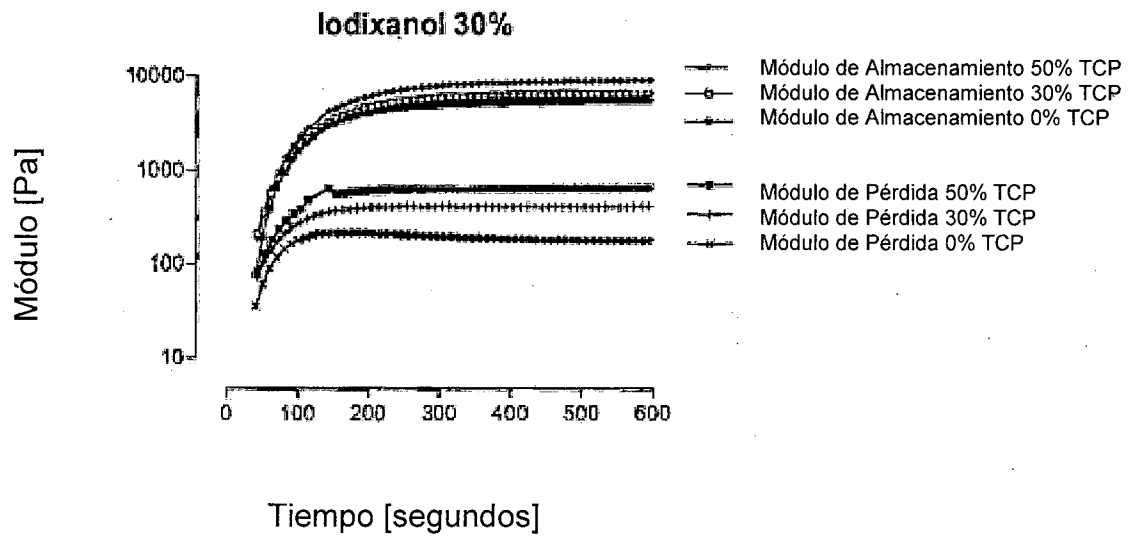


Fig 2.

59



61

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-120181- -00000-0000

Fecha: 2009-10-26 16:51:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 66,543
FECHA : SEPTIEMBRE 7 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854583	07/09/2009	52,455,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD	228,000.00
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	228,000.00
		TOTAL :	228,000.00

SON: DOSCIENTOS VEINTIOCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

0020: 13936 -841 -028 -9.

62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-120181-00000-0000

Fecha: 2009-10-26 16:51:04

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 62

NIT : 800176084

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 68,560
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854546	14/09/2009	33,365,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	643,000.00
30		PRORROGAS Y RENOVACIONES	643,000.00
		TOTAL :	\$ 643,000.00

SDN: SEISCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010139136 - 041-072-4

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

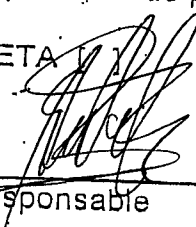
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐


INCOMPLETA ☐

Firma Responsable