



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102010901879370
Data Deposito	11/10/2010
Data Pubblicazione	11/04/2012

Classifiche IPC

Titolo

COMPOSIZIONE EMOSTATICA E SUOI USI.

DESCRIZIONE

Annessa a domanda di brevetto per INVENZIONE INDUSTRIALE
avente per titolo:

"COMPOSIZIONE EMOSTATICA E SUOI USI"

5 A nome: BATTISTA Antonio e
NOVI Alessandra

residenti in: Via Posidonia 225 - SALERNO e

Via Alessandro Rossi 48 - ERCOLANO (NA)

Mandatari: Ing. Dario ALDE', Albo iscr. nr. 1338 B, Ing.

10 Matteo BARONI, Albo iscr. nr. 1064 BM, Ing.

Marco BELLASIO, Albo iscr. nr. 1088 B, D.ssa

Cristina BIGGI, Albo iscr. nr. 1239 B, Dott.

Carlo BOTTERO, Albo iscr. nr. 560 BM, Ing.

Marco BRASCA, Albo iscr. nr. 1094 BM, Ing.

15 Carlo Raoul GHIONI, Albo iscr. nr. 280 BM,

Ing. Simona INCHINGALO, Albo iscr. nr. 1341B,

Ing. Martino SALVADORI, Albo iscr. nr. 438 BM,

Ing. Marco SGOBBA, Albo iscr. nr. 1206 B, P.I.

Fabrizio TANSINI, Albo iscr. nr. 697 BM, Ing.

20 Luigi TARABBIA, Albo iscr. nr. 1005 BM, Ing.

Lucia VITTORANGELI, Albo iscr. nr. 983 BM,

Ing. Gianluca ZANELLATO, Albo iscr. nr. 1337

B, della BUGNION S.p.A. domiciliati presso

quest'ultima in MILANO - Viale Lancetti 17.

25 *****

La presente invenzione riguarda una composizione
emostatica comprendente fibrinogeno e trombina ed i suoi
usi.

Ogni intervento chirurgico è associato a perdite
30 ematiche perioperatorie le quali provocano accumuli di
sangue o di altri fluidi nei tessuti attigui ad una

ferita chirurgica. Le perdite ematiche perioperatorie sono spesso così significative da richiedere il supporto trasfusionale e possono mettere in pericolo la vita del paziente.

5 Allo scopo di ridurre le perdite ematiche e quindi i rischi connessi si è da sempre cercato di accelerare il processo emostatico a livello del tessuto interessato. Attualmente sono noti numerosi agenti emostatici naturali o sintetici, per esempio i prodotti a base di
10 collagene, le spugne di gelatine riassorbibili, i composti di cellulosa ossidata e le colle a base di cianacrilato sintetico.

Tuttavia, il prodotto che maggiormente si avvicina al "tappo emostatico" ideale è considerato la cosiddetta
15 "colla di fibrina".

La "colla di fibrina" è una sorta di adesivo che comprende essenzialmente due composti: un concentrato di fibrinogeno (contenente anche altri fattori attivi nei processi emostatici quali il fattore XIII, la
20 fibronectina e l'aprotinina) ed una soluzione di trombina.

Questi due componenti vengono miscelati in presenza di ioni calcio solo al momento dell'uso in modo da dare inizio alle reazioni che caratterizzano le fasi finali
25 del processo emostatico.

Infatti, all'atto della miscelazione la trombina scinde il fibrinogeno liberando i fibrinopeptidi A e B dalle catene alfa e beta della molecola. I monomeri di fibrina che si formano interagiscono immediatamente
30 polimerizzando.

Il processo di polimerizzazione dei monomeri di fibrina

coinvolge la formazione di legami a idrogeno tra i vari monomeri per formare una trama che definisce un primo coagulo gelatinoso, debole e piuttosto instabile.

Inoltre, la trombina attiva anche il fattore XIII che, in presenza di ioni calcio, catalizza la conversione dei deboli legami ad idrogeno, formati tra i monomeri di fibrina, in forti legami covalenti. Il risultato di questa catalisi è la formazione di un coagulo stabile, insolubile e non friabile.

Il fattore XIII svolge anche un ruolo molto importante nella protezione del coagulo dalla degradazione precoce operata dalla plasmina plasmatica. Infatti, il fattore XIII inibisce indirettamente la plasmina inducendo il legame di un inibitore della plasmina al coagulo.

Infine, il fattore XIII concorre anche ad aumentare l'adesione del coagulo alla sede della lesione poiché interagisce con la fibronectina e con altre glicoproteine plasmatiche.

Attualmente sono disponibili in commercio diversi prodotti identificati come colla di fibrina tra i quali i più comunemente utilizzati sono noti con il nome commerciale di TissucolTM/TisselTM, BiocolTM e BeriplastTM.

La colla di fibrina, come prodotto emostatico, evidenzia interessanti caratteristiche. Infatti, essa non è tossica per i tessuti su cui viene applicata, promuove la formazione rapida di un coagulo aderente ai tessuti, è riassorbibile completamente nell'arco di qualche giorno ed è anche in grado di stimolare i processi riparativi e la crescita dei tessuti lesi sul sito di applicazione.

Tuttavia, come è stato prima anticipato, essa viene

preparata e commercializzata come prodotto a due componenti (il concentrato di fibrinogeno e la trombina) che sono fisicamente separati. La separazione dei due componenti è necessaria per evitare che le molecole di fibrinogeno e trombina vengano in contatto e reagiscano prima dell'effettivo utilizzo.

Una soluzione a questa limitazione è offerta da prodotti quali il TissucolTM in cui i due componenti sono caricati, in forma di soluzione liquida, in due siringhe che possono essere inserite, successivamente all'atto dell'uso, in un porta siringhe a doppio canale (duploject) che consente alle due soluzioni di rimanere separate ed interagire solo al momento della fuoriuscita dall'ago.

Un'altra soluzione attualmente in commercio (con il marchio TachosilTM) prevede l'uso di un supporto, in particolare un tessuto a base di collagene, sulla cui superficie sono fissate le molecole responsabili della coagulazione del sangue (si vedano ad esempio i brevetti EP0059265, EP1343542, WO97/37694).

Questo supporto può essere collocato direttamente sulla ferita in modo che le molecole vengano localmente liberate e possano reagire per formare il coagulo ed arrestare la fuoriuscita di materiale ematico.

Questo tipo di emostatico è indicato, essenzialmente, per gli interventi chirurgici che coinvolgono i distretti corporei di facile accesso. Infatti, il chirurgo o l'operatore addetto può modellare questo tipo di tessuto in modo da soddisfare le richieste dello specifico intervento chirurgico; successivamente, il tessuto emostatico, tagliato *ad hoc*, può essere

applicato direttamente sulla superficie sanguinante esercitando una minima pressione.

Tuttavia, l'applicazione di un tessuto emostatico come sopra descritto risulta problematico in tutti quegli
5 interventi chirurgici che riguardano distretti il cui accesso è poco agevole (per esempio le cavità nasali, l'intestino, la vagina, gli alveoli dentali, il canale ano-rettale).

Infatti, per quanto il chirurgo possa configurare il
10 tessuto emostatico in modo da adattarlo il più possibile alla regione di interesse, l'esecuzione dell'applicazione topica del tessuto emostatico e la sua localizzazione stabile in una regione anatomicamente molto circoscritta e scomoda è operativamente
15 problematica.

Per esempio, allo scopo di bloccare le epistassi durante e dopo gli interventi al naso si applicano dei tamponi naso-sinusali (nasal dressing) che sono fastidiosi e possono spostarsi e/o essere ingeriti.

20 Anche gli interventi chirurgici alle orecchie od alla cavità vestibolare prevedono l'applicazione di ingombranti e fastidiosi tamponi otoiatrici.

Per questi tipi di interventi l'alternativa all'uso di un tessuto emostatico, ad oggi, è il prodotto liquido a
25 due componenti prima descritto, che devono essere preparati al momento dell'uso.

Per esempio, i due componenti del TissucolTM sono due soluzioni che vanno disciolte, al momento dell'uso e ad alta temperatura. In particolare, esse devono essere
30 miscelate accuratamente e lentamente per consentire una miscelazione omogenea e per evitare che si formi schiuma

(solitamente per la dissoluzione si preferisce utilizzare un apposito dispositivo). Successivamente, il chirurgo preleva delle quantità pre-stabilite di ciascuna soluzione utilizzando due siringhe che, una volta caricate, vengono inserite in un dispositivo in grado di consentire il contatto e la miscelazione delle due soluzioni solo all'atto dell'applicazione sulla ferita (cioè quando la soluzione fuoriesce dall'apposito ago).

Trattandosi di un prodotto liquido, risulta difficile fissarlo topicamente allo scopo di evitare la sua diffusione in aree limitrofe. Inoltre, la preparazione di un emostatico liquido a due componenti è laboriosa e richiede tempo. Infatti, la preparazione delle due soluzioni che lo compongono deve essere realizzata con cura ed in maniera estemporanea allo scopo di garantire la corretta composizione dell'emostatico che poi viene applicato sulla ferita.

La Richiedente ha ora sorprendentemente trovato che, disperdendo il fibrinogeno e la trombina in un mezzo lipofilo, si ottiene una composizione emostatica stabile in grado di rispondere alle esigenze del settore sopraesposte e di superare i limiti dell'arte nota.

Infatti, la composizione della presente invenzione è un emostatico fluido, formulato come un'unica sospensione, comprendente fibrinogeno e trombina, che risulta stabile nel tempo e che è in grado di innescare il processo emostatico solo quando viene a contatto con il sangue o sue frazioni.

Inoltre, tale sospensione è dotata di maggiore consistenza rispetto ai prodotti emostatici noti

nell'arte. Pertanto, essa può essere applicata *in situ* ed, essendo un mezzo denso, non invaderà le regioni limitrofe non interessate dall'emorragia.

Inoltre, essendo fluida, detta composizione può essere
5 agevolmente applicata con un dispositivo allo scopo di coadiuvare l'emostasi in qualsiasi area del corpo, anche nei distretti difficilmente raggiungibili di cui sopra.

In particolare, essa è adatta per favorire l'emostasi durante gli interventi chirurgici che interessano i
10 distretti corporei anatomicamente piccoli e/o scomodi, per esempio per gli interventi alle vie nasali, per la chirurgia colo-rettale, per gli interventi alla vagina oppure di tipo otoiatrico od odontoiatrico.

In un primo aspetto, la presente invenzione riguarda
15 pertanto una composizione emostatica comprendente fibrinogeno e trombina dispersi in un mezzo lipofilo. Preferibilmente, detto mezzo lipofilo è sostanzialmente anidro.

Preferibilmente, il mezzo lipofilo è scelto tra:
20 idrocarburi, esteri di acidi grassi e loro combinazioni. Per quanto riguarda gli idrocarburi, questi sono in genere miscele di idrocarburi in forma liquida o solida, per esempio vaselina o petrolato (vale a dire una miscela di paraffine). La vaselina o petrolato può
25 essere in forma di gel o di pasta cerosa semitrasparente.

Per quanto concerne gli esteri di acidi grassi, questi possono essere in particolare oli vegetali od animali, in particolare mono-, di- o tri-gliceridi di acidi
30 grassi. Preferibilmente possono essere impiegati oli vegetali. Gli acidi grassi possono essere scelti ad

esempio tra: acido capronico, acido caprilico, acido laurico, acido miristico, acido palmitico, acido stearico, acido arachico, acido palmitoleico, acido oleico, acido linoleico, o loro miscele.

5 In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, la composizione comprende:

(a) fibrinogeno in una quantità da 70 a 98% in peso, preferibilmente da 85 a 95% in peso;

10 (b) trombina in una quantità da 2 a 30% in peso, preferibilmente da 5 a 15% in peso.

Nell'ambito della presente descrizione e delle rivendicazioni allegate, eccetto dove diversamente indicato, le percentuali dei vari componenti sono espresse rispetto al peso complessivo dei componenti (a) e (b).

15 In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, la composizione comprende ulteriormente il fattore XIII della coagulazione.

Preferibilmente, detto fattore XIII della coagulazione è presente in una quantità da 65 a 98% in peso, più preferibilmente da 75 a 95% in peso.

In un'ulteriore forma di realizzazione preferita dell'invenzione, la composizione comprende inoltre calcio cloruro.

25 Preferibilmente, il calcio cloruro è presente in una quantità da 0,5 a 15%, più preferibilmente da 1 a 10%.

Preferibilmente, il fibrinogeno, la trombina e/o il fattore XIII della coagulazione sono di origine umana, ad esempio ottenuti da sangue o plasma umano.

30 Alternativamente, il fibrinogeno, la trombina e/o il fattore XIII della coagulazione sono di origine

ricombinante, cioè ottenuti tramite tecniche di ingegneria genetica.

La concentrazione complessiva dei componenti attivi presenti nella composizione secondo la presente
5 invenzione (vale a dire fibrinogeno, trombina ed eventualmente fattore XIII della coagulazione e calcio cloruro) è preferibilmente da 2% a 40% in peso, più preferibilmente da 5 a 25% in peso, rispetto al peso complessivo della composizione.

10 La composizione secondo la presente invenzione può in genere presentarsi in forma di sospensione oleosa, di crema o di gel.

La composizione può ulteriormente comprendere eccipienti di varia natura, ad esempio: amminoacidi (ad esempio l-arginina idrocloruro, l-isoleucina idrocloruro), sali
15 (ad esempio sodio cloruro, sodio citrato, sodio glutammato), proteine (ad esempio albumina).

In una forma preferita di realizzazione, la composizione può inoltre comprendere tocoferolo (vitamina E), in
20 particolare alfa-tocoferolo, il quale svolge un'attività coadiuvante nella rigenerazione tissutale.

Secondo un ulteriore aspetto, la presente invenzione concerne l'uso della composizione di cui sopra come
medicamento.

25 In particolare, la composizione secondo l'invenzione è indicata nel trattamento di emorragie, in particolare nel trattamento emostatico di supporto durante e/o dopo interventi chirurgici.

Infatti, la composizione dell'invenzione è
30 particolarmente utile per favorire l'emostasi, in quanto, quando messa a contatto con il sangue, svolge

rapidamente un'azione di attivazione delle ultime fasi della cascata emostatica. Inoltre, tale composizione, quando posta a contatto con tessuti, è in grado di favorire la rigenerazione tissutale, per cui risulta
5 vantaggiosamente applicabile su zone in cui è avvenuta una perdita di sostanza cutanea, mucosa, muscolare e/o connettivale.

In particolare, la composizione secondo la presente invenzione è utile per uso topico e/o epilesionale.

10 Infatti, dal momento che la composizione lipofila è molto densa, il chirurgo è in grado di effettuare un'applicazione topica dell'emostatico molto precisa senza rischiare che esso si disperda in zone di non interesse. Inoltre, trattandosi di un prodotto
15 iniettabile, essa può essere applicata per iniezione, ad esempio tramite una siringa, che consente di raggiungere anche distretti di difficile accesso.

La composizione dell'invenzione risulta particolarmente vantaggiosa per coadiuvare l'emostasi e/o per la
20 rigenerazione tissutale durante e/o dopo interventi chirurgici molto delicati, per esempio è utile per interventi di chirurgia cardiovascolare, toracica, addominale, rettale, epatica e maxillofacciale, oppure per interventi neurochirurgici.

25 In particolare, la composizione dell'invenzione è utile per applicazioni endo-rettali, endo-vaginali, endo-nasali, otoiatriche od odontoiatriche.

In particolare, la composizione dell'invenzione è vantaggiosamente utilizzata per coadiuvare l'emostasi
30 durante gli interventi di chirurgia vascolare, per esempio negli scomodi distretti colo-rettali e/o durante

gli interventi di anastomosi.

La composizione secondo la presente invenzione può essere prodotta tramite miscelazione meccanica dei vari componenti e del mezzo lipofilo nelle proporzioni prestabilite, così da ottenere una miscela il più possibile omogenea. Questa viene poi preferibilmente sottoposta ad un processo di sterilizzazione, ad esempio tramite applicazione di raggi gamma oppure per contatto con ossido di etilene. Trattandosi di prodotti termolabili, la sterilizzazione non può essere condotta tramite riscaldamento.

ESEMPIO

E' stata preparata una sospensione in paraffina liquida F.U. contenente i seguenti componenti (quantità espresse rispetto ad 1 ml di sospensione):

Fibrinogeno umano 90 mg (pari al 48% in peso)

Trombina umana 7,6 mg (pari al 4.05%)

Fattore XIII della coagulazione 84 mg (pari al 44.8%)

Calcio Cloruro 5,9 mg (pari a 3.15%)

Le percentuali sono espresse rispetto al peso complessivo dei componenti attivi.

La composizione è stata messa a contatto con un campione di sangue umano: si è osservata coagulazione del sangue in un tempo di circa 20 sec., con formazione di un coagulo stabile, come confermato da analisi istologica. Il medesimo risultato, ma con tempi più lunghi (60 sec. e 90 sec. rispettivamente), è stato ottenuto con le medesime quantità di principi attivi dispersi in un volume doppio (2 ml) ed in un volume quadruplo (4 ml).

RIVENDICAZIONI

1. Composizione emostatica comprendente fibrinogeno e trombina dispersi in un mezzo lipofilo.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1, in cui
5 detto mezzo lipofilo è scelto tra: idrocarburi, esteri di acidi grassi, e loro combinazioni.

3. Composizione secondo la rivendicazione 2, in cui detto mezzo lipolifo è una miscela di idrocarburi in forma liquida o solida.

10 4. Composizione secondo la rivendicazione 3, in cui detto idrocarburo è vaselina o petrolato.

5. Composizione secondo la rivendicazione 2, in cui gli acidi grassi sono scelti tra: acido capronico, acido caprilico, acido laurico, acido miristico, acido
15 palmitico, acido stearico, acido arachico, acido palmitoleico, acido oleico, acido linoleico, e loro miscele.

6. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente:

20 (a) fibrinogeno in una quantità da 70 a 98% in peso, preferibilmente da 85 a 95% in peso;

(b) trombina in una quantità da 2 a 30% in peso, preferibilmente da 5 a 15% in peso.

7. Composizione secondo una qualsiasi delle
25 rivendicazioni precedenti, comprendente ulteriormente il fattore XIII della coagulazione.

8. Composizione secondo la rivendicazione 7, in cui detto fattore XIII della coagulazione è presente in una quantità da 65 a 98% in peso, preferibilmente da 75 a
30 95% in peso.

9. Composizione, secondo una qualsiasi delle

rivendicazioni precedenti, comprendente ulteriormente calcio cloruro.

10. Composizione secondo la rivendicazione 9, in cui detto calcio cloruro è presente in una quantità da 0,5 a 15%, preferibilmente da 1 a 10%.

11. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la concentrazione complessiva dei componenti attivi è da 2% a 40% in peso, preferibilmente da 5 a 25% in peso, rispetto al peso complessivo della composizione.

12. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti per uso come medicamento.

13. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11 per uso nel trattamento di emorragie, in particolare nel trattamento emostatico di supporto durante e/o dopo interventi chirurgici.

14. Composizione secondo la rivendicazione 13, nel trattamento emostatico di supporto durante e/o dopo interventi chirurgici tramite applicazione endo-rettale, endo-vaginale, endo-nasale, otoiatrica od odontoiatrica.

p.i. BATTISTA Antonio

NOVI Alessandra

IL MANDATARIO

Dr. Carlo Bottero

(Albo iscr. n. 560 BM)