

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 935 765**

51 Int. Cl.:

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

A61K 31/722 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.01.2019 PCT/US2019/013179**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2019 WO19140181**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2019 E 19703448 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2022 EP 3737432**

54 Título: **Polvo para hemostasia**

30 Prioridad:

12.01.2018 US 201862616751 P

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

09.03.2023

73 Titular/es:

**BOSTON SCIENTIFIC SCIMED INC. (100.0%)
One Scimed Place
Maple Grove, Minnesota 55311, US**

72 Inventor/es:

**FREDRICKSON, GERALD;
SMITH, AMANDA L.;
PIC, ANDREW;
GERVASIO, SOPHIA y
LYDECKER, LAUREN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 935 765 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Polvo para hemostasia

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional estadounidense No. 62/616,751 depositada el 12 de enero de 2018, titulada "Polvo para Hemostasia".

Antecedentes

- 10 El sangrado gastrointestinal afecta anualmente a millones de personas. Determinados casos de sangrado interno no pueden ser controlados de manera eficaz mediante las tecnologías hemostáticas habituales, como por ejemplo, grapas, cauterio o ligadura con banda. Las heridas, las zonas quirúrgicas, el tejido enfermo, los lechos ulcerosos y las varices gástricas, entre otros, son emplazamientos en los que pueden fracasar los medios de hemostasia convencionales, determinando estancias hospitalarias prolongadas e incluso la muerte.

El documento WO 20120583 12 divulga unas composiciones para cauterización de heridas que comprenden mezclas en polvo seco de partículas de quitosano y partículas de polisacáridos oxidados.

Sumario

- 15 La invención se define en las reivindicaciones. Cualquier materia que caiga fuera del alcance de las reivindicaciones se aporta únicamente con fines informativos.

- 20 En diversos aspectos, la presente divulgación pertenece al ámbito de los procedimientos (no reivindicados) J Z de tratamiento o prevención del sangrado en una zona de tejido, que comprende la aplicación de una composición en polvo de quitosano sobre la zona de tejido, procedimiento en el que la composición en polvo de quitosano comprende un quitosano transformado en derivado.

En diversas formas de realización, la zona de tejido puede ser una luz del cuerpo, por ejemplo, una zona del tracto gastrointestinal. Cuando la zona de tejido es una luz del cuerpo, puede ser aplicado el polvo de quitosano, por ejemplo, por medio de un catéter u otro dispositivo apropiado.

- 25 En diversas formas de realización, las cuales pueden ser utilizadas en combinación con los aspectos y formas de realización referidos, el polvo puede ser fluidificado en un gas (por ejemplo, CO₂, nitrógeno, aire, etc.) para formar un polvo fluidificado e inyectado en la zona de tejido. En dichas formas de realización, el polvo fluidificado puede salir del catéter a una velocidad que oscile entre 15 y 50 m/s, entre otras posibles velocidades.

- 30 La invención pertenece al ámbito de las composiciones en polvo para su aplicación en una zona de tejido, donde las composiciones en polvo comprenden unas primeras partículas que comprenden un derivado de quitosán mezclado con unas segundas partículas que comprenden un agente de reticulación covalente que interactúa de manera covalente con las primeras partículas tras su exposición a la humedad, comprendiendo las primeras partículas quitosano modificado por tiol y comprendiendo las segundas partículas una molécula que incorpora una pluralidad de grupos insaturados.

- 35 En algunas formas de realización, que pueden ser utilizadas en combinación con los aspectos y formas de realización referidos, las primeras partículas comprenden un derivado de quitosán y las segundas partículas comprenden un agente de reticulación covalente. De acuerdo con la invención, las primeras partículas comprenden quitosano modificado por tiol y las segundas partículas comprenden una molécula que incluyen una pluralidad de grupos insaturados.

- 40 En diversos aspectos, la presente divulgación pertenece al campo de las composiciones en polvo para su aplicación a una zona de tejido, que comprenden un quitosano transformado en derivado.

En algunas formas de realización, que pueden ser utilizadas en combinación con los aspectos y formas de realización referidos, el derivado de quitosano es un quitosano transformado en derivado con grupos tiol.

- 45 En diversos aspectos, que pueden ser utilizados en combinación con los aspectos y formas de realización referidos, la divulgación pertenece al ámbito de los ensamblajes de catéter, que son precargados con una composición en polvo de quitosano y que están configurados para administrar la composición de quitosano en polvo en una zona de tejido.

Estos y otros aspectos y formas de realización se describen con mayor detenimiento en la descripción detallada subsecuente.

Descripción detallada

- 50 En diversos aspectos, la presente divulgación pertenece al ámbito de los procedimientos (no reivindicados) para el tratamiento de una zona de tejido (por ejemplo, una herida, una zona quirúrgica, una zona de tejido enfermo, un lecho

ulceroso, una variz gástrica, etc.), en los que un polvo de quitosano es aplicado sobre la zona de tejido. El polvo de quitosano puede ser aplicado, por ejemplo, para tratar un sangrado existente o para impedir o minimizar futuros sangrados que puedan aparecer. En diversas formas de realización, la zona de tejido es un tejido que rodea una luz del cuerpo, por ejemplo, una pared del tracto gastrointestinal. El polvo de quitosano contiene un quitosano transformado en derivado o mezclas de polímeros naturales o sintéticos que contienen dicho elemento. Como se analiza con mayor detalle más adelante, en formas de realización específicas, el polvo de quitosano comprende un quitosano transformado en derivado.

En diversas formas de realización, el polvo de quitosano puede ser aplicado a una zona de tejido por medio de un catéter. Ejemplos de ello pueden ser aquellos ensamblajes de catéter en los que un polvo puede ser fluidificado en un gas (por ejemplo, aire comprimido, nitrógeno, dióxido de carbono, etc.) para formar un polvo fluidificado, el cual sea a continuación inyectado en la zona de tejido. Por ejemplo, puede disponerse un ensamblaje de catéter que incluya (a) un catéter que presente una luz que se extienda a través de aquél, un extremo proximal y un extremo distal que incluya un orificio de salida, y (b) un depósito que contenga un polvo de quitosano. El ensamblaje de catéter puede ser configurado para administrar el polvo de quitosano a partir del depósito, a través de la luz para que salga a través del orificio de salida. En determinadas formas de realización, el ensamblaje de catéter puede incluir un depósito presurizado que contenga un gas presurizado para administrar el polvo de quitosano, a través de la luz y que salga por el orificio de salida. Por ejemplo, el depósito presurizado puede estar situado corriente arriba del depósito y el gas presurizado pueda pasar atravesando el polvo de quitosano, fluidificando de esta manera el polvo de quitosano en el gas para su administración a través de la luz y hacia el exterior por el orificio de salida. En determinadas formas de realización, el catéter es operado de forma que el polvo fluidificado salga del catéter a una velocidad que oscila entre 15 m/s y 50 m/s. Cuando se aplique al tracto gastrointestinal, el polvo de quitosano puede ser aplicado a través de un endoscopio.

En diversos aspectos, la presente divulgación pertenece al ámbito de los catéteres que son precargados con un polvo de quitosano. Por ejemplo, puede disponerse un sistema que incluya un catéter que presente un extremo proximal y un extremo distal que sea parcialmente cargado con polvo de quitosano (con un volumen remanente que sea aire). El catéter puede también incluir un cierre estanco, por ejemplo, un tapón, capuchón u otro mecanismo que pueda retener el polvo de quitosano sobre los extremos proximal y distal del catéter. El sistema puede además estar provisto de un mecanismo para la ruptura del cierre estanco proximal y para aplicar gas al catéter a una presión suficiente para fluidificar el polvo existente en el catéter, expulsar el cierre estanco distal y dispersar el polvo de quitosano fluidificado a partir del extremo distal del catéter para aplicarlo sobre la zona de tratamiento.

Cuando se aplica a una zona de tejido, el polvo de quitosano de acuerdo con la presente divulgación, actúa como una barrera del sangrado asociada con la zona de tejido. El polvo de quitosano actúa como una barrera mediante la absorción de líquidos, los cuales, por ejemplo, pueden ser fluidos corporales como por ejemplo sangre y fluidos gastrointestinales (por ejemplo, jugos pancreáticos, fluido biliar, saliva, etc.) que se encuentren presentes en la zona de tejido, o puede ser un fluido como por ejemplo una solución salina, tampón fosfato salino o fluido de contraste que se aplique sobre la zona de tejido antes de o simultáneamente con o con posterioridad a la aplicación del polvo de quitosano. El polvo de quitosano puede ser utilizado para realizar la hemostasia de zonas de sangrado activo o puede ser utilizado como preventivo respecto de áreas grapadas en zonas de sutura u otras que presenten peligro de sangrado, entre otros usos.

En diversos aspectos, la presente divulgación pertenece al ámbito de los polvos de quitosano que pueden ser utilizados con fines de hemostasia, entre otros usos posibles.

Los polvos de quitosano para su uso en la presente divulgación pueden presentar cualquier tamaño de partícula apropiado. En diversas formas de realización, el tamaño de partícula puede oscilar, por ejemplo, entre menos de 1 μm y 1000 μm (por ejemplo, entre 1 μm hasta 2,5 μm hasta 5 μm hasta 10 μm hasta 25 μm hasta 50 μm hasta 100 μm hasta 250 μm hasta 500 μm hasta 1000 μm), entre otras posibilidades. En este sentido, un polvo de quitosano que presente un tamaño de partículas entre 50 μm y 425 μm actúa de modo satisfactorio cuando es dispensado a través de un catéter de 2,7 mm.

Como se indicó anteriormente, el polvo de quitosano contiene un derivado de quitosán, y, de manera opcional, un polímero natural o sintético.

El quitosano es un polisacárido modificado que contiene distribuidos de manera aleatoria unidades monómeras de D – glucosamina y N – acetil – glucosamina con enlaces β – (1 – 4). El quitosano es producido comercialmente mediante la N – desacetilación alcalina de la quitina, la cual es un polímero tipo celulosa compuesto fundamentalmente por cadenas no ramificadas de glucosa modificada específicamente N – acetil – D – glucosamina.

El grado de desacetilación de los quitosanos comerciales típicamente oscila entre el 75 y el 100% aunque esencialmente cualquier grado de desacetilación es posible. El quitosano es positivamente cargado en soluciones ácidas a neutras con una densidad de carga que depende del pH y del grado de desacetilación. El valor pKa de quitosano generalmente oscila entre 6,1 y 7,0 dependiendo del grado de desacetilación. De esta manera, aunque típicamente sustancialmente insoluble en agua destilada, el quitosano es generalmente soluble en soluciones ácidas acuosas (por ejemplo, pH ~6,6 o inferior).

En diversas formas de realización, pueden emplearse quitosanos modificados, que muestren propiedades mejoradas que incluyan una adherencia mejorada. El quitosano modificado con grupos de tiol se pueden formar mediante la reacción de quitosano con una molécula que incluya uno o más grupos tiol y uno o más grupos adicionales (por ejemplo, grupos de ácido carboxílico) que pueden también designarse en la presente memoria como grupos carboxílicos (para enlazar con el quitosano). En un ejemplo específico, los grupos ácidos carboxílicos de ácido tioláctico pueden ser reaccionados con grupos amino primarios sobre el quitosano a través de elaboraciones químicas adecuadas para formar un enlace de amida covalente. Por ejemplo la conjugación de la carbodiimida funciona mediante la activación de grupos de ácido carboxílico con una carbodiimida apropiada, por ejemplo 1 – etil – 3 (3 – dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC), dicitohexil – carbodiimida (DCC), N, N' – diisopropilcarbodiimida (DIC) para la conjugación directa con amidas primarias (por ejemplo, grupos de aminas primarias sobre el quitosano) por medio de una formación den enlaces de amida. De modo similar, el carbonildiimidazole (CDI) puede ser utilizado en condiciones no acuosas para activar los ácidos carboxílicos para dirigir la conjugación con las amidas primarias (por ejemplo, grupos de aminas primarias sobre el quitosano) por medio de enlaces de amida. Los tioles sobre el quitosano modificado pueden proporcionar una adherencia potenciada mediante la interacción y la forma de enlaces covalentes con un tejido rico en cisteína.

En algunas formas de realización, puede ser empleado un polvo de quitosano en el que el quitosano modificado sea reticulado pero no covalente o reticulado de forma covalente, ya sea antes de la aplicación en una zona de tejido o en el momento de la aplicación en una zona de tejido.

En algunas formas de realización, se proporciona un polvo de quitosano, el cual se convierte en reticulado de manera covalente en su administración sobre el tejido.

De acuerdo con la invención, un primer polvo que comprende un quitosán modificado con grupos tiol, tal como se describió anteriormente, es mezclado con un segundo polvo que comprende una molécula que comprende dos o más grupos no saturados y aplicado al tejido en forma seca. Ejemplos de moléculas que comprenden dos o más grupos insaturados incluyen polímeros hidrofílicos terminados en acrilato. Poliméricos hidrofílicos que pueden estar provistos de una terminación insaturada incluyen los polímeros hidrofílicos anteriormente descritos. Un ejemplo concreto de una molécula que comprende dos o más grupos insaturados es el diacrilato de PEG. La aplicación de dicho polvo al tejido y, a continuación, su mezcla con una solución salina *in situ* irá seguida de un esquema de reacción o adición de Michael. A temperatura corporal y con el pH de la solución salina (7,4) los dos polvos se reticulan para formar un parche cohesivo. En determinadas formas de realización, el primer polvo o el segundo polvo puede incluir un catalizador por ejemplo, una base o un nucleófilo.

EJEMPLO (no de acuerdo con la invención)

Quitosano obtenido de Sigma Aldrich es suspendido en agua en una concentración de quitosano al 2% en peso y un 98% en peso de agua. La mezcla es agitada utilizando un mezclador mecánico a temperatura ambiente. El ácido acético es a continuación añadido durante la agitación de manera que los niveles de pH se nivela cerca del 5,0 después de 5 horas de agitación. Ácido cítrico al 2% en peso (con respecto al peso del quitosano inicialmente usado) es añadido al recipiente y mezclado hasta unas 5 horas adicionales. Este proceso forma un gel que posteriormente es secado. El gel seco es entonces molido en polvo fino para su uso.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una composición en polvo para su aplicación a una zona de tejido, comprendiendo la composición en polvo unas primeras partículas que comprenden un quitosano transformado en derivado mezclado con unas segundas partículas que comprenden un agente de reticulación covalente y que interactúa de manera covalente con las primeras partículas tras su exposición a la humedad,
- en la que las primeras partículas comprenden quitosano modificado con grupos tiol y las segundas partículas comprenden una molécula que incluye una pluralidad de grupos insaturados.
- 2.- La composición de la reivindicación 1, en la que el agente de reticulación covalente es un agente de reticulación polimérico.
- 10 3.- La composición de la reivindicación 1, en la que la molécula que incluye una pluralidad de grupos insaturados es un polímero hidrofílico que incluye grupos terminales insaturados.
- 4.- La composición de la reivindicación 3, en la que el polímero hidrofílico que incluye grupos terminales insaturados es un polímero hidrofílico con terminales de acrilato.
- 15 5.- La composición de la reivindicación 3, en la que el polímero hidrofílico que incluye grupos terminales insaturados es un diatrilato de PEG.
- 6.- La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento o la prevención del sangrado en una zona de tejido del tracto gastrointestinal.
- 7.- La composición para el uso de la reivindicación 6, en la que la composición va a ser aplicada en la zona de tejido por medio de un catéter.
- 20 8.- La composición para el uso de la reivindicación 6, en la que la composición va a ser aplicada al tracto gastrointestinal por medio de un endoscopio.