

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 961 982**

51 Int. Cl.:

A61L 27/00 (2006.01)

A61B 17/56 (2006.01)

A61K 31/765 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

C08G 81/00 (2006.01)

A61B 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2012** E 21171752 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2023** EP 3878483

54 Título: **Composiciones para hemostasia ósea, y métodos para su fabricación**

30 Prioridad:

28.10.2011 US 201161553032 P

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

14.03.2024

73 Titular/es:

BAXTER INTERNATIONAL INC (50.0%)

One Baxter Parkway

Deerfield, IL 60015, US y

BAXTER HEALTHCARE SA (50.0%)

72 Inventor/es:

GORNA, KATARZYNA I.;

GOESSL, ANDREAS y

GULLE, HEINZ

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 961 982 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

Composiciones para hemostasia ósea, y métodos para su fabricación

Las realizaciones de la presente invención se refieren en general a materiales biocompatibles, y más en particular a composiciones biocompatibles para su uso como hemostático óseo y a métodos para su fabricación.

5 Los huesos son órganos vasculares vivos que forman parte del esqueleto del cuerpo. Los huesos pueden incluir una variedad de tipos tisulares, incluyendo médula, endostio, periostio, vasos sanguíneos, epitelio, nervios, cartílago y tejido óseo mineralizado. El sangrado de un hueso cortado o roto es un acontecimiento común en muchos procedimientos quirúrgicos. El sangrado excesivo del hueso durante la cirugía puede dificultar la visión del cirujano del campo quirúrgico, puede dar como resultado la necesidad de transfusiones de sangre y puede estar asociado con complicaciones posoperatorias.

10 Se usan técnicas de cauterización para controlar el sangrado en tejido blando, pero son ineficaces para controlar el sangrado en el hueso. Por tanto, el sangrado en el hueso se ha tratado tradicionalmente mediante el uso de cera para huesos, un producto a base de cera de abejas que puede untarse a través de la superficie cortada para tapar los orificios en el hueso, para reducir o detener el sangrado. Más recientemente, se han propuesto materiales sintéticos de hemostasia ósea, incluyendo Ostene (Ceremed Inc.) y HemaSorb (Orthocon Inc.).

15 El documento US 2009/143830 A1 da a conocer una composición de pasta aloplástica para la reparación ósea reconstructiva. La composición comprende un material aloplástico reabsorbible y un portador que comprende un medio para lograr características termodinámicas de fase inversa cuando se mezcla con el material aloplástico. Los medios para lograr características de fase inversa pueden comprender un copolímero de bloque, tal como un copolímero de bloque de polioxialquileno, que puede ser un copolímero tribloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno.

20 Aunque actualmente se dispone de materiales de hemostasia ósea y proporcionan beneficios reales a pacientes que los necesitan, todavía pueden realizarse muchos avances para proporcionar composiciones mejoradas para hemostasia ósea. Las realizaciones de la presente invención proporcionan soluciones para al menos algunas de estas necesidades pendientes.

25 Un objeto es proporcionar un material biocompatible para su uso como hemostático óseo que supere al menos algunos de los problemas o limitaciones asociados con los productos de hemostático óseo disponibles actualmente. Otro objeto es proporcionar un material biocompatible respectivo que sea una alternativa aceptable comercialmente a los productos de hemostático óseo disponibles en la actualidad.

La presente invención se refiere a las realizaciones definidas en las reivindicaciones adjuntas.

30 Las realizaciones descritas en el presente documento engloban composiciones de hemostático óseo y métodos para su uso y fabricación. Las composiciones de hemostático óseo, tal como se da a conocer en el presente documento, pueden administrarse al hueso cortado o dañado de un paciente para controlar, inhibir o prevenir el sangrado del hueso. Las composiciones a modo de ejemplo para su uso en hemostasia ósea incluyen polímeros sintéticos, reabsorbibles o solubles (por ejemplo, solubles en agua) que después de la aplicación a una superficie o sitio óseo que sangra permanecerán en su lugar temporalmente para proporcionar el efecto deseado de controlar el flujo sanguíneo y luego desaparecerán o se dispersarán lejos de la zona de tratamiento en el plazo de algunos días, dejando así espacio para que crezca hueso nuevo. En algunos casos, puede proporcionarse una composición de hemostático óseo en forma de pasta o similar a una pasta. En algunos casos, puede proporcionarse una composición de hemostático óseo en forma de masa o similar a una masa. Según algunas realizaciones, puede proporcionarse una composición de hemostático óseo en forma no acuosa que es una pasta muy viscosa y similar a una masa.

35 Las composiciones de hemostático óseo a modo de ejemplo pueden incluir gránulos, escamas, polvos o diversas combinaciones de los mismos, de cualquier componente hemostático y biodegradable, y pueden proporcionarse como compuestos de moldeo para hueso o tejido óseo. Las composiciones de hemostático óseo a modo de ejemplo pueden incluir opcionalmente componentes poliméricos naturales, tales como partículas de gelatina reticulada, partículas de quitosano o partículas de colágeno, solas o en combinación con partículas cerámicas tales como partículas de hidroxiapatita, Si-hidroxiapatita o cerámica bifásica sustituida con Sr, en un portador maleable y moldeable a base de composiciones o mezclas poliméricas.

40 Pueden usarse diversas formulaciones a base de composiciones de copolímero al azar y no al azar incluyendo, sin limitación, poloxámero 407, Pluronic con propiedades hidrófobas (por ejemplo, L-31, L61) y Pluriol V-10, junto con otros componentes poliméricos tales como polietilenglicol de diversos pesos moleculares, en la preparación de composiciones o mezclas poliméricas para un hemostático óseo o hemostático óseo con propiedades hemostáticas y osteogénicas potenciadas. Las composiciones de hemostático óseo con propiedades hemostáticas potenciadas también pueden incluir componentes poliméricos naturales tales como gelatina y derivados reticulados de la misma, quitosano o colágeno, tales como por ejemplo, partículas de gelatina reticulada, partículas de quitosano o partículas de colágeno, como carga. En algunas realizaciones, se usan partículas inorgánicas a base de hidroxiapatita de tamaño nanométrico, cerámica bifásica de hidroxiapatita siliconada, cerámica bifásica sustituida con Sr, y similares, como carga osteogénica para un hemostático óseo.

Las composiciones de hemostático óseo a modo de ejemplo pueden proporcionarse como una pasta maleable. Por ejemplo, las realizaciones engloban un hemostático maleable listo para usar para su aplicación en el hueso. Las composiciones de hemostático óseo a modo de ejemplo pueden incluir una matriz polimérica sintética, combinada opcionalmente con agentes hemostáticos, antibióticos o partículas o polvos cerámicos. Las composiciones de pasta de hemostático óseo dadas a conocer en el presente documento pueden proporcionarse en una forma lista para usar para hemostasia ósea, que no requiere ninguna preparación tal como precalentamiento o amasado. Las composiciones de hemostático óseo a modo de ejemplo muestran un tiempo de disolución razonablemente corto. Las composiciones de hemostático óseo a modo de ejemplo dadas a conocer en el presente documento pueden formularse de modo que no cambien sus características de manipulación con el amasado o la aplicación a un sitio óseo, que puede estar sangrando, dañado o afectado de otro modo.

Las realizaciones descritas en el presente documento engloban composiciones de hemostático óseo que detienen o inhiben el sangrado óseo tras la aplicación, resisten la irrigación y permanecen en su sitio durante un tiempo suficiente para lograr la hemostasia estable. Las composiciones de hemostático óseo a modo de ejemplo se formulan para ofrecer aplicación controlada y precisa, y para adaptarse al sitio de tratamiento. En algunas realizaciones, las composiciones de hemostático óseo pueden estar listas para su uso directamente al sacarlas del envase, y no requieren calentamiento o amasado antes de la aplicación al hueso del paciente. En algunos casos, las composiciones de hemostático óseo tal como se da a conocer en el presente documento se absorben en el cuerpo del paciente en el plazo de 30 días. Las composiciones de hemostático óseo a modo de ejemplo pueden permitir la consolidación ósea normal y promover la regeneración ósea. En algunos casos, las composiciones de hemostático óseo pueden reducir la formación de hematomas. Es más, pueden usarse hemostáticos óseos a modo de ejemplo como portadores para medicamentos incluyendo los fármacos antiinflamatorios que pueden usarse para reducir la inflamación en el sitio de cirugía. Las realizaciones descritas en el presente documento proporcionan formulaciones poliméricas con propiedades de manipulación superiores para la hemostasia ósea.

En un aspecto, las realizaciones descritas en el presente documento engloban composiciones biocompatibles para su uso como hemostático óseo. Las composiciones a modo de ejemplo incluyen cualquiera de las composiciones dadas a conocer en el presente documento. Por ejemplo, una composición de hemostático óseo puede incluir un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno. En algunos casos, un copolímero de bloque de este tipo puede tener un peso molecular (Mw) dentro de un intervalo de desde aproximadamente 9800 Mw hasta aproximadamente 16300 Mw. Las realizaciones descritas en el presente documento también engloban métodos de tratamiento de un individuo o paciente, que pueden incluir la administración de una composición biocompatible tal como se da a conocer en el presente documento a un hueso del paciente, por ejemplo con el fin de inhibir o controlar del sangrado del hueso. Es más, las realizaciones descritas en el presente documento engloban kits para el tratamiento de un hueso de un individuo o paciente. En algunos casos, los kits pueden incluir una composición biocompatible tal como se da a conocer en el presente documento, e instrucciones de uso.

En otro aspecto, las realizaciones descritas en el presente documento engloban composiciones para su uso como hemostático óseo, y métodos de su fabricación. En algunos casos, las composiciones biocompatibles de hemostático óseo pueden proporcionarse como una disolución acuosa. En algunos casos, las composiciones biocompatibles de hemostático óseo pueden proporcionarse como una disolución no acuosa. Las composiciones biocompatibles de hemostático óseo a modo de ejemplo pueden incluir agua, de manera que la composición esté hidratada o presente como una composición acuosa. En algunos casos, las composiciones incluyen un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que tiene un peso molecular (Mw) dentro de un intervalo de desde aproximadamente 9800 Mw hasta aproximadamente 16300 Mw. En algunos casos, el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno es un copolímero tribloque. En algunos casos, el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno tiene un peso molecular (Mw) dentro de un intervalo de desde aproximadamente 9800 Mw hasta aproximadamente 14600 Mw. En algunos casos, el copolímero de bloque tiene un porcentaje de poli(óxido de etileno) dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 80%. En algunos casos, el copolímero de bloque tiene un porcentaje de poli(óxido de propileno) dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 40%. En algunos casos, el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno tiene 202 unidades de óxido de etileno y 56 unidades de óxido de propileno. En algunos casos, la composición incluye agua y está hidratada. En algunos casos, el agua está presente en la composición dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 45% en peso de la composición, y un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno está presente en la composición dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 80% en peso de la composición. Según algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir polímeros naturales tales como gelatina, quitosano o colágeno. Por ejemplo, las composiciones pueden incluir partículas de polímeros naturales tales como partículas de gelatina, partículas de quitosano o partículas de colágeno. En algunos casos, una composición biocompatible puede incluir agua y partículas de gelatina reticulada, donde el agua está presente en aproximadamente el 44,4% en peso de la composición, un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno está presente en aproximadamente el 33,3% en peso de la composición, y las partículas de gelatina reticulada están presentes en aproximadamente el 22,2% en peso de la composición. En algunos casos, una composición biocompatible puede incluir agua y partículas de gelatina reticulada, donde el agua está presente dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 50% en peso de la composición, un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno está presente dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 40% en peso de la composición, y las partículas de gelatina reticulada están presentes dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 40% en

5 peso de la composición. En algunos casos, una composición biocompatible puede incluir un polímero de etilenglicol y un polímero de oxazolina. Por ejemplo, el polímero de oxazolina puede estar presente dentro del intervalo de desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 10% en peso de la composición. En algunos casos, una composición biocompatible puede incluir agua, un polímero de etilenglicol, un polímero de oxazolina y partículas de gelatina reticulada u otras partículas de polímeros naturales. Por ejemplo, el agua puede estar presente en aproximadamente 24,4% en peso de la composición, el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno puede estar presente en aproximadamente el 26,7% en peso de la composición, el polímero de etilenglicol puede estar presente en aproximadamente el 13,3% en peso de la composición, el polímero de oxazolina puede estar presente en aproximadamente el 2,7% en peso de la composición y las partículas de gelatina reticulada pueden estar presentes en aproximadamente 33,3% en peso de la composición. En algunos casos, una composición biocompatible puede incluir un polímero de etilenglicol, un copolímero al azar de óxido de alquileo y un polímero de oxazolina. En algunos casos, una composición biocompatible puede incluir agua, un polímero de etilenglicol, un copolímero al azar de óxido de alquileo, un polímero de oxazolina y partículas de gelatina reticulada u otras partículas de polímeros naturales tales como partículas de quitosano o colágeno. Por ejemplo, el agua puede estar presente en aproximadamente el 27% en peso de la composición, un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno puede estar presente en aproximadamente el 20% en peso de la composición, el polímero de etilenglicol puede estar presente en aproximadamente el 10% en peso de la composición, el copolímero al azar de óxido de alquileo puede estar presente en aproximadamente el 5% en peso de la composición, el polímero de oxazolina puede estar presente en aproximadamente el 3% en peso de la composición y la gelatina reticulada u otras partículas de polímeros naturales pueden estar presentes en aproximadamente el 35% en peso de la composición. En algunos casos, una composición biocompatible puede incluir un polímero de etilenglicol, un copolímero al azar de óxido de alquileo, un polímero de oxazolina y partículas cerámicas. En algunos casos, una composición biocompatible puede incluir agua, un polímero de etilenglicol, un copolímero al azar de óxido de alquileo, un polímero de oxazolina, gelatina reticulada u otras partículas de polímeros naturales, y partículas cerámicas. Por ejemplo, el agua puede estar presente en aproximadamente el 27% en peso de la composición, el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno puede estar presente en aproximadamente el 20% en peso de la composición, el polímero de etilenglicol puede estar presente en aproximadamente el 10% en peso de la composición, el copolímero al azar de óxido de alquileo puede estar presente en aproximadamente el 5% en peso de la composición, el polímero de oxazolina puede estar presente en aproximadamente el 3% en peso de la composición, las partículas de gelatina reticulada u otros componentes poliméricos naturales pueden estar presente en aproximadamente el 30% en peso de la composición, y las partículas cerámicas pueden estar presentes en aproximadamente el 5% en peso de la composición. En algunos casos, las partículas cerámicas pueden incluir partículas de hidroxiapatita sustituida con Si. En algunos casos, las partículas cerámicas pueden incluir partículas de hidroxiapatita sustituida con Sr o partículas cerámicas bifásicas sustituidas con Sr. En algunos casos, las partículas cerámicas incluyen partículas de hidroxiapatita sustituida con Si que tienen un tamaño de partícula menor de aproximadamente 150 μm . En algunos casos, un copolímero al azar de óxido de alquileo de la composición tiene una razón de óxido de etileno con respecto a óxido de propileno de aproximadamente 1:1.

Aún en otro aspecto, las realizaciones descritas en el presente documento engloban composiciones para su uso como hemostático óseo, y métodos de su fabricación. Las composiciones biocompatibles de hemostático óseo a modo de ejemplo pueden contener poco o nada de, y por tanto pueden estar presente como una composición anhidra, una composición no hidratada o una composición no acuosa. En algunos casos, las composiciones incluyen un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que tiene un peso molecular (Mw) dentro de un intervalo de desde aproximadamente 9800 Mw hasta aproximadamente 16300 Mw. En algunos casos, el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno es un copolímero tribloque. En algunos casos, el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno tiene un peso molecular (Mw) dentro de un intervalo de desde aproximadamente 9800 Mw hasta aproximadamente 14600 Mw. En algunos casos, el copolímero de bloque tiene un porcentaje de poli(óxido de etileno) dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 80%. En algunos casos, el copolímero de bloque tiene un porcentaje de poli(óxido de propileno) dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 40%. En algunos casos, el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno tiene 202 unidades de óxido de etileno y 56 unidades de óxido de propileno. En algunos casos, las composiciones pueden incluir un copolímero al azar de óxido de alquileo. Por ejemplo, las composiciones pueden incluir un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente en aproximadamente el 57,1% en peso de la composición, y un copolímero al azar de óxido de alquileo que está presente en aproximadamente el 42,9% en peso de la composición. En algunos casos, una composición biocompatible incluye un copolímero al azar de óxido de alquileo, donde un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno está presente dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 45% hasta aproximadamente el 80% en peso de la composición, y el copolímero al azar de óxido de alquileo está presente dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 55% en peso de la composición. En algunos casos, una composición biocompatible incluye un copolímero al azar de óxido de alquileo y partículas cerámicas. Por ejemplo, una composición biocompatible puede incluir un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente en aproximadamente el 44,4% en peso de la composición, un copolímero al azar de óxido de alquileo que está presente en aproximadamente el 44,4% en peso de la composición, y partículas cerámicas que están presentes en aproximadamente el 11,2% en peso de la composición. En algunos casos, una composición biocompatible puede incluir un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 80% en peso de la composición, un copolímero al azar de óxido de alquileo que está presente dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 50% en peso de la composición, y partículas cerámicas que están presentes dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 20% en peso de la composición. En algunos casos, una composición biocompatible

5 puede incluir un copolímero al azar de óxido de alquileno y un segundo copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno. Por ejemplo, una composición biocompatible puede incluir un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente en aproximadamente el 50% en peso de la composición, un copolímero al azar de óxido de alquileno que está presente en aproximadamente el 25% en peso de la composición, y un segundo copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente en aproximadamente el 25% en peso de la composición.

10 De manera relacionada, una composición biocompatible puede incluir un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 70% en peso de la composición, un copolímero al azar de óxido de alquileno que está presente dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 40% en peso de la composición, y un segundo copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 30% en peso de la composición. En algunos casos, un segundo copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno puede incluir 4 unidades de óxido de etileno y 16 unidades de óxido de propileno. En algunos casos, una composición biocompatible puede incluir un copolímero al azar de óxido de alquileno, un segundo copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, y partículas cerámicas. Por ejemplo, una composición biocompatible puede incluir un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente en aproximadamente el 44,4% en peso de la composición, un copolímero al azar de óxido de alquileno que está presente en aproximadamente el 22,2% en peso de la composición, un segundo copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente en aproximadamente el 22,2% en peso de la composición y partículas cerámicas que están presentes en aproximadamente el 11,2% en peso de la composición. En algunos casos, una composición biocompatible puede incluir un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente en aproximadamente el 57,1% en peso de la composición, un copolímero al azar de óxido de alquileno que está presente en aproximadamente el 14,3% en peso de la composición, y un segundo copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente en aproximadamente el 28,6% en peso de la composición. Un segundo copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno puede incluir 4 unidades de óxido de etileno y 32 unidades de óxido de propileno.

25 En algunos casos, una composición biocompatible puede incluir un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente en aproximadamente el 50% en peso de la composición, un copolímero al azar de óxido de alquileno que está presente en aproximadamente el 25% en peso de la composición, y un segundo copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente en aproximadamente el 25% en peso de la composición. Un segundo copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno puede incluir 4 unidades de óxido de etileno y 32 unidades de óxido de propileno. En algunos casos, una composición biocompatible puede incluir un copolímero al azar de óxido de alquileno, un segundo copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno y partículas cerámicas. Por ejemplo, una composición biocompatible puede incluir un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente en aproximadamente el 50,7% en peso de la composición, un copolímero al azar de óxido de alquileno que está presente en aproximadamente el 12,7% en peso de la composición, un segundo copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que está presente en aproximadamente el 25,4% en peso de la composición y partículas cerámicas que están presentes en aproximadamente el 11,2% en peso de la composición. En algunos casos, las partículas cerámicas pueden incluir partículas de hidroxiapatita sustituida con Si. En algunos casos, las partículas cerámicas pueden incluir partículas de hidroxiapatita sustituida con Si que tienen un tamaño de partícula menor de aproximadamente 150 μm . En algunos casos, las partículas cerámicas pueden incluir partículas cerámicas bifásicas sustituidas con Sr.

40 En otro aspecto, las realizaciones descritas en el presente documento engloban métodos de tratamiento de un paciente, que incluyen administrar una composición biocompatible tal como se da a conocer en el presente documento a un hueso del paciente. De manera relacionada, las realizaciones descritas en el presente documento engloban kits para el tratamiento de un hueso de un paciente. Los kits a modo de ejemplo pueden incluir una composición biocompatible tal como se da a conocer en el presente documento, e instrucciones para usar la composición para tratar un hueso de un paciente.

45 En otro aspecto, las realizaciones descritas en el presente documento engloban métodos de fabricación de una composición biocompatible acuosa o hidratada tal como se da a conocer en el presente documento. Por ejemplo, los métodos pueden incluir combinar agua con uno o más polímeros, que pueden incluir un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que tiene un peso molecular (M_w) dentro de un intervalo de desde aproximadamente 9800 M_w hasta aproximadamente 16300 M_w , para obtener una pasta homogénea. Los métodos también pueden incluir combinar componentes poliméricos naturales, tales como gelatina, quitosano o colágeno con la pasta. De manera relacionada, los métodos también pueden incluir combinar partículas cerámicas con la pasta. Los componentes pueden mezclarse adicionalmente para obtener un producto homogéneo.

55 Aún en otro aspecto, las realizaciones descritas en el presente documento engloban métodos de fabricación de una composición biocompatible no acuosa tal como se da a conocer en el presente documento. Por ejemplo, los métodos pueden incluir combinar uno o más polímeros, que pueden incluir un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que tiene un peso molecular (M_w) dentro de un intervalo de desde aproximadamente 9800 M_w hasta aproximadamente 16300 M_w , opcionalmente con partículas cerámicas y/o de polímeros naturales, para obtener un material homogéneo. Además, los métodos pueden incluir calentar el material combinado por encima del punto de fusión, o en cualquier caso llevar la composición a un estado fundido. Los métodos también pueden incluir permitir que las burbujas de aire escapen del material fundido y permitir que el material fundido solidifique. Puede realizarse un mezclado y homogenización adicionales del material.

60

A continuación se describen en detalle realizaciones ilustrativas de la presente invención con referencia a las siguientes figuras de dibujos:

Las figuras muestran:

La figura 1 muestra una composición acuosa de hemostático óseo según realizaciones de la presente invención.

5 La figura 2 muestra una composición no acuosa de hemostático óseo según realizaciones de la presente invención.

La figura 3 muestra una composición no acuosa de hemostático óseo según realizaciones de la presente invención.

La figura 4 representa el uso de composiciones no acuosas de hemostático óseo según realizaciones de la presente invención.

10 Las realizaciones descritas en el presente documento engloban composiciones biocompatibles para su uso en hemostasia ósea. En algunos casos, las composiciones de hemostático óseo pueden incluir copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, polímeros naturales, partículas cerámicas, polímeros de etilenglicol, polímeros de oxazolina, y diversas combinaciones o mezclas de los mismos. Opcionalmente, composiciones de hemostático óseo pueden formularse como composiciones acuosas o como composiciones no acuosas.

A continuación se proporcionan definiciones de varios términos usados a lo largo de la memoria descriptiva.

15 El término "material biocompatible" usado en el presente documento engloba un material que no amenaza, impide o afecta adversamente al tejido vivo.

El término "matriz polimérica reabsorbible" usado en el presente documento engloba una composición polimérica que puede disolverse y eliminarse gradualmente del cuerpo.

20 El término "copolímero" usado en el presente documento (también conocido como heteropolímero) engloba un polímero derivado de dos o más tipos de especies monoméricas. Esto contrasta con un homopolímero donde solo se usa un tipo de monómero.

El término "no al azar" usado en el presente documento engloba una distribución intracadena de comonómeros que tienen un patrón particular que está segmentado. Es una característica estructural única de un copolímero de bloque.

25 El término "poloxámero" usado en el presente documento engloba un copolímero tribloque no iónico compuesto por una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli(óxido de propileno)) flanqueada por dos cadenas hidrófilas de polioxietileno (poli(óxido de etileno)). En algunos casos, un poloxámero puede denominarse copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (POE-POP).

El término "peso molecular promedio en número" usado en el presente documento se calcula tal como sigue:

$$M_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

30 donde N_i es el número de moléculas de peso molecular M_i .

El término "hemostasia ósea" se refiere a un proceso de inhibición, prevención o en cualquier caso modulación o control del sangrado en el hueso. De manera relacionada, el término "hemostático óseo" engloba composiciones que pueden aplicarse o administrarse al hueso, para el fin pretendido de lograr o facilitar la hemostasia ósea.

35 Cada realización o aspecto descrito en el presente documento puede combinarse con cualquier otra realización o aspecto, a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

El material biocompatible descrito en el presente documento es adecuado para su uso en terapia. Una terapia de este tipo incluye, pero no se limita a, medicina, odontología y cirugía. Aplicaciones más específicas incluyen el uso de la composición polimérica como agente hemostático o portador para medicación.

40 En materiales biocompatibles a modo de ejemplo, una matriz polimérica reabsorbible puede proporcionar una fase continua, y los aditivos o partículas pueden proporcionar una fase dispersa, no continua.

Componentes de copolímero no al azar primario

45 Las realizaciones descritas en el presente documento engloban composiciones que tienen uno o más componentes de copolímero no al azar primario. Por ejemplo, las composiciones de hemostático óseo pueden incluir al menos un copolímero no al azar de poli(óxidos de alquileo) o derivados del mismo. Un copolímero no al azar de poli(óxidos de alquileo) puede ser lineal o ramificado. Los poli(óxidos de alquileo) a modo de ejemplo pueden incluir copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (POE-POP) o poloxámeros, y pueden contener unidades de poli(óxido de etileno)

(EO) y poli(óxido de propileno) (PO) con la fórmula molecular $(EO)_x(PO)_y(EO)_x$. A menudo, un copolímero no al azar incluirá al menos dos poli(óxidos de alquileno). En algunas realizaciones, un copolímero no al azar de poli(óxidos de alquileno) tiene un peso molecular promedio en número dentro de un intervalo de desde aproximadamente 9.840 hasta aproximadamente 14.600 g/mol. En algunas realizaciones, un copolímero no al azar de poli(óxidos de alquileno) tiene un peso molecular promedio en número dentro de un intervalo de desde aproximadamente 6.500 hasta aproximadamente 16.300 g/mol. De manera relacionada, en algunos casos, el peso molecular puede determinarse basándose en un enfoque de análisis de grupo final. El peso molecular promedio en número del poli(óxido de alquileno) puede seleccionarse para conferir a la composición de hemostático óseo determinadas propiedades de manipulación, tales como un intervalo de trabajo o fuerza de deformación deseado. Tal como se comentó adicionalmente en otra parte en el presente documento, un copolímero no al azar, por ejemplo, conjuntamente con otros componentes de la composición de hemostático óseo, puede funcionar para facilitar la coagulación y absorción de sangre.

En algunas realizaciones, el núcleo de polioxipropileno de un poloxámero tiene un peso molecular promedio en el intervalo de desde aproximadamente 3200 hasta aproximadamente 4100 g/mol. De manera relacionada, un poloxámero puede tener un núcleo de polioxipropileno de 56 unidades (por ejemplo, 3248 g/mol) o 70 unidades (por ejemplo, 4060 g/mol). En algunas realizaciones, un poloxámero tiene un contenido de polioxietileno de desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 30%. En algunas realizaciones, la composición de hemostático óseo puede incluir poloxámero 407 (Pluronic F127), que es un copolímero tribloque de polioxietileno-polioxipropileno disponible comercialmente de fórmula $(EO)_{101}(PO)_{56}(EO)_{101}$. En algunas realizaciones, una composición de hemostático óseo puede incluir un copolímero tribloque de polioxietileno-polioxipropileno de fórmula $(EO)_{106}(PO)_{70}(EO)_{106}$, o por ejemplo $(EO)_{106}(PO)_{69}(EO)_{106}$. Dependiendo de los valores de x e y en la fórmula $(EO)_x(PO)_y(EO)_x$, pueden variar el peso molecular y/o el porcentaje de PO del poloxámero. Se ha observado que las composiciones de hemostático óseo que contienen poloxámero 407 tienen propiedades de manipulación excelentes.

Las composiciones a modo de ejemplo pueden incorporar poloxámeros que están presentes en forma sólida, en comparación con, por ejemplo, una forma de cera. En algunos casos, un poloxámero puede incluir un porcentaje de PO de entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 40%. En algunos casos, el porcentaje de PO en un poloxámero puede ser de aproximadamente el 30%. Mediante el ajuste de la cantidad o el porcentaje de bloque de PO o núcleo de polioxipropileno, puede ser posible controlar o modular la solubilidad de la composición. Por ejemplo, el uso de un poloxámero que tiene una cantidad o concentración de PO relativamente mayor puede proporcionar una composición de hemostático óseo que se disuelve en el cuerpo a una tasa relativamente menor, en comparación con la de un poloxámero que tiene una cantidad o concentración de PO menor. Sin embargo, si la cantidad de PO en el poloxámero es excesivamente alta, la composición de hemostático óseo resultante puede ser altamente hidrófoba y puede no disolverse lo suficientemente rápido como para proporcionar un efecto terapéutico o de tratamiento deseado. Otros poloxámeros que pueden usarse incluyen Pluronic F77/poloxámero 217 (30% de PO), Pluronic F87/poloxámero 237 (30% de PO), Pluronic F88/poloxámero 238 (20% de PO), Pluronic F98/poloxámero 288 (20% de PO), Pluronic F108/poloxámero 388 (20% de PO) y Pluronic F68/poloxámero 188 (20% de PO).

Según las realizaciones descritas en el presente documento, pueden usarse uno o más componentes de copolímero no al azar primario, opcionalmente en combinación con otros componentes tal como se describió en otra parte en el presente documento, para preparar una matriz para una pasta de hemostático óseo. Puede adaptarse la solubilidad de los componentes de copolímero no al azar, opcionalmente en combinación con otros componentes tal como se describió en otra parte en el presente documento, para obtener una composición de hemostático óseo con cinética de disolución deseada, por ejemplo, mezclando polímeros con diferentes propiedades hidrófilas-hidrófobas o mezclando polímeros solubles y escasamente solubles.

Componentes de copolímero no al azar secundario

Las realizaciones descritas en el presente documento engloban composiciones que tienen uno o más componentes de copolímero no al azar secundario. Por ejemplo, las composiciones de hemostático óseo pueden incluir al menos un copolímero no al azar secundario de poli(óxidos de alquileno) o derivados del mismo, además de un copolímero no al azar primario. Los poli(óxidos de alquileno) a modo de ejemplo pueden incluir copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (POE-POP) o poloxámeros, y pueden contener unidades de poli(óxido de etileno) (EO) y poli(óxido de propileno) (PO) con la fórmula molecular $(EO)_x(PO)_y(EO)_x$. A menudo, un copolímero no al azar incluirá al menos dos poli(óxidos de alquileno). En algunos casos, un componente de copolímero no al azar secundario puede ser más hidrófobo, o menos miscible en agua, que un componente de copolímero no al azar primario. La presencia de tales componentes de copolímero no al azar secundario además de un copolímero no al azar primario puede funcionar para reducir, ralentizar o modular la disolución de la composición de hemostático óseo.

En algunas realizaciones, un copolímero no al azar de poli(óxidos de alquileno) tiene un peso molecular promedio en peso dentro de un intervalo de desde aproximadamente 1.100 hasta aproximadamente 5.000 g/mol, y un porcentaje de polioxipropileno de desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 90%, o superior. Por ejemplo, un copolímero no al azar secundario a modo de ejemplo puede incluir Pluronic L31, que es un copolímero tribloque de polioxietileno-polioxipropileno de fórmula $(EO)_2(PO)_{16}(EO)_2$ disponible comercialmente. Otro copolímero no al azar secundario a modo de ejemplo puede incluir Pluronic L61, que es un copolímero tribloque de polioxietileno-polioxipropileno disponible comercialmente de fórmula $(EO)_3(PO)_{30}(EO)_3$. Pluronic L62 con la fórmula $(EO)_5(PO)_{30}(EO)_5$, Pluronic L63 con la fórmula $(EO)_9(PO)_{30}(EO)_9$, Pluronic L72 con la fórmula $(EO)_6(PO)_{35}(EO)_6$, Pluronic L81 con la fórmula $(EO)_3(PO)_{39}(EO)_3$,

Pluronic L92 con la fórmula $(EO)_8(PO)_{47}(EO)_8$, Pluronic L101 con la fórmula $(EO)_4(PO)_{56}(EO)_4$, Pluronic L122 con la fórmula $(EO)_{11}(PO)_{69}(EO)_{11}$ son otros copolímeros de bloque que pueden usarse como componente de copolímero no al azar secundario.

5 Según las realizaciones descritas en el presente documento, pueden usarse uno o más componentes de copolímero no al azar secundario, opcionalmente en combinación con otros componentes tal como se describió en otra parte en el presente documento, para preparar una matriz para una pasta de hemostático óseo. Puede adaptarse la solubilidad de los componentes copolímero no al azar, opcionalmente en combinación con otros componentes tal como se describió en otra parte en el presente documento, para obtener una composición de hemostático óseo con cinética de disolución deseada, por ejemplo mezclando polímeros con diferentes propiedades hidrófilas-hidrófobas o mezclando polímeros
10 solubles y escasamente solubles.

En algunos casos, puede proporcionarse un componente de copolímero no al azar secundario como un líquido o como un líquido viscoso. En algunos casos, un componente de copolímero no al azar secundario puede ser más hidrófobo que el componente de copolímero no al azar primario.

Componentes de copolímero al azar

15 Las realizaciones descritas en el presente documento engloban composiciones que tienen uno o más componentes de copolímero al azar. Por ejemplo, las composiciones de hemostático óseo pueden incluir al menos un copolímero al azar de poli(óxidos de alquileno) o derivados del mismo. Los poli(óxidos de alquileno) a modo de ejemplo pueden incluir copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (POE-POP), y pueden contener disposiciones al azar de unidades de poli(óxido de etileno) (EO) y poli(óxido de propileno) (PO).

20 Los copolímeros al azar de poli(óxidos de alquileno) están disponibles comercialmente de una variedad de fabricantes incluyendo BASF, Dow Chemical y Sigma/Aldrich con los nombres comerciales PLURADOT[®], PLURACOL[®], SYNALOX[®] EPB y EMKAROX[®], entre otros. Están disponibles en un intervalo de razones de EO:PO y pesos moleculares (por ejemplo, de 1000 a 22.000 g/mol) y en geometrías lineales y ramificadas, y se caracterizan comúnmente por su viscosidad, más que por el peso molecular. Dow Chemical proporciona varios copolímeros al azar de poli(óxidos de alquileno) con pesos
25 moleculares en el intervalo de 1.500 a 4.900 incluyendo aquellos con los códigos siguientes: EP 530, EP 1730, EP 435, EP 1660, 15-200, 112-2, UCON 50-HB-5100 y UCON 50-HB-660. Sigma/Aldrich proporciona varios copolímeros al azar de poli(óxidos de alquileno) con pesos moleculares en el intervalo de 2.500 a 12.000 incluyendo aquellos con los códigos siguientes: 43,819-7, 43,820-0, 43,818-9, 40,918-9.

30 Según algunas realizaciones, un componente de copolímero al azar a modo de ejemplo incluye un copolímero al azar de óxido de alquileno que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 22.000 g/mol y una razón de masa de EO:PO de aproximadamente 50:50. Un compuesto de este tipo está disponible comercialmente de BASF Corporation como PLURACOL[®] V-10 o PLURIOL[®] V-10. A menudo, un copolímero al azar incluirá al menos dos poli(óxidos de alquileno). En algunos casos, los componentes de copolímero al azar pueden funcionar para mejorar la capacidad de cohesión y la capacidad de moldeo de las composiciones de hemostático óseo. En algunos casos, las
35 composiciones de hemostático óseo pueden estar presentes como una pasta acuosa que incluye un componente de copolímero al azar dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 10% en peso de la composición.

Matriz básica para hemostático óseo soluble

40 Las realizaciones descritas en el presente documento engloban el uso de diversas composiciones poliméricas para proporcionar una matriz básica para la composición de hemostático óseo soluble. En algunas realizaciones, pueden usarse uno o más componentes de copolímero no al azar primario para preparar una matriz básica de este tipo. De manera relacionada, uno o más componentes de copolímero no al azar primario, opcionalmente en combinación con uno o más componentes de copolímero no al azar secundario, y/o uno o más componentes de copolímero al azar, pueden mezclarse en diversas razones para proporcionar una matriz básica para hemostático óseo soluble. Por ejemplo, es posible preparar
45 una matriz básica para hemostático óseo soluble mezclando Pluronic F127, Pluronic L-61, Pluronic L-31 y Pluriol V10 a razones seleccionadas, tal como se comentó en otra parte en el presente documento.

Un componente de copolímero no al azar primario (por ejemplo, Pluronic F127) puede ser un polímero sólido que después de la fusión formará un material duro y quebradizo. Un componente de copolímero no al azar secundario (por ejemplo, Pluronic L-61 o Pluronic L-31) puede ser un polímero líquido que es hidrófobo. Cuando se mezclan, el componente de
50 copolímero no al azar primario y secundario combinados pueden proporcionar un material con propiedades blandas, maleables. Un componente de copolímero al azar (por ejemplo Pluriol V10) puede ser un polímero muy viscoso con propiedades hidrófobas, y cuando se mezcla con un componente de copolímero no al azar primario (por ejemplo, Pluronic F127) puede proporcionar un material resultante con propiedades de manipulación. Algunos componentes de copolímero al azar pueden tener altos pesos moleculares, propiedades hidrófobas fuertes y baja miscibilidad en agua. En algunas
55 realizaciones, las composiciones que contienen componentes de copolímero al azar también pueden incluir componentes de copolímero no al azar secundario de bajo peso molecular (por ejemplo, Pluronic L-31 o Pluronic L-61). Tales componentes de copolímero no al azar secundario pueden funcionar como una especie de plastificante para un componente de copolímero no al azar primario (por ejemplo, Pluronic F127), y en algunas situaciones pueden permitir

una reducción en la cantidad de componente de copolímero al azar (por ejemplo, Pluriol V10) en una composición de hemostático óseo. Según algunas realizaciones, las composiciones de hemostático óseo contienen determinadas combinaciones de componentes de copolímero no al azar primario y secundario y componentes de copolímero al azar en pasta lista para usar con propiedades de manipulación superiores. La presencia o las razones de tales componentes pueden afectar a las propiedades de manipulación de una composición de hemostático óseo. De manera similar, la presencia o las razones de tales componentes pueden afectar a la cinética de disolución de una composición de hemostático óseo.

La presencia de aditivos hemostáticos en las composiciones de poloxámero puede mejorar o proporcionar coagulación y absorción de sangre en el sitio del defecto local. Los poloxámeros pueden operar como una barrera mecánica mediante la obstrucción de los vasos que sangran. Las composiciones o mezclas poliméricas pueden usarse solas, o en algunos casos como portador o matriz para antibióticos, coagulantes sanguíneos o materiales relacionados incluyendo componentes poliméricos naturales tales como gelatina y derivados reticulados, por ejemplo partículas de gelatina reticulada, o cerámicas osteoconductoras.

Componentes poliméricos naturales

También pueden formularse mezclas o composiciones poliméricas de hemostático óseo a modo de ejemplo con polímeros naturales tales como gelatina o derivados reticulados de la misma, por ejemplo partículas de gelatina reticulada. Otros componentes poliméricos naturales pueden ser quitosano o colágeno. Tales polímeros naturales pueden incorporarse en composiciones de hemostático óseo en forma de un polvo fino, que tiene pequeñas partículas con un diámetro de 500 μm o menos, o como fibras cortas (0,2 - 2 mm), por ejemplo. La presencia de tales polímeros naturales puede potenciar las propiedades hemostáticas de las mezclas o composiciones poliméricas y puede potenciar el proceso de consolidación o regeneración ósea. Los componentes poliméricos naturales pueden usarse como aditivo, en combinación con una matriz polimérica soluble que incluye un copolímero tribloque, por ejemplo. En composiciones de hemostático óseo que contienen gelatina, las cantidades relativas de agua, copolímero de bloque y gelatina pueden ajustarse o seleccionarse basándose en la razón de componentes sólidos con respecto a líquidos en la composición. Por ejemplo, cuando se usa más agua, es posible usar más gelatina. De manera relacionada, cuando se usa más poloxámero, es posible usar menos gelatina. En composiciones de hemostático óseo que contienen quitosano o colágeno, el quitosano o colágeno puede ajustarse o seleccionarse de manera similar. Según algunas realizaciones, los polímeros naturales para su uso con composiciones de hemostático óseo pueden incluir quitina, quitosano, gelatina, colágeno reticulados o no reticulados, así como derivados reticulados o no reticulados de los mismos. La tabla 1, comentada en otra parte en el presente documento, proporciona formulaciones de composición a modo de ejemplo que contienen partículas de gelatina reticulada. Cualquier cantidad o intervalo en % en peso mencionado con referencia a la gelatina también puede aplicarse a otros polímeros naturales tales como variantes de quitina, quitosano y colágeno dados a conocer en el presente documento.

Componentes de partículas cerámicas

De manera similar, la presencia de partículas cerámicas puede tener un impacto positivo sobre la regeneración ósea y también puede estimular la hemostasia mediante la liberación de iones calcio de materiales cerámicos. Puede usarse cualquier tipo de cerámica. Por ejemplo, las partículas cerámicas pueden ser carbonato de calcio, hidroxiapatita, hidroxiapatita carbonatada, fosfato de tricalcio, hidroxiapatita carbonatada, materiales bifásicos compuestos por fosfato de tricalcio e hidroxiapatita en diversas razones, cerámicas sustituidas con Si, cerámicas sustituidas con Mg, cerámicas sustituidas con Sr, y similares. Por ejemplo, las partículas cerámicas pueden incluir cerámicas sustituidas con Sr, tales como cerámicas bifásicas sustituidas con Sr, apatita sustituida con Sr, hidroxiapatita sustituida con Sr, y similares, o las partículas cerámicas pueden incluir cerámicas siliconadas, tales como hidroxiapatita siliconada (Actifuse Apatech) y similares. En algunos casos, la presencia de iones Si sobre la superficie de las partículas puede potenciar la humectabilidad de las partículas y proporcionan la interacción potenciada con composiciones y mezclas poliméricas. En algunos casos, las partículas cerámicas pueden tener un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 150 μm . Las tablas 1 y 2, comentadas en otra parte en el presente documento, proporcionan formulaciones de composición a modo de ejemplo que contienen componentes cerámicos. Cualquier cantidad o intervalo en % en peso, así como cualquier valor o intervalo de tamaño de partícula, mencionado con referencia a cerámicas sustituidas con Si puede aplicarse también a otras cerámicas tales como las variantes de cerámica sustituida con Sr dadas a conocer en el presente documento.

Componentes poliméricos de grupos reactivos

Adicionalmente, las mezclas poliméricas pueden combinarse con polímeros que tienen grupos reactivos, tales como por ejemplo, ésteres de succinimidilo (-CON(COCH₂)₂), aldehídos (-CHO), especialmente ésteres de succinimidilo [-N(COCH₂)₂ como uno de los componentes en CoSeal® (PEG-NHS de cuatro brazos). En algunos casos, pueden proporcionarse polímeros de etilenglicol en forma de polímeros de 4 o más brazos terminados con grupos reactivos específicos. Las propiedades de manipulación de una composición de hemostático óseo pueden resultar afectadas por la incorporación de componentes poliméricos de grupos reactivos, y en algunos casos el peso molecular o la concentración del componente polimérico de grupos reactivos puede afectar a tales propiedades de manipulación. En algunos casos, puede usarse un PEG que tiene un peso molecular bajo (y está presente en forma líquida) para potenciar o aumentar la flexibilidad en una composición de hemostático óseo.

Componentes poliméricos de oxazolina

También pueden formularse mezclas o composiciones poliméricas de hemostático óseo a modo de ejemplo para que incluyan polímeros de oxazolina. En algunos casos, puede usarse un polímero de oxazolina como compatibilizador. En algunos casos, puede usarse un polímero de oxazolina como lubricante. En algunos casos, puede usarse un polímero de oxazolina como aditivo, potenciando las propiedades adhesivas de la composición de hemostático, por ejemplo para potenciar la adhesión al hueso. En algunos casos, puede usarse un polímero de oxazolina como composiciones de hemostático óseo o bien acuosas o bien no acuosas. En algunos casos, un componente polimérico de oxazolina puede estar presente en una composición de hemostático óseo dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 10% en peso de la composición.

10 Ejemplos

Ahora se describirán adicionalmente los materiales y métodos de fabricación haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos. Las mezclas o composiciones poliméricas de hemostático pueden formularse como un sistema acuoso o no acuoso.

Sistemas acuosos

15 En la tabla 1 se especifican ejemplos de composiciones acuosas de hemostático óseo.

Formulación acuosa de hemostático óseo	ddH ₂ O (% en peso)	Poloxámero 407 (% en peso)	Poli(óxido de etileno) lineal (PEG) (% en peso)	Pluriol V10 (% en peso)	Polioxazolina (% en peso)	Partículas de gelatina reticulada (% en peso)	Cerámica (% en peso)
1	44,4	33,3	-	-	-	22,2	-
2	24	26,7	13,3*	-	2,7	33,3	-
3	27	20	10*	5	3	35	-
4	27	20	10*	5	3	30	5**
5	27	20	10*	5	3	30	5***

* se refiere a PEG con peso molecular de 200 Da
 ** se refiere a hidroxiapatita sustituida con Si que tiene un tamaño de partícula por debajo de 150 µm
 *** se refiere a cerámica bifásica sustituida con Sr

Se han preparado formulaciones a modo de ejemplo tales como las presentadas en la tabla 1 tal como sigue. En primer lugar, se mezclaron cantidades específicas de polímeros (por ejemplo poloxámero 407, PEG lineal, Pluriol V10 y/o polioxazolina) con agua para obtener una pasta homogénea. A continuación, se añadieron partículas de gelatina y/o partículas cerámicas y de nuevo se mezclaron todos los componentes para obtener un producto homogéneo. Tras el mezclado, el producto fue estable y pudo aplicarse sin ninguna preparación adicional sobre el hueso que sangra. Con el fin de conservar una consistencia moldeable, los sistemas acuosos deben protegerse de la pérdida de agua. Los ejemplos presentados en la tabla 1 contienen partículas de gelatina reticulada, pero también pueden formularse sin gelatina. Opcionalmente, en lugar de o además de gelatina, las formulaciones pueden prepararse usando componentes de quitosano y/o colágeno. Los productos preparados según las formulaciones presentadas en la tabla 1 eran hemostáticos óseos listos para usar con excelentes propiedades de manipulación que no requieren ninguna etapa de preparación antes de su aplicación.

En algunos casos, pueden producirse formulaciones acuosas de hemostático con propiedades de manipulación deseables (por ejemplo, consistencia similar a pasta, pasta viscosa o masa) tal como se da a conocer en el presente documento. Cuando se prepara un hemostático óseo que contiene poloxámero 407, puede ser posible lograr una pasta moldeable viscosa añadiendo aproximadamente el 10% en peso de agua. De manera relacionada, puede ser posible lograr una pasta moldeable viscosa añadiendo aproximadamente el 5% en peso de agua. En composiciones de hemostático óseo que incluyen gelatina reticulada, puede ser deseable aumentar la cantidad de agua y disminuir la cantidad de poloxámero en la composición. Por ejemplo, tanto la gelatina como el poloxámero pueden competir por el agua, y la gelatina puede hincharse debido a su capacidad de hinchamiento. En algunos casos, puede ser posible lograr una pasta viscosa (por ejemplo, una composición similar a una masa) teniendo los componentes líquidos (por ejemplo agua, PEG 200 Da, Pluriol V10, y similares) a de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 45% en peso de la composición, y los componentes sólidos (por ejemplo poloxámero 407, gelatina reticulada, polioxazolina, y similares) a de aproximadamente el 55% a aproximadamente el 60% en peso de la composición. Según algunas realizaciones, la cantidad de gelatina reticulada en una composición de hemostático puede estar dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 20% hasta

aproximadamente 40% en peso de la composición. En composiciones de hemostático óseo que contienen quitosano o colágeno, el quitosano o colágeno puede ajustarse o seleccionarse de manera similar.

En algunos casos, es posible variar la razón entre los componentes líquidos de una composición de hemostático óseo. Por ejemplo, tanto el PEG 200 como el agua tienen una viscosidad similar, y puede ser posible usar menos agua cuando se usa más PEG 200, y a la inversa, puede ser posible usar más agua cuando se usa menos PEG 200. En algunos casos, las composiciones de hemostático óseo pueden incluir agua sin incluir PEG 200. En algunos casos, pueden incluirse componentes de copolímero al azar, o polioxazolina, en una composición de hemostático óseo. Tales componentes pueden mejorar la capacidad de cohesión y la capacidad de moldeo de la composición de hemostático. En algunos casos, los componentes de copolímero al azar pueden estar presentes en una composición de hemostático óseo dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 10% de la composición. En algunos casos, la polioxazolina puede estar presente en una composición de hemostático óseo dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 10% de la composición. En algunos casos, las partículas cerámicas pueden incluirse en una composición de hemostático óseo dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente 25% en peso de la composición. En algunos casos, las partículas cerámicas pueden incluirse en una composición de hemostático óseo dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 25% en peso de la composición. En algunos casos, las partículas cerámicas pueden incluirse en una composición de hemostático óseo a aproximadamente el 5% en peso de la composición.

Sistemas no acuosos

En la tabla 2 se especifican ejemplos de composiciones no acuosas de hemostático óseo. En tales sistemas, todavía puede estar presente agua pero a concentraciones menores, por ejemplo menores del 5% en peso.

Formulación no acuosa de hemostático óseo	Poloxámero 407 (% en peso)	Pluriol V10 (% en peso)	Pluronic L-31	Pluronic L-61	Cerámica (% en peso)
1	57,1	42,9	-	-	-
2	50	25	25	-	-
3	57,1	14,3	-	28,6	-
4	50	25	-	25	-
5	50,7	12,7	-	25,4	11,2*
6	44,4	44,4	-	-	11,2**
7	44,4	22,2	22,2	-	11,2**

* se refiere a hidroxiapatita sustituida con Si que tiene un tamaño de partícula por debajo de 150 μm
 ** se refiere a cerámica bifásica sustituida con Sr

Se prepararon formulaciones a modo de ejemplo tales como las presentadas en la tabla 2 tal como sigue. En primer lugar, se mezclaron todos los componentes poliméricos y polvos cerámicos seleccionados a razones en masa específicas a temperatura ambiente con el fin de obtener un material homogéneo similar a masilla. A continuación, se calentó este material por encima del punto de fusión, habitualmente a 80 °C, con el fin de llevar todos los componentes (pese a la presencia de la cerámica) a un estado fundido. En esta fase, se mezcló el material fundido y se dejó en un horno a 80 °C durante aproximadamente 30 minutos para permitir que escaparan las burbujas de aire. Después, se retiró el material del horno y se enfrió hasta temperatura ambiente o se extinguió en nitrógeno líquido, para permitir que el material fundido solidificara. A continuación, el material sólido se sometió a un procedimiento adicional de mezclado y homogenización mediante amasado, que también puede lograrse mediante procedimientos de extrusión tales como los conocidos en la tecnología de polímeros (extrusión). Después de este procedimiento, el hemostático óseo estaba listo para envasarse y aplicarse al hueso que sangra sin necesidad de ninguna preparación adicional.

Según algunas realizaciones, si se usa una cantidad excesiva de componentes líquidos, una formulación de hemostático óseo puede no funcionar como se desea y puede eliminarse con el sangrado. De manera relacionada, si se usa una cantidad excesiva de componentes sólidos, una formulación de hemostático óseo puede no funcionar como se desea, y el producto final puede ser demasiado duro, demasiado quebradizo o no ser suficientemente maleable.

Los productos a modo de ejemplo tales como los preparados según las formulaciones presentadas en la tabla 1 proporcionaron un hemostático óseo listo para usar con buenas propiedades de manipulación que no requiere ninguna etapa de preparación antes de la aplicación. También se observó que productos a modo de ejemplos tales como los

preparados según las formulaciones presentadas en la tabla 2 proporcionaron hemostáticos óseos útiles, y en particular, las formulaciones 4 y 5 mostraron propiedades de manipulación excelentes.

5 Pasando ahora a los dibujos, la figura 1 muestra una composición acuosa de hemostático óseo según la formulación 4 de la tabla 1. La figura 2 muestra una composición no acuosa de hemostático óseo según la formulación 2 de la tabla 2. La figura 3 representa una composición no acuosa de hemostático óseo según la formulación 5 de la tabla 2. Las composiciones de hemostático también se sometieron a prueba en un laboratorio. La figura 4 muestra ejemplos de composiciones no acuosas de hemostático óseo aplicadas al hueso como parte de un procedimiento esternotomía en cerdo heparinizado.

10 Las realizaciones descritas en el presente documento incluyen además métodos de tratamiento de un paciente o individuo, que pueden implicar administrar una composición biocompatible tal como se da a conocer en el presente documento a un hueso del paciente. Por ejemplo, los métodos pueden incluir administrar una composición de hemostático óseo a un hueso dañado o cortado de un paciente, durante un procedimiento quirúrgico. Las realizaciones descritas en el presente documento también engloban kits para el tratamiento de un hueso de un paciente. Los kits a modo de ejemplo pueden incluir una composición de hemostático óseo tal como se da a conocer en el presente documento, e instrucciones de uso.

15 Por ejemplo, las instrucciones de uso pueden incluir una descripción de cómo aplicar una composición de hemostático óseo a un hueso de un paciente. En algunos casos, la composición de hemostático óseo puede envasarse en un recipiente adecuado para almacenamiento y/o entrega a un usuario final. Las composiciones tal como se da a conocer en el presente documento pueden usarse en métodos de consolidación o regeneraciones óseas y en kits para su uso en tales métodos.

20 Por ejemplo, las realizaciones engloban kits para reparar o tratar un hueso que tiene un defecto. En algunos casos, los kits pueden incluir dispositivos para aplicar o fijar la composición al hueso, tal como espátulas y similares.

25 Cuando se facilita un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio entre los límites superior e inferior de ese intervalo también se da a conocer específicamente, a la fracción más pequeña de la unidad o el valor del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Se da a conocer cualquier intervalo englobado entre cualquier valor indicado o valor intermedio en un intervalo indicado y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado. Los límites superior e inferior de esos intervalos más pequeños pueden incluirse o excluirse independientemente en el intervalo, y cada intervalo en el que cualquiera, ninguno o ambos límites están incluidos en el intervalo más pequeño también se divulga y abarca dentro de la tecnología, sujeto a cualquier límite, valor o intervalo englobado excluido específicamente en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, también se incluyen los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de esos límites incluidos. Los intervalos de valores pueden incluir, por

30 ejemplo, intervalos de números enteros, intervalos numéricos, intervalos de porcentajes y similares.

REIVINDICACIONES

1. Composición biocompatible para su uso como hemostático óseo, comprendiendo la composición:
un polímero de oxazolina;
agua presente dentro de un intervalo de desde el 20% hasta el 45% en peso de la composición; y
- 5 un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno que tiene un peso molecular (Mw) dentro de un intervalo de desde 9800 hasta 16300 g/mol, en la que el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno está presente dentro de un intervalo de desde el 20% hasta el 80% en peso de la composición.
2. Composición biocompatible según la reivindicación 1, en la que
el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno es un copolímero tribloque; o
- 10 el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno tiene un peso molecular (Mw) dentro de un intervalo de desde 9800 hasta 14600 g/mol.
3. Composición biocompatible según la reivindicación 1, en la que
el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno comprende un porcentaje de poli(óxido de etileno) dentro de un intervalo de desde el 60% hasta el 80%; o
- 15 el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno comprende un porcentaje de poli(óxido de propileno) dentro de un intervalo de desde el 20% hasta el 40%; o
el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno comprende 202 unidades de óxido de etileno y 56 unidades de óxido de propileno.
4. Composición biocompatible según la reivindicación 1,
20 que comprende además un polímero natural seleccionado del grupo que consiste en gelatina, quitosano y colágeno; o
que comprende además un polímero natural reticulado seleccionado del grupo que consiste en gelatina, quitosano, colágeno, en el que:
el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno está presente dentro de un intervalo de desde el 20% hasta el 40% en peso de la composición, y
- 25 el polímero natural reticulado está presente dentro de un intervalo de desde el 20% hasta el 40% en peso de la composición.
5. Composición biocompatible según la reivindicación 1, que comprende además un polímero de etilenglicol, en la que:
el polímero de oxazolina está presente dentro de un intervalo de desde el 2% hasta el 10% en peso de la composición; o
que comprende además un polímero de etilenglicol y partículas de gelatina reticulada, en la que:
- 30 el agua está presente en el 24,4% en peso de la composición,
el copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno está presente en el 26,7% en peso de la composición,
el polímero de etilenglicol está presente en el 13,3% en peso de la composición, el polímero de oxazolina está presente en el 2,7% en peso de la composición, y
las partículas de gelatina reticulada están presentes en el 33,3% en peso de la composición.
- 35 6. Composición biocompatible según la reivindicación 1, que comprende además un polímero de etilenglicol y un copolímero al azar de óxido de alquileno.
7. Composición biocompatible según la reivindicación 1, que comprende además un polímero de etilenglicol, un copolímero al azar de óxido de alquileno y partículas de gelatina reticulada, en la que:
el agua está presente en el 27% en peso de la composición,
- 40 el copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno está presente en el 20% en peso de la composición,
el polímero de etilenglicol está presente en el 10% en peso de la composición,
el copolímero al azar de óxido de alquileno está presente en el 5% en peso de la composición,

- el polímero de oxazolina está presente en el 3% en peso de la composición, y
las partículas de gelatina reticulada están presentes en el 35% en peso de la composición.
8. Composición biocompatible según la reivindicación 1, que comprende además un polímero de etilenglicol, un copolímero al azar de óxido de alquileno y partículas cerámicas.
- 5 9. Composición biocompatible según la reivindicación 8,
en la que las partículas cerámicas comprenden un elemento seleccionado del grupo que consiste en partículas cerámicas sustituidas con Si y partículas cerámicas sustituidas con Sr; o
en la que las partículas cerámicas tienen un tamaño de partícula menor de 150.
- 10 10. Composición biocompatible según la reivindicación 1, que comprende además un polímero de etilenglicol, un copolímero al azar de óxido de alquileno, partículas de gelatina reticulada y partículas cerámicas, en la que:
el agua está presente en el 27% en peso de la composición,
el copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno está presente en el 20% en peso de la composición,
el polímero de etilenglicol está presente en el 10% en peso de la composición,
el copolímero al azar de óxido de alquileno está presente en el 5% en peso de la composición,
- 15 el polímero de oxazolina está presente en el 3% en peso de la composición,
las partículas de gelatina reticulada están presentes en el 30% en peso de la composición, y
las partículas cerámicas están presentes en el 5% en peso de la composición.
11. Composición biocompatible según la reivindicación 10,
en la que el copolímero al azar de óxido de alquileno comprende una razón de óxido de etileno con respecto a óxido de propileno de 1:1; o
- 20 en la que las partículas cerámicas comprenden hidroxiapatita sustituida con silicio; o
en la que las partículas cerámicas comprenden hidroxiapatita sustituida con estroncio.
12. Composición biocompatible según la reivindicación 1, que comprende además un componente de copolímero no al azar, en la que el componente de copolímero no al azar es diferente del copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno.
- 25 13. Composición biocompatible según la reivindicación 1, en la que el polímero de oxazolina es una polioxazolina.
14. Composición biocompatible según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en la inhibición o el control del sangrado de un hueso, en la que dicha composición se administra al hueso de un paciente.
- 30 15. Método de fabricación de una composición biocompatible para su uso en el tratamiento de un hueso de un paciente, comprendiendo el método:
mezclar la composición biocompatible según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

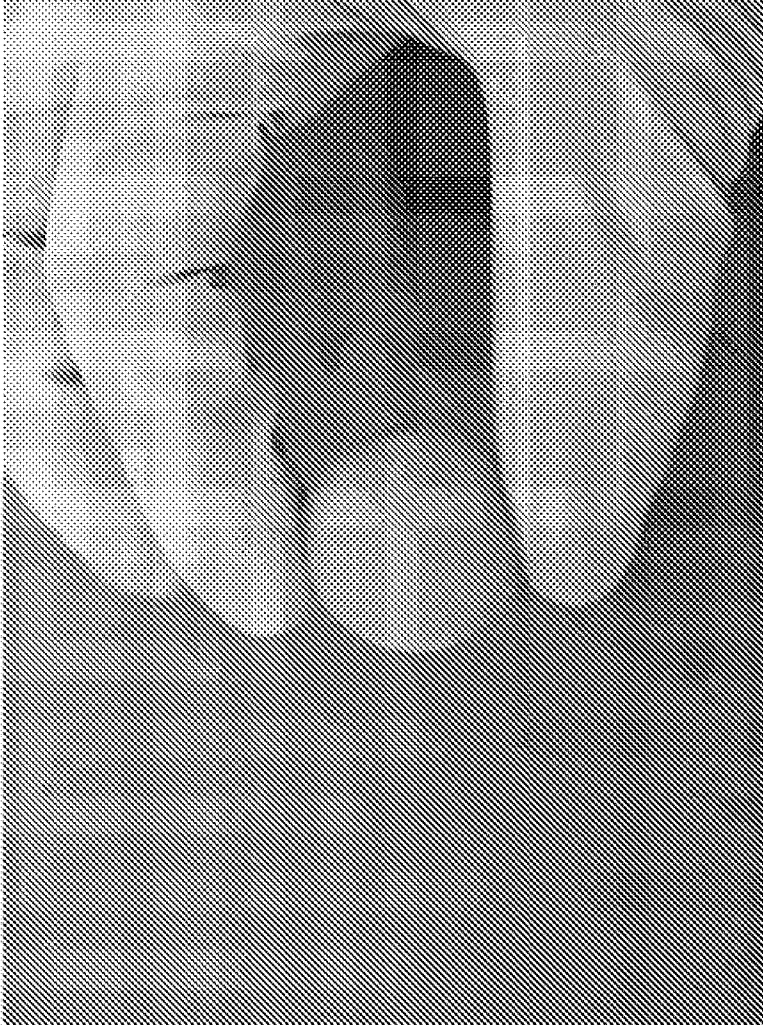


Fig 1. Hemostático óseo acuoso con la composición 4 facilitada en la tabla 1

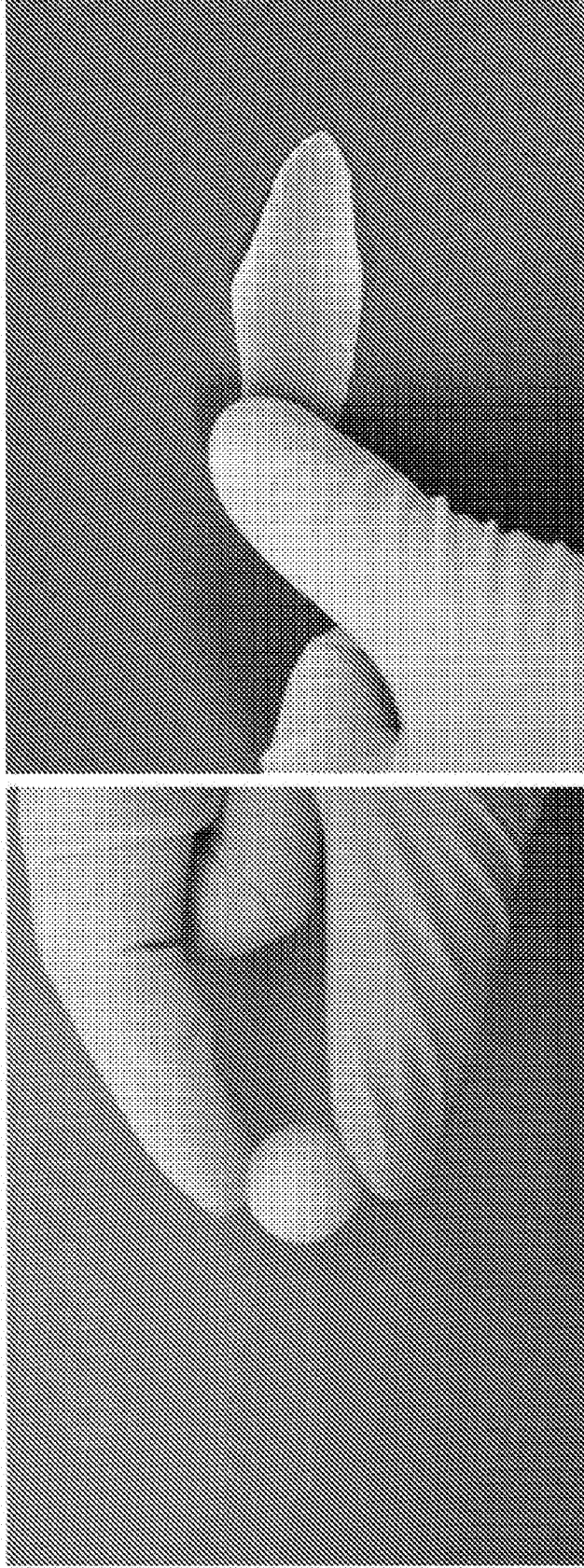


Fig. 2 Hemostático óseo no acuoso con la composición 2 facilitada en la tabla 2

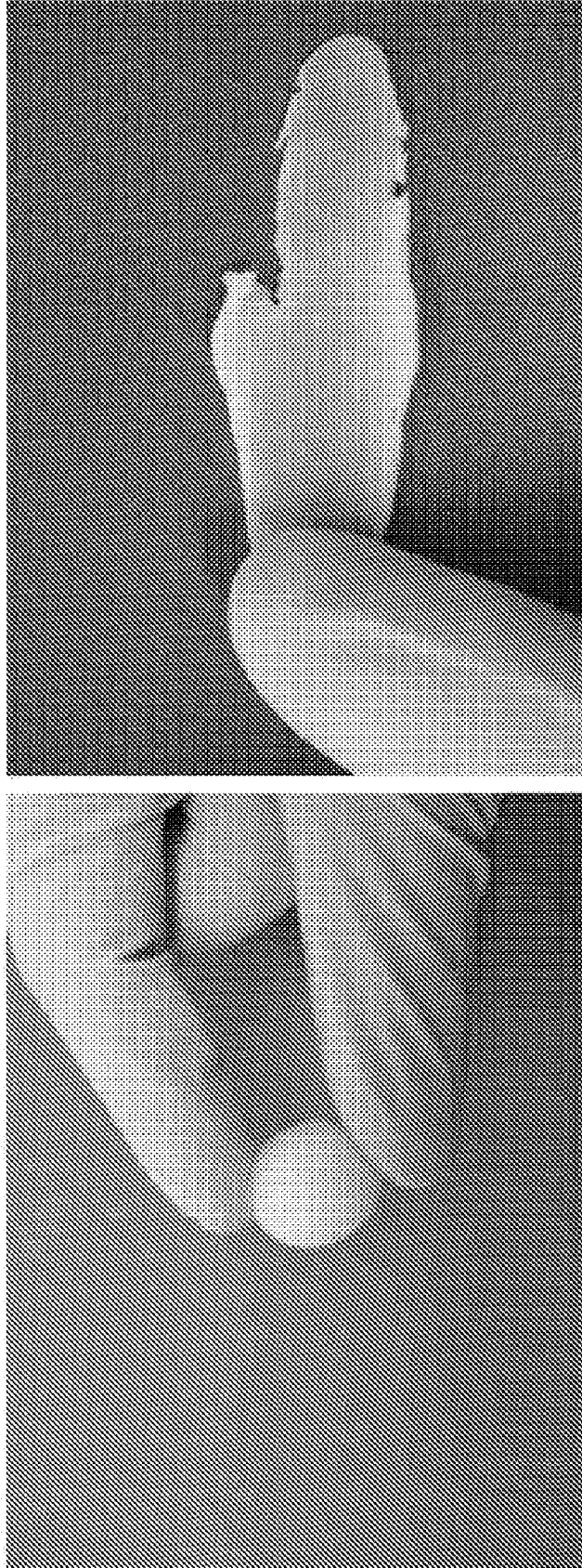


Fig. 3 Hemostático óseo no acuoso con la composición 5 facilitada en la tabla 2

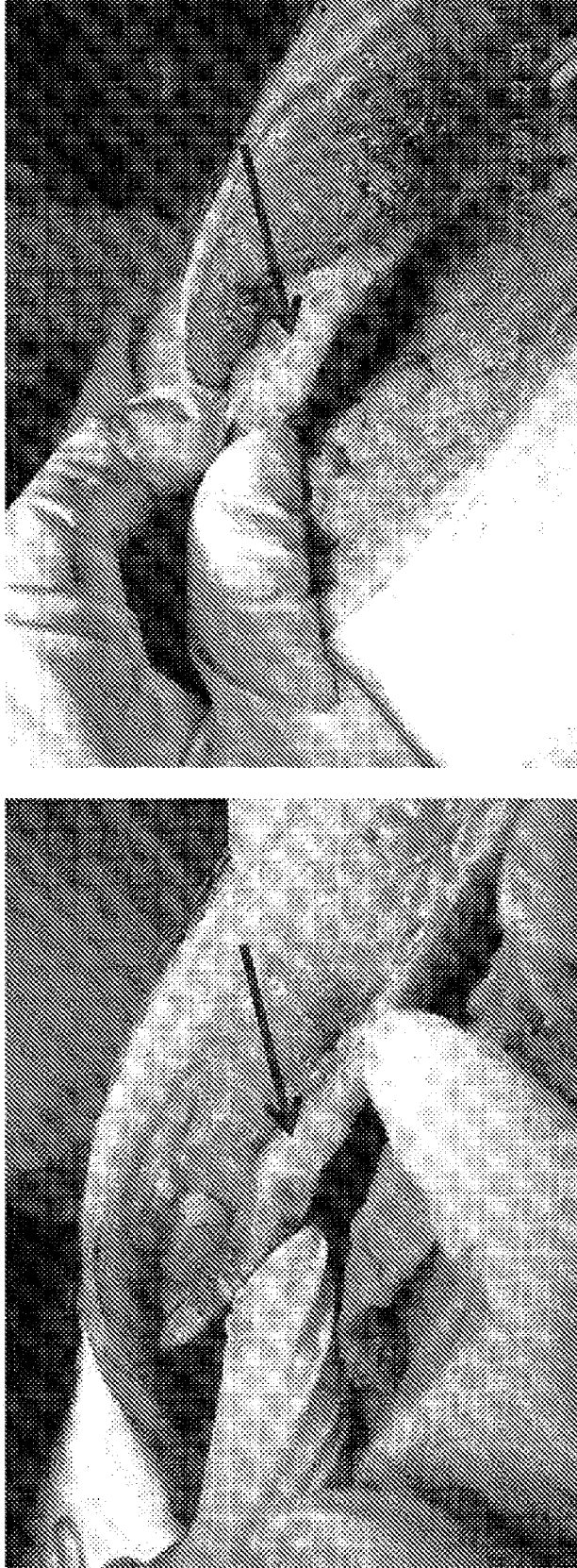


Fig. 4 Ejemplos de hemostáticos óseos no acuosos en esternotomía en cerdo heparinizado