

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 831 854**

51 Int. Cl.:

A61L 24/08 (2006.01)

A61L 24/10 (2006.01)

A61K 38/36 (2006.01)

A61K 38/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2017 PCT/IB2017/054884**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.02.2018 WO18033835**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2017 E 17765256 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2020 EP 3496769**

54 Título: **Composiciones hemostáticas y métodos para elaborar las mismas**

30 Prioridad:

15.08.2016 CN 201610666290
07.09.2016 US 201615258549

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2021

73 Titular/es:

GUANGZHOU BIOSEAL BIOTECH CO., LTD.
(50.0%)
No. 5 Ruitai Road, High Tech Industrial
Development Zone, Guangzhou Science City
Guangzhou, Guangdong 510530, CN y
ETHICON, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

CHEN, SHUANG;
LI, YUFU;
FENG, DENGMIN y
WAN, XIANG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 831 854 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 hemostáticas y métodos para elaborar las mismas

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere de manera general a agentes y materiales para promover la hemostasis y el sellado de tejidos y, más particularmente, a partículas hemostáticas reabsorbibles con eficacia mejorada, particularmente agregados de particulados hechos de fibrinógeno, trombina y celulosa regenerada oxidada, y a métodos para fabricar tales composiciones.

ANTECEDENTES

En una amplia variedad de circunstancias, los animales, incluyendo los humanos, pueden sufrir de sangrado debido a heridas o durante procedimientos quirúrgicos. En algunas circunstancias, el sangrado es relativamente menor y todo lo que se requiere son las funciones normales de coagulación de la sangre además de la aplicación de primeros auxilios simples. En otras circunstancias, puede producirse un sangrado sustancial. Estas situaciones requieren habitualmente equipo y materiales especializados, así como personal capacitado para administrar la ayuda adecuada.

El sangrado durante los procedimientos quirúrgicos puede manifestarse de muchas formas. Puede ser discreto o difuso en una gran área de superficie. Puede ser de vasos grandes o pequeños, arteriales (alta presión) o venosos (baja presión) de alto o bajo volumen. Puede ser de fácil acceso o puede provenir de sitios de difícil acceso. El control del sangrado es esencial y crítico en los procedimientos quirúrgicos para minimizar la pérdida de sangre, reducir las complicaciones posquirúrgicas, y para acortar la duración de la cirugía en el quirófano. La selección de métodos o productos apropiados para el control del sangrado depende de muchos factores que incluyen, pero no están limitados a, la gravedad del sangrado, la localización anatómica de la fuente y la proximidad de estructuras críticas adyacentes, ya sea que el sangrado sea de una fuente discreta o desde un área de superficie más amplia, la visibilidad y la identificación precisa de la fuente y el acceso a la fuente.

Los métodos convencionales para lograr la hemostasis incluyen el uso de técnicas quirúrgicas, suturas, ligaduras o clips, y coagulación o cauterización basada en energía. Cuando estas medidas convencionales son ineficaces o imprácticas, se utilizan típicamente técnicas y productos de hemostasis complementarios.

En un esfuerzo por abordar los problemas descritos anteriormente, se han desarrollado materiales para controlar el sangrado excesivo o como complementos de la hemostasis. Los hemostáticos absorbibles tópicos (TAH)

se usan ampliamente en aplicaciones quirúrgicas. Los TAH abarcan productos en varias formas, como los basados en telas tejidas o no tejidas o esponjas, y están típicamente hechos de materiales por lo menos parcialmente reabsorbibles, que van desde polímeros naturales a sintéticos y combinaciones de los mismos, incluyendo copolímeros a base de láctido-glicólido como poliglactina 910, celulosa oxidada, celulosa regenerada oxidada (ORC), gelatina, colágeno, quitina, quitosano, almidón, etc. La gelatina se usa en varias formas con o sin una solución tópica de trombina. También se usan ampliamente productos hemostáticos tópicos biológicamente activos (soluciones de trombina tópica, selladores de fibrina, etc.) y una variedad de selladores tópicos sintéticos.

Para mejorar el rendimiento hemostático, pueden combinarse andamiajes basados en los materiales de TAH mencionados anteriormente con factores de coagulación derivados biológicamente como trombina y fibrinógeno.

Debido a su biodegradabilidad y sus propiedades bactericidas y hemostáticas, la celulosa oxidada, así como la celulosa oxidada regenerada se ha usado durante mucho tiempo como apósito hemostático tópico para heridas en una variedad de procedimientos quirúrgicos incluyendo neurocirugía, cirugía abdominal, cirugía cardiovascular, cirugía torácica, cirugía de cabeza y cuello, cirugía pélvica y procedimientos de piel y tejido subcutáneo. Se conocen una serie de métodos para formar varios tipos de hemostáticos basados en materiales de celulosa oxidada, ya sean hechos en polvo, tejidos, no tejidos, de punto y otras formas. Los apósitos hemostáticos para heridas actualmente utilizados incluyen telas de punto o no tejidas que comprenden celulosa regenerada oxidada (ORC), que es celulosa oxidada con una mayor homogeneidad de la fibra de celulosa.

La ORC se introdujo en la década de 1960 ofreciendo hemostasis segura y eficaz para muchos procedimientos quirúrgicos. Se cree que el mecanismo de acción de los hemostáticos de ORC comienza con el material que absorbe agua y luego se hincha ligeramente para proporcionar un taponamiento en el sitio de sangrado. Las fibras de ORC inicialmente atrapan líquido, proteínas sanguíneas, plaquetas y células formando un "pseudo-coágulo" similar a un gel que actúa como una barrera para el flujo sanguíneo y, posteriormente, como una matriz para la formación de un coágulo de fibrina sólido. La tela de ORC tiene un punto suelto en su estructura de matriz y se adapta rápidamente a su entorno inmediato y es más fácil de manejar que otros agentes absorbibles ya que no se

pega a los instrumentos quirúrgicos y su tamaño puede recortarse fácilmente. Esto permite que el cirujano mantenga la celulosa firmemente en su lugar hasta que se detenga todo el sangrado.

Uno de los agentes hemostáticos tópicos más comúnmente usados es el hemostático absorbible original SURGICEL®, hecho de celulosa oxidada regenerada (ORC). El hemostático absorbible SURGICEL® se usa como complemento en procedimientos quirúrgicos para ayudar en el control de hemorragias capilares, venosas y arteriales pequeñas cuando la ligadura u otros métodos convencionales de control no son prácticos o eficaces. La familia SURGICEL® de hemostáticos absorbibles consiste de cuatro grupos principales de productos, con todos los apósitos hemostáticos para heridas disponibles comercialmente de Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, una división de Ethicon, Inc., Somerville, N.J., una empresa de Johnson & Johnson:

El hemostático SURGICEL® Original es una tela blanca con un tono amarillo pálido y tiene un leve aroma a caramelo. Es fuerte y puede suturarse o cortarse sin deshilacharse.

El hemostático absorbible SURGICEL® NU-KNIT® es similar pero tiene un tejido de punto más denso y, por lo tanto, una mayor resistencia a la tracción. Se recomienda particularmente para su uso en traumatismos y trasplantes, ya que se puede envolver o suturar en su sitio para controlar el sangrado.

La forma de hemostático absorbible SURGICEL® FIBRILLAR™ del producto tiene una estructura estratificada que permite al cirujano despegar y agarrar con fórceps cualquier cantidad de hemostático SURGICEL® FIBRILLAR™ necesaria para lograr la hemostasis en un sitio de sangrado particular. La forma de hemostático SURGICEL® FIBRILLAR™ puede ser más conveniente que la forma tejida en punto para lugares de sangrado difíciles de alcanzar o de forma irregular. Está especialmente recomendado para su uso en cirugía ortopédica/de columna y neurológica.

La forma hemostática absorbible SURGICEL® SNoW™ del producto es una tela no tejida estructurada. El hemostático SURGICEL® SNoW™ puede ser más conveniente que otras formas de SURGICEL® para uso endoscópico debido a la tela no tejida estructurada. Es altamente adaptable y recomendado tanto en procedimientos abiertos como mínimamente invasivos.

Otros ejemplos de hemostáticos reabsorbibles comerciales que contienen celulosa oxidada incluyen el apósito quirúrgico de celulosa reabsorbible GelitaCel® de Gelita Medical BV, Amsterdam, Países Bajos. Los hemostáticos de celulosa oxidada disponibles comercialmente indicados anteriormente son telas de punto o no tejidas que tienen una estructura porosa para proporcionar hemostasis.

El fibrinógeno y la trombina son proteínas críticas implicadas en el logro de la hemostasis después de una lesión vascular y son esenciales para la formación de coágulos de sangre. El fibrinógeno y la trombina pueden combinarse en forma de polvo o en una suspensión no acuosa, sin iniciar una reacción de coagulación típica, evitando así la formación de un coágulo de fibrina hasta que las proteínas se hidraten en un medio acuoso u otro entorno líquido en el que las proteínas son solubles. Una mezcla de estas proteínas en forma de polvo tiene una variedad de aplicaciones biomédicas potenciales que incluyen hemostasis tópica, reparación de tejidos, administración de fármacos, etc. Además, una mezcla de estas proteínas puede cargarse en un portador o sustrato, u otro dispositivo médico, en forma de polvo para formar un producto que puede usarse, por ejemplo, como dispositivo hemostático.

Los selladores de fibrina, también conocidos como pegamento de fibrina, se han usado en clínicas durante décadas. A menudo, el sellador de fibrina consiste de dos componentes líquidos, un componente que comprende fibrinógeno y un componente que comprende trombina, que se almacenan congelados debido a su inestabilidad inherente. Algunas veces, los productos selladores de fibrina consisten de dos componentes liofilizados, que requieren reconstitución inmediatamente antes de su uso y administración mediante una jeringuilla unida u otro dispositivo de administración de doble barril. Las formulaciones liofilizadas son típicamente estables, pero el componente de fibrinógeno es difícil de reconstituir. Varias formulaciones hemostáticas actualmente disponibles en el mercado o en desarrollo utilizan fibrinógeno liofilizado, frecuentemente en combinación con trombina liofilizada, con formulaciones hemostáticas aplicadas en forma de polvo seco, pasta semilíquida, formulación líquida, u opcionalmente dispuestas en un andamiaje de soporte como andamiaje de tela absorbible.

En un esfuerzo por proporcionar apósitos con propiedades hemostáticas mejoradas y de sellado y adherencia de tejidos, se han combinado agentes terapéuticos incluyendo, pero no limitados a, trombina, fibrina y fibrinógeno con portadores o sustratos de apósitos, incluyendo portadores a base de gelatina, portadores a base de polisacáridos, portadores a base de ácido glicólico o a base de ácido láctico y una matriz de colágeno. Ejemplos de tales apósitos se divulgan en la Patente de Estados Unidos N° 6.762.336, vendaje hemostático tipo sándwich, la Patente de Estados Unidos 6.733.774 Portador con fibrinógeno sólido y trombina sólida, la publicación PCT WO2004/064878 materiales hemostáticos y la Patente Europea EP1809343B1. Un apósito hemostático para heridas multicapa absorbible reforzado y método de elaboración.

La Patente Europea N° EP1493451B1 "Dispositivos hemostáticos y composiciones que comprenden partículas de celulosa oxidada y un aglutinante de polisacárido" divulga que es problemático usar la celulosa oxidada con carboxílicos como portador para especies sensibles a los ácidos, como trombina y fibrinógeno, así como otros productos biológicos sensibles a los ácidos y agentes farmacéuticos. Divulga además una composición hemostática, que consiste de: partículas de celulosa oxidadas biocompatibles que tienen un tamaño de partícula nominal designado medio de 0,035 a 4,35 mm; un componente aglutinante de polisacárido soluble en agua, poroso y biocompatible distinto del quitosano; y opcionalmente, un agente hemostático seleccionado de trombina, fibrinógeno o fibrina, en donde la proporción en peso de dicho polisacárido soluble en agua con dichas partículas de celulosa oxidada es de 3:97 a 15:85, y en donde dicha composición es una esponja de espuma porosa obtenible mediante un proceso que comprende los pasos de: proporcionar una solución de polímero que tiene dicho componente aglutinante de polisacárido disuelto en un solvente adecuado, proporcionar dichas partículas de celulosa oxidadas biocompatibles, poner en contacto dicha solución de polímero con dichas partículas de celulosa oxidadas en condiciones eficaces para dispersar dichas partículas de celulosa oxidadas sustancialmente homogéneamente a través de dicha solución de polímero para formar una dispersión sustancialmente homogénea, sometiendo dicha solución de polímero que tiene dichas partículas dispersas a través de ella a condiciones eficaces para solidificar dicha dispersión sustancialmente homogénea; y eliminar dicho solvente de la dispersión solidificada, formando de este modo dicha composición hemostática.

La publicación de patente rusa RU2235539C 1 "Método para preparar material tipo polvo para detener el sangrado" divulga un método para preparar material tipo polvo que provoca un efecto hemostático que implica mezclar celulosa parcialmente oxidada como base en un medio acuoso con trombina y fibrinógeno. Se añaden adicionalmente gelatina, ácido épsilon-aminocaproico y lisozima a las sustancias indicadas, y se usa dialdehído celulosa como tela como celulosa parcialmente oxidada, es decir el contenido de grupos aldehído es del 4 al 6% en la siguiente proporción de componentes: dialdehído celulosa, 1 g; fibrinógeno, 18-22 mg; gelatina, 27-33 mg; ácido épsilon-aminocaproico, 45-55 mg; lisozima, 9,5 a 10,5 mg; trombina, 350 U; agua, 6,5 ml. El método implica preparar una solución que contiene fibrinógeno, ácido épsilon-aminocaproico en la mitad del contenido total de gelatina y la mitad del contenido total de agua, y preparar una solución separada de trombina, lisozima y la cantidad restante de gelatina en la cantidad restante de agua. En las soluciones preparadas, la mitad de la cantidad de dialdehído celulosa se mantiene durante 3-4 h, los productos semiacabados se exprimen, se secan al aire y se someten a trituración combinada.

La publicación de patente de Estados Unidos N° 20060159733A1 "Método para proporcionar hemostasis a una herida" divulga que la naturaleza ácida del sustrato de celulosa oxidada carboxílica podría desnaturalizar e inactivar rápidamente proteínas sensibles a los ácidos, incluyendo la trombina o el fibrinógeno, al contacto. Gran parte de la actividad enzimática de la trombina y el factor XIII podría perderse durante la reacción. Esto hace que sea difícil utilizar la celulosa oxidada con carboxílico como portador para trombina, fibrinógeno, fibrina u otros agentes biológicos y farmacéuticos sensibles a los ácidos. También divulga que se conocen apósitos hemostáticos para heridas que contienen celulosa neutralizada oxidada con carboxílico y agentes hemostáticos a base de proteínas, como trombina, fibrinógeno y fibrina. Los materiales celulósicos oxidados con carboxílicos neutralizados se preparan tratando la celulosa oxidada carboxílica ácida con una solución acuosa o alcohólica de una sal básica de un ácido orgánico débil para elevar el pH del material celulósico entre 5 y 8 neutralizando los grupos de ácidos en la celulosa antes de la adición de trombina para hacerla compatible con la trombina. Se divulgó un parche hemostático de trombina, en el que se añadió trombina a una celulosa regenerada oxidada carboxílica ácida u otro material en presencia de un agente neutralizante de ácido, ácido épsilon aminocaproico (EACA), para elevar el pH del material a una región donde la trombina puede actuar como hemostático. Aunque dicha celulosa oxidada con carboxílico neutralizada puede ser compatible con la trombina, ya no es bactericida, porque la actividad antimicrobiana de la celulosa oxidada se debe a su naturaleza ácida.

La Patente de Estados Unidos N° 7094428B2 "Composiciones, dispositivos y métodos hemostáticos" divulga una composición hemostática que comprende por lo menos un ion metálico procoagulante, como plata (I) o mercurio (II), y por lo menos un biopolímero procoagulante como colágeno, trombina, protrombina, fibrina, fibrinógeno, heparinasa, factor VIIa, factor VIII, factor IXa, factor Xa, factor XII, factor de von Willebrand, una selectina, un veneno procoagulante, un inhibidor del activador del plasminógeno, glicoproteína IIb-IIIa, una proteasa, o plasma. Puede proporcionarse la composición en forma de pasta, masa, pegamento, líquido, polvo liofilizado o espuma para su aplicación a una herida. Una composición hemostática que comprende por lo menos un biopolímero procoagulante en combinación con un ion metálico procoagulante, dicho ion metálico procoagulante presente en dicha composición a un nivel por debajo de su concentración hemostática eficaz en ausencia de dicho biopolímero procoagulante en donde la composición hemostática se selecciona del grupo que consiste de plata (I) y colágeno, plata (I) y trombina, plata (I) y protombina, plata (I) y fibrina, plata (I) y fibrinógeno, plata (I) y heparinasa, plata (I) y Factor VIIa, plata (I) y Factor VIII, plata (I) y Factor IXa, plata (I) y Factor Xa, plata (I) y Factor XII, plata (I) y factor de von Willebrand, plata (I) y una selectina, plata (I) y un veneno procoagulante, plata (I) y un inhibidor del activador del plasminógeno, plata (I) y glucoproteína IIb-IIIa, plata (I) y una proteasa, plata (I) y plasma, mercurio (II) y colágeno, mercurio (II) y trombina, mercurio (II) y protrombina, mercurio (II) y fibrina, mercurio (II) y fibrinógeno, mercurio (II) y heparinasa, mercurio (II) y Factor VIIa, mercurio (II) y Factor VIII, mercurio (II) y Factor IXa, mercurio (II) y Factor Xa, mercurio (II) y Factor XII, mercurio (II) y factor de von Willebrand, mercurio (II) y una selectina, mercurio (II) y un

veneno procoagulante, mercurio (II) y un inhibidor del activador del plasminógeno, mercurio (II) y glicoproteína IIb-IIIa, mercurio (II) y una proteasa, y mercurio (II) y plasma. La composición hemostática de la invención también puede incluir un portador como, pero no limitado a, polietilenglicol, ácido hialurónico, celulosa, celulosa oxidada, metilcelulosa o albúmina. Estos pueden usarse para proporcionar una matriz, una viscosidad adecuada, capacidad de liberación, adherencia, u otras propiedades que se deseen impartir a las composiciones de la presente para facilitar su aplicación a una herida. En la presente se abarcan muchos otros portadores que imparten estas características.

La Patente de Estados Unidos N° 6162241A "Selladores de tejido hemostáticos" divulga un sellador de tejido hemostático, que comprende: un sellador de tejido de hidrogel biocompatible biodegradable que comprende grupos reticulables que tienen incorporados en los mismos una cantidad eficaz de un agente hemostático para detener el flujo de sangre del tejido en un período de tiempo médicamente aceptable.

La Patente de Estados Unidos N° 6177126B1 "Proceso para la producción de un material para sellar y curar heridas" divulga un proceso para la producción de un material para sellar y/o curar heridas, que comprende: i) llenar una composición líquida en un recipiente que tiene dos o más placas, por lo menos dos de dichas placas estando perforadas con uno o más orificios pasantes y por lo menos una de dichas placas perforadas pudiéndose mover con respecto a otra de dichas placas perforadas, ii) transportar un portador por debajo del recipiente en una dirección de transporte, y iii) mover continuamente las placas perforadas unas con respecto a las otras para permitir que la composición líquida gotee sobre el portador que se transporta debajo del recipiente, por lo que la composición líquida se aplica sustancialmente uniformemente al portador.

La publicación de PCT N° WO2014135689A2 "Formulación en polvo" divulga una composición de polvo estéril adecuada para uso médico que comprende trombina y fibrinógeno, en donde el polvo de trombina se produce a partir de una materia prima líquida, en donde la materia prima comprende una solución o suspensión de trombina, preferiblemente una solución, en donde el polvo se produce mediante la eliminación de líquido mediante un proceso seleccionado de secado aséptico por pulverización o secado aséptico en lecho fluido, y en donde el polvo resultante de la eliminación de líquido de la materia prima muestra por lo menos el 80% de la potencia o actividad de la trombina la materia prima líquida, y en donde el polvo de fibrinógeno se produce mediante la eliminación de líquido de una materia prima, en donde la materia prima comprende una solución o suspensión de fibrinógeno, preferiblemente una solución, mediante secado aséptico por pulverización o secado aséptico en lecho fluido, y en donde dicha composición se envasa como un producto farmacéutico final estéril para uso médico.

La Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20100119.563 "PREPARACIÓN DE FIBRINÓGENO SÓLIDO" divulga una preparación de fibrinógeno sólido que comprende fibrinógeno y que además comprende: (a) albúmina; (b) un tensioactivo no iónico; (c) un aminoácido básico o una sal del mismo; y (d) por lo menos dos aminoácidos o una sal de los mismos seleccionados del grupo que consiste en un aminoácido ácido, una sal del mismo, un aminoácido neutro y una sal del mismo.

La CN 104 721 878 describe un material hemostático que se prepara mediante un proceso de hilado electroestático. El material comprende un material absorbente, por ejemplo celulosa regenerada oxidada, así como fibrinógeno y trombina.

Hay una necesidad de formas y materiales hemostáticos mejorados que faciliten la facilidad de aplicación y el inicio rápido de la hemostasis.

SUMARIO DE LA INVENCION

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Las realizaciones de la descripción referentes a métodos de tratamiento no están cubiertas por las reivindicaciones. Cualquier "realización" o "ejemplo" que se divulga en la descripción pero que no está cubierto por las reivindicaciones debe considerado presentado solamente con propósitos ilustrativos.

La presente invención está dirigida a un material hemostático que comprende agregados que comprenden fibrinógeno, trombina y fibras celulósicas regeneradas oxidadas. En algunos aspectos, el material hemostático incluye además aditivos, como cloruro de calcio, Tris. En otro aspecto, la presente invención se dirige a un método para elaborar los materiales hemostáticos descritos anteriormente suspendiendo una mezcla de polvos de fibrinógeno, trombina y ORC en un solvente no acuoso, pulverizando la suspensión a través de una boquilla sobre un sustrato, eliminando el material hemostático del sustrato y tamizando.

En otro aspecto más, la presente invención está dirigida a los materiales hemostáticos descritos anteriormente para su uso en un método para tratar una herida aplicando la composición hemostática sobre y/o en la herida de un paciente.

En una realización, la presente invención se refiere a métodos para formar una composición hemostática en

5 polvo formando una suspensión de una mezcla que comprende partículas de fibrinógeno, trombina, fibras de ORC en un solvente no acuoso de bajo punto de ebullición; rociar la suspensión a través de una boquilla sobre un sustrato, permitiendo que se evapore el solvente no acuoso; separar la composición del sustrato y tamizar la composición; y formando así la composición hemostática en polvo. El solvente no acuoso de bajo punto de ebullición puede ser hidrofluoroéter $C_4F_9OCH_3$, como pero no limitado a HFE7100. La suspensión puede incluir además Tris y/o cloruro de calcio. La suspensión líquida puede contener un polvo de sellador de fibrina que comprende aproximadamente un 90% de fibrinógeno, aproximadamente un 8% de trombina y aproximadamente un 2,5% de cloruro cálcico en peso. La composición hemostática en polvo suspendida puede tener una proporción de polvo de sellador de fibrina a ORC de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1 en peso. La composición hemostática en polvo suspendida puede estar en forma de un polvo que tiene un tamaño de partícula medido predominantemente en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 850 micras, más preferiblemente de aproximadamente 355 a aproximadamente 850 micras. La composición hemostática en polvo resultante comprende fibras de ORC aglomeradas por lo menos parcialmente integradas, fibrinógeno y trombina y puede comprender además Tris y/o cloruro de calcio.

15 La presente invención se dirige además a la composición hemostática resultante descrita anteriormente para su uso en un método de tratamiento de una herida aplicando la composición hemostática sobre y / o dentro de la herida.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un diagrama esquemático del proceso de fabricación.

La Figura 2 es una fotografía que muestra viales de prueba que evalúan la gelificación de composiciones de la invención y comparativas en agua.

25 La Figura 3 es una foto que muestra viales de prueba que evalúan la coagulación de la sangre en contacto con composiciones de la invención y comparativas.

La Figura 4 es una foto que muestra viales de prueba que evalúan la coagulación de la sangre en contacto con composiciones de la invención y comparativas.

30 La Figura 5 es una foto compuesta que muestra los resultados de las pruebas de solubilización de las composiciones comparativas.

La Figura 6 es una fotografía compuesta que muestra los resultados de las pruebas de solubilización de las composiciones de la invención.

La Figura 7 es una foto compuesta que muestra los resultados de las pruebas de solubilización de las composiciones comparativas.

35 La Figura 8 es una fotografía compuesta que muestra los resultados de las pruebas de solubilización de las composiciones de la invención con tamaños de partículas variables.

La Figura 9 muestra imágenes SEM de una de las composiciones de la invención.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los inventores han descubierto materiales hemostáticos y el proceso para elaborar los mismos, los materiales hemostáticos teniendo propiedades sorprendentes y altamente beneficiosas para la hemostasis.

45 El material hemostático de acuerdo con la presente invención está hecho de materiales de fibra a base de celulosa oxidada, más preferiblemente de polvo de celulosa regenerada oxidada, polvo de fibrinógeno y polvo de trombina. El material hemostático de acuerdo con la presente invención representa fibras de ORC por lo menos parcialmente integradas, fibrinógeno y trombina en forma de polvo.

50 Con referencia a la Figura 1, se muestra un diagrama de bloques esquemático del proceso de elaboración del material hemostático de acuerdo con la presente invención y comprende los pasos de:

- Preparar polvos secos de fibrinógeno, trombina y ORC
- Suspender una mezcla de polvos de fibrinógeno, trombina y ORC en un solvente no acuoso capaz de evaporación rápida en condiciones ambientales
- 55 • Pulverizar la suspensión a través de una boquilla sobre un sustrato
- Dejar que el solvente no acuoso se evapore y secar el material hemostático resultante
- Retirar/separar el material hemostático del sustrato y tamizar, formando así fibras de ORC por lo menos parcialmente integradas, fibrinógeno y trombina en forma de polvo

60 En una realización, se añade tampón Tris o Tris(hidroximetil)aminometano en forma de polvo a la mezcla de fibrinógeno, trombina y ORC para ajustar el pH. Luego, la composición mezclada se añadió a HFE para formar una suspensión. En una realización, el efecto de enfriamiento/congelación de la corriente de material durante la pulverización debido a la evaporación del HFE permite que se absorba algo de humedad ambiental sobre o dentro del material hemostático resultante. Cualquier humedad excesiva así absorbida se elimina en el paso de secado final en el secado en horno de vacío.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la proporción de la mezcla de fibrinógeno/trombina a polvo de ORC en el material hemostático de la invención es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1 en peso.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el material hemostático de la invención comprende partículas que tienen un tamaño de 250-850 micras.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el material hemostático de la invención comprende fibras de ORC por lo menos parcialmente integradas, fibrinógeno y trombina distribuidas de manera sustancialmente uniforme en forma de polvo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el material hemostático de la invención tiene alta uniformidad, integración, gelificación/coagulación rápida y fuerte fuerza de adhesión.

De acuerdo con aspecto de la presente invención, la superficie de recogida o sustrato sobre el que se pulveriza la suspensión comprende un fieltro no tejido o malla o una placa de acero inertes.

EJEMPLO 1. PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES HEMOSTÁTICAS

Los componentes individuales de las composiciones hemostáticas de la presente invención se prepararon como se describe a continuación.

Fibrinógeno. Puede utilizarse cualquier método de preparación de polvo de fibrinógeno, incluyendo liofilización, secado por congelación, etc. En el presente ejemplo, se preparó polvo de fibrinógeno mediante el método de secado por pulverización (fabricante del secador por pulverización: ProCepT, modelo: 4M8-TriX). La solución de fibrinógeno es una formulación disponible comercialmente de Bioseal Biotech CO. LTD, localizada en Guangzhou, China, y que comprende fibrinógeno, albúmina y otros reactivos necesarios en WFI. La solución de fibrinógeno se atomizó primero a través de una boquilla de pulverización en un flujo de aire caliente, luego se secó instantáneamente. Los parámetros de secado por pulverización fueron los que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Tasa de alimentación	130 ml/h
Columnas de secado	3 (Modo II)
Flujo de aire de la columna	0.6 m ³ /min
Temperatura de aire de entrada	150°C
Diámetro de la boquilla	0.8 mm
Flujo de aire de atomización	12 L/min
Gas Ciclón	0.15 m ³ /min

Trombina. Puede utilizarse cualquier método de preparación de polvo de trombina, incluyendo liofilización, secado por congelación, etc. En el presente ejemplo, el polvo de trombina se preparó mediante el método de secado por pulverización con una solución de formulación de trombina. La solución de trombina fue la formulación disponible comercialmente de Bioseal Biotech CO. LTD, localizada en Guangzhou, China, y que comprende trombina, albúmina y otros reactivos necesarios en WFI. Los parámetros de secado por pulverización fueron los que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Tasa de alimentación	258620 ml/h
Columnas de secado	2
Flujo de aire de la columna	0.3 m ³ /min
Flujo de aire de refrigeración	0.3 m ³ /min
Temperatura de aire de entrada	160°C
Diámetro de la boquilla	0.4 mm
Flujo de aire de atomización	7 L/min
Gas Ciclón	0.1 m ³ /min

5 Luego, se mezclaron los polvos de trombina y fibrinógeno juntos para la preparación del material compuesto en la proporción de 89,7% de fibrinógeno, 7,8% de trombina y 2,5% de cloruro de calcio en peso, formando así polvo de sellador de fibrina.

La fuente de fibrinógeno y trombina fue plasma sanguíneo porcino que se fraccionó para obtener fibrinógeno y trombina, y fue suministrado por Bioseal Biotech CO. LTD, localizada en Guangzhou, China.

10 El polvo de ORC puede obtenerse procesando la tela original de Surgicel. Se hace referencia a la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 62/251773 de Yi-Lan Wang, presentada el 6 de noviembre de 2015 y titulada "Agregados celulósicos hemostáticos compactados".

15 Brevemente, el polvo de ORC se obtuvo procesando la tela original de Surgicel en el siguiente proceso:

1) dividir y cortar la tela en piezas de aproximadamente 2"x8",

20 2) moler las telas en el tamaño de partícula de polvo (D50 menos de 94 micras) usando métodos de molienda conocidos. Uno de los métodos usados en las preparaciones es el método del molino de bolas: colocar ~100 gramos de tela en un frasco de zirconia de 500 ml, luego colocar de 12 a 13 piezas de bolas de zirconia de 20 mm (águas) en el mismo frasco, cubrir y fijar la jarra en un molino de bolas planetario Retsch (Modelo PM100), moler la tela a 450 rpm durante 20 minutos, transferir los polvos molidos a un tamiz de apertura de 8" e diámetro y 300 micras, separar las águas y los polvos agitando ligeramente, y recoger los polvos.

25 Las composiciones hemostáticas de la invención se prepararon como sigue usando métodos de copulverización. Se combinó 1 parte de fibra ORC con 1 parte, o 2 partes, o 5 partes, o 10 partes de polvos selladores de fibrina, en peso. Por tanto, como ejemplo, se combinaron 10 g de polvo de ORC con 10 g, 20 g, 50 g o 100 g de polvos mixtos selladores de fibrina, para producir 20 g, 30 g, 50 g o 100 g de mezcla.

30 Se añadió una pequeña cantidad de Tris para ajustar el pH a 7,0 para cada proporción respetada de ORC: sellador de fibrina. El pH se ajustó colocando el polvo sobre una superficie humectante y midiendo el pH resultante y evaluando la cantidad de TRIS necesaria para obtener un pH neutro de 7. Luego se desechó la muestra. Luego, se añadió una cantidad proporcional correspondiente de polvo seco de Tris a la mezcla de polvos, antes de la copulverización.

35 El ORC no se neutraliza per se ya que el Tris se añade en forma seca. El ORC se neutraliza cuando toda la formulación en polvo se humedece durante la aplicación y el Tris se disuelve. Se utilizó un solvente no acuoso de bajo punto de ebullición para preparar una suspensión de polvos FS y ORC. Se usó hidrofluoroéter C4F9OCH3, obtenido como HFE 7100, por ejemplo suministrado por 3M como Novec 7100 Engineered Fluid, que tiene un punto de ebullición de 61° C. Se añadió solvente HFE7100 a las composiciones de polvos y se filtró a través de un tamiz de 150 µm. La suspensión distribuida uniformemente se creó agitando constantemente a 90 rpm/min en el depósito a una temperatura de 20±5° C. Los componentes suspendidos se rociaron a través de una boquilla de 0,7 mm de diámetro. El tipo de boquilla usado fue B1/8VAU-316SS+SUV67-316SS fabricada por Spraying Systems Co. El flujo a través de la boquilla fue a un caudal de 130 ml/min, sobre una tela no tejida o sustrato de acero inoxidable a 20±5° C de temperatura.

40 Tras pulverizar la suspensión, la mayor parte del solvente HFE 7100 se estaba evaporando. Los residuos de solvente HFE 7100 y la humedad ambiental absorbida en el polvo, si la hubiera, se dejaron evaporar en un horno de secado al vacío durante 24h ± 5h a 20 ± 5° C.

45 La composición hemostática resultante se sacó con cuchara o se despegó o se separó de otro modo del sustrato, y se pasó secuencialmente a través de tamices que tenían aberturas de 850 µm, 355 µm, 250 µm.

50 La Tabla 3 muestra los parámetros usados para la copulverización de composiciones.

55

Tabla 3. PARÁMETROS PARA COPULVERIZACION DE LA COMPOSICIÓN

presión del ventilador	0.3 bar
presión de atomización	3 bar
caudal	130 ml/min
presión del líquido	16 kpa
Diámetro de la boquilla	0.7 mm
velocidad de agitación	90 rpm/min

Como ejemplos comparativos, también se preparó una composición de mezcla de sellador de fibrina pura sin ORC ni Tris mediante el mismo método de pulverización HFE7100

EJEMPLO 2. COMPARACIÓN DE GELIFICACIÓN DE COMPOSICIONES HEMOSTÁTICAS MEZCLADAS MECÁNICAMENTE frente a MEZCLADAS POR PULVERIZACIÓN

La rápida gelificación y formación de geles fuertes es importante para los materiales hemostáticos.

La composición hemostática de la invención se preparó como se ha descrito anteriormente mediante el método de copulverización.

La composición comparativa mezclada mecánicamente se preparó agitando manualmente polvos secos, es decir, polvos FS y ORC obtenidos como se ha descrito anteriormente, agitando manualmente en un recipiente en una composición mezclada uniformemente, sin realizar copulverización. Las composiciones incluían todas los mismos componentes, incluyendo Tris, con la diferencia estando en los métodos de mezclado.

Las proporciones de polvo sellador de fibrina a ORC probadas fueron: proporciones de sellador de fibrina (FS): ORC - 1:1; 2:1; 5:1; 10:1 (en peso). Por tanto, para una proporción de FS/ORC 1: 1, 1 parte de sellador de fibrina en polvo (que comprende fibrinógeno, trombina, cloruro de calcio) se combina con 1 parte de polvo de ORC (en peso).

Luego se añadieron la composición mezclada mecánicamente y la composición mezclada por pulverización de la invención a 20 ml de agua en un vial de 50 ml en la cantidad de 200 mg en la parte superior de la superficie del agua. Después de 2 min para gelificar, el vial se puso boca abajo y se observó si se formaba una capa gelificada de composición, en cuyo caso el agua se observó sellada por la capa gelificada y estaba mantenida en el fondo del vial por la capa de gel formada.

En referencia ahora a la Figura 2, se muestra una imagen de los viales de prueba puestos boca abajo al final de la prueba, con

- vial de prueba 1 que muestra una composición mezclada mecánicamente con una proporción de FS/ORC de 1:1
- vial de prueba 2 que muestra una composición mezclada mecánicamente con una proporción de FS/ORC de 2:1
- vial de prueba 3 que muestra una composición mezclada mecánicamente con una proporción de FS/ORC de 5:1
- vial de prueba 4 que muestra una composición mezclada mecánicamente con una proporción de FS/ORC de 10:1
- vial de prueba 5 que muestra una composición mezclada mecánicamente sin polvo ORC (solo polvo sellador de fibrina)
- vial de prueba 6 que muestra la composición hemostática de la invención con una proporción de FS/ORC de 1:1

El análisis de los resultados mostrados en la Fig. 2 indica que en los viales de prueba 1-5 la gelificación fue insuficiente para retener el fluido y el fluido es visible en la parte inferior del vial. En el vial de prueba 6, el fluido es visible en la parte superior del vial, es decir, el agua está siendo retenida por la capa gelificada y se impide que se mueva a la parte inferior del vial bajo la fuerza gravitacional. Por tanto, para las composiciones mezcladas mecánicamente en todas las proporciones y para la composición de sellador de fibrina sin gelificación de ORC fue insuficiente, mientras que la composición hemostática de la invención preparada en una proporción 1:1 mostró una gelificación sorprendentemente fuerte.

EJEMPLO 3. PRUEBAS IN VITRO DE LA COAGULACIÓN DE SANGRE

Se probó la coagulación in vitro de sangre mediante varias composiciones de la invención y también comparativas de la siguiente manera.

Se añadieron 20 ml de sangre entera citratada (porcina) a un vial de 50 ml. Se añadieron 200 mg de composiciones hemostáticas que se estaban probando en la parte superior de la superficie de la sangre. Después de 2 min para la coagulación, se dio la vuelta al vial y se observó la coagulación de la sangre. En caso de coagulación completa, la sangre coagulada permanece en la parte superior del vial al que se ha dado la vuelta. En caso de coagulación incompleta, la sangre permanece líquida y drena hacia la parte inferior del vial debido a la fuerza gravitacional.

Los excipientes comparativos añadidos al polvo de sellador de fibrina en lugar de ORC fueron trehalosa, PEG4000, manitol y alfa-celulosa (a-celulosa). Todos los excipientes se adquirieron de la corporación industrial Aladdin. Se prepararon mezclas de sellador de fibrina en polvo con trehalosa, PEG 4000, manitol o alfa-celulosa mediante el método de pulverización como se ha descrito anteriormente a una proporción de 10:1, es decir, con 10 partes de polvo de sellador de fibrina (FS) combinado con 1 parte del excipiente respectivo. La cantidad total de composiciones de la invención y también comparativas añadidas a 20 ml de sangre fue de 200 mg.

En referencia ahora a la Figura 3, se muestra una imagen de los viales de prueba puestos boca abajo al final de la prueba, con

- vial de prueba 8 que muestra una composición hemostática de la invención que tiene una proporción de FS/ORC de 2:1
- vial de prueba 9 q que muestra una composición hemostática de la invención que tiene una proporción de FS/ORC 5:1
- vial de prueba 10 q que muestra una composición hemostática de la invención que tiene una proporción de FS/ORC de 1:1
- vial de prueba 11 que muestra una composición comparativa que comprende solo polvo de sellador de fibrina sin ORC elaborado por copulverización
- vial de prueba 12 que muestra una composición comparativa que comprende polvo de sellador de fibrina con adición de α -celulosa en una proporción de 10:1 de FS/ α -celulosa en peso
- vial de prueba 13 que muestra una composición comparativa que comprende polvo de sellador de fibrina con adición de trehalosa en una proporción en peso de 10:1 de FS/trehalosa
- vial de prueba 14 que muestra una composición comparativa que comprende polvo sellador de fibrina con la adición de PEG4000 en una proporción en peso de 10:1 de FS/PEG4000
- vial de prueba 15 que muestra una composición comparativa que comprende polvo sellador de fibrina con adición de manitol en una proporción de 10:1 de FS/manitol en peso

El análisis de los resultados presentados en la Fig. 3 indica que en los viales de prueba 8-10 que contienen la composición hemostática de la invención, la sangre se ha coagulado, con un coágulo de sangre visible en la parte superior del vial dado la vuelta y se impide que se mueva la sangre coagulada a la parte inferior del vial bajo fuerza gravitacional. Por tanto, la composición hemostática de la invención preparada en una proporción de FS/ORC de 2:1; 5:1; 1:1 mostró una coagulación de la sangre sorprendentemente fuerte. También la muestra comparativa que contiene α -celulosa en el vial 12 muestra coagulación de la sangre. Los ejemplos comparativos en el vial 11 (polvo de sellador de fibrina solo sin ORC); vial 13 (polvo de sellador de fibrina con adición de trehalosa); vial 14 (polvo de sellador de fibrina con adición de PEG4000); vial 15 (polvo de sellador de fibrina con adición de manitol) no muestran coagulación o muestran coagulación insuficiente, por lo que la coagulación fue insuficiente para retener el fluido y el fluido es visible en la parte inferior del vial, es decir, la sangre permanece líquida y se drena hacia la parte inferior del vial debido a la fuerza gravitacional. Las composiciones hemostáticas de la invención mostraron una coagulación sanguínea sorprendentemente fuerte.

Usando los mismos métodos de prueba, se realizaron pruebas de coagulación sanguínea in vitro adicionales para la composición hemostática de la invención y las composiciones comparativas mezcladas mecánicamente se prepararon agitando manualmente polvos secos en un recipiente, así como también para polvo de sellador de fibrina solo sin ORC.

En referencia ahora a la Figura 4, se muestra una imagen de los viales de prueba dados la vuelta al final de la prueba, con

- vial de prueba 1 que muestra una composición mezclada mecánicamente con una proporción de FS/ORC de 1:1
- vial de prueba 2 que muestra una composición mezclada mecánicamente con una proporción de FS/ORC de 2:1
- vial de prueba 3 que muestra una composición mezclada mecánicamente con una proporción de FS/ORC

de 5:1

- vial de prueba 4 que muestra una composición mezclada mecánicamente con una proporción de FS/ORC de 10:1
- 5 • vial de prueba 5 que muestra una composición comparativa (200 mg) que comprende agregados de polvo de ORC compactados preparados como se describe en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 62/251773 de Yi-Lan Wang, presentada el 6 de noviembre de 2015 y titulada "Agregados celulósicos hemostáticos compactados"
- 10 • vial de prueba 6 que muestra una composición comparativa que comprende solo polvo de sellador de fibrina sin ORC preparado por un método de copulverización
- 10 • vial de prueba 7 que muestra la composición hemostática de la invención que tiene una proporción de FS/ORC de 1:1
- 15 • vial de prueba 8 que muestra la composición hemostática de la invención que tiene una proporción de FS/ORC de 2:1
- 15 • vial de prueba 9 que muestra la composición hemostática de la invención que tiene una proporción de FS/ORC de 5:1
- 15 • vial de prueba 10 que muestra la composición hemostática de la invención que tiene una proporción de FS/ORC de 10:1

20 El análisis de los resultados presentados en la Fig. 4 indica que los ejemplos comparativos en los viales de prueba 1-6, que contienen composiciones mezcladas mecánicamente en todas las proporciones; solo polvo ORC; y polvo de sellador de fibrina sin ORC, no muestran coagulación o muestran coagulación insuficiente, por lo que la coagulación fue insuficiente para retener el líquido y el líquido es visible en la parte inferior del vial, es decir, la sangre permanece líquida y se drena hacia la parte inferior del vial debido a la fuerza gravitacional. Por el contrario, y similar a los resultados presentados en la Fig.3, en los viales de prueba 7-10, que contienen la composición hemostática de la invención, la sangre se ha coagulado, con un coágulo de sangre visible en la parte superior del vial dado la vuelta impidiéndose que la sangre coagulada se mueva a la parte inferior del vial bajo la fuerza gravitacional. Por tanto, las composiciones hemostáticas de la invención preparadas a proporciones de FS/ORC de 1:1 – 10:1 mostraron sorprendentemente una coagulación fuerte de la sangre.

30 EJEMPLO 4. SOLUBILIZACIÓN DE LA COMPOSICIÓN

35 La rápida solubilización o solubilidad de una composición hemostática en polvo cuando entra en contacto con fluidos corporales puede ayudar a establecer una hemostasis rápida e indica una rápida interacción con los fluidos. La prueba visual de solubilización se realizó de la siguiente manera: 1 gramo de composición hemostática en polvo probada se aplicó uniformemente a un área de un sustrato humectante que comprendía una tela no tejida colocada sobre un material de esponja que se colocó en una bandeja con agua pura. Después de aplicar la composición hemostática en polvo probada a la superficie del sustrato humectante, se realizó la observación visual de la solubilidad de la composición y los resultados se registraron en el momento cero (inmediatamente después de aplicar la composición, 1 min y 2 min después de aplicar la composición probada).

40 En referencia ahora a la Figura 5, se muestra una imagen compuesta que representa los resultados de las pruebas de la composición comparativa mezclada mecánicamente preparada agitando manualmente polvos secos en un recipiente. Las imágenes tomadas a 0, 1 y 2 minutos para las proporciones de FS/ORC de 1:1; 2:1; 5:1; 10:1 así como para polvo FS sin ORC. Los resultados indican una pobre solubilización incluso en el punto temporal 2 minutos para los ejemplos comparativos.

50 En referencia ahora a la Figura 6, se muestra una imagen compuesta que representa los resultados de las pruebas de la composición hemostática de la invención preparada mediante el método de pulverización. Las imágenes tomadas a 0, 1 y 2 minutos para las proporciones de FS/ORC de 1:1; 2:1; 5:1; 10:1 así como para polvo FS sin ORC. Los resultados indican una buena solubilización incluso en el punto temporal de 1 minuto y muy buena solubilización en el punto temporal de 2 minutos, con una rápida solubilización completa observada para las proporciones de 1:1 y 2:1 ya a 1 minuto y una buena solubilización observada para todas las proporciones a los 2 minutos. El FS puro muestra una pobre solubilización incluso a los 2 minutos para el ejemplo comparativo.

55 En referencia ahora a la Figura 7, se muestra una imagen compuesta que representa los resultados de las pruebas de las composiciones comparativas que comprenden FS con excipientes añadidos al polvo de sellador de fibrina en lugar de ORC así como para el polvo FS sin ORC. Los excipientes fueron trehalosa,

60 PEG4000, manitol. Se prepararon mezclas de polvo de sellador de fibrina con trehalosa, PEG 4000, manitol, mediante el método de pulverización como se ha descrito anteriormente en una proporción de 10:1 de FS/excipiente. Se muestran las imágenes tomadas a los 0, 1 y 2 min. Los resultados indican una pobre solubilización incluso en el punto temporal de 2 minutos para los ejemplos comparativos.

65 La solubilidad de la composición hemostática de la invención preparada mediante el método de pulverización se vio afectada por la concentración del componente de ORC. Incluso a bajas concentraciones de

ORC, la solubilidad de la composición ha mejorado.

EJEMPLO 5. EFECTOS DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS

5 Se evaluaron los efectos del tamaño de partícula sobre el rendimiento de las composiciones hemostáticas de la invención. El tamaño de partícula se controló pasando secuencialmente la composición a través de tamices con aperturas de 850 µm, 355 µm y 250 µm. Los polvos de la composición de la invención se separaron en grupos de tamaño predominantemente por encima de 850 µm, predominantemente 355-850 µm, predominantemente 250-355 µm y predominantemente por debajo de 250 µm. Se probó la solubilidad de las composiciones hemostáticas de la invención preparadas con una proporción de FS/ORC de 5:1.

15 En referencia ahora a la Figura 8, se muestra una imagen compuesta que representa los resultados de las pruebas de la composición hemostática de la invención preparada mediante el método de pulverización. Las imágenes tomadas a 0, 1 y 2 min para diferentes intervalos de tamaño de polvo. Los resultados indican una solubilización particularmente excelente en el punto de 2 min para predominantemente 355-850 µm y una buena solubilización para composiciones predominantemente de 250-355 µm, con una solubilización menos eficaz para composiciones predominantemente por encima de 850 µm, y predominantemente por debajo de 250 µm. Por tanto, el intervalo de predominantemente 250-850 µm muestra una buena solubilización y es el intervalo preferido para el tamaño de partícula, prefiriéndose particularmente con partículas predominantemente en el intervalo de 355-850 µm. El polvo resultante es un aglomerado de fibrinógeno, trombina y ORC, y tiene muchas partículas con un tamaño mayor que el tamaño de partícula de los materiales de partida.

EJEMPLO 6. EFECTOS DE LA ADICIÓN DE Tris

25 Se realizó una prueba de pelado de las composiciones de la invención con Tris añadido y sin Tris añadido. Las adiciones de Tris se titularon para lograr un pH = 7. El polvo de Tris se molió y se pasó a través de un tamiz de 150 µm. Se recogió el polvo de menos de 150 µm y se añadió la cantidad predeterminada a la mezcla seca para ajustar el pH de la composición, antes de la copulverización.

30 La prueba de pelado se realizó de la siguiente manera. Se aplicaron 0,5 g de la composición de la invención al tejido de corium, cubierto por una matriz compuesta bicapa que se presionó en el polvo durante 3 minutos, la fuerza de separación de la muestra del tejido se midió mediante una máquina de ensayo de tracción Instron y se registró como fuerza por unidad de anchura (N/m). La matriz compuesta bicapa comprendía una capa de tela no tejida sintética absorbible de poli(glicólido-co-lactida) (PGL, 90/10 mol/mol) perforada con aguja en una tela de celulosa regenerada (ORC) tejida oxidada con carboxílico de punto, como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 7.666.803 de D. Shetty et al., titulada "Tejido multicapa absorbible reforzado para uso en dispositivos médicos".

40 Con referencia ahora a la Tabla NN, las fuerzas de adhesión de las formulaciones de la invención se muestran en función de la adición de ORC. Aunque la adhesión es menor con un contenido de ORC más alto, incluso las formulaciones de polvo de FS: fibra de ORC a 1:1 tienen una fuerza de pelado apreciable.

45 En referencia ahora a la Tabla 4, se muestran las fuerzas de adhesión de las formulaciones de la invención con y sin Tris para diferentes proporciones de FS/ORC junto con los valores de pH correspondientes. Se añadió TRIS en los porcentajes en peso enumerados para ajustar el pH a 7,0. Aunque todas las composiciones han mostrado altas fuerzas de pelado, la presencia de TRIS claramente dio como resultado fuerzas de pelado más altas para las mismas proporciones de FS/ORC, y algunas mostraron una fuerza de pelado de 2 a 4 veces mayor.

Tabla 4. Fuerzas de adhesión de formulaciones de la invención con y sin Tris

Proporción de FS/ORC de la composición	Sin Tris añadido		Con Tris añadido		
	Fuerza de Pelado N/m	pH	Fuerza de Pelado N/m	pH	Tris % en peso
1:1	26.7	2	72.6	7	20
2:1	53.8	2	127.5	7	14.3
5:1	41.2	5	235.9	7	7.7
10:1	221.7	5.5	>340 (Por encima del límite superior de medición)	7	4.4

65 El análisis de los datos indica mejoras sorprendentes en la fuerza adhesiva o fuerza de pelado para la composición de la invención que tiene un pH neutro logrado mediante la adición de Tris. Mientras que la fuerza es algo menor

EJEMPLO 7. CARACTERIZACIÓN DE PARTÍCULAS

5 En referencia ahora a la Figura 9, que muestra imágenes SEM ampliadas de la composición de la invención con FS/ORC de 5:1, es evidente que los componentes de la composición están por lo menos parcialmente integrados, es decir, unidos entre sí o recubiertos entre sí, y no están en una simple mezcla mecánica.

10 El examen de la composición de la invención en forma de polvo muestra que los componentes están bien mezclados y las biología s estaban estrechamente unidas a las fibras de ORC.

EJEMPLO 8. PRUEBA DE HEMOSTASIS

15 Se realizó una prueba in vivo de la eficacia hemostática en el modelo de abrasión hepática usando las composiciones hemostáticas de la invención de la siguiente manera. Se creó un modelo de abrasión hepática creando un área de supuración de 3 cm x 3 cm en la superficie del hígado porcino. Se aplicaron 0,5 g de la composición hemostática de la invención que tiene una proporción de FS/ORC de 5:1 para cubrir el área de supuración sin aplicar ningún taponamiento. La hemostasis se logró en menos de 2 min.

20 Se realizó una prueba in vivo de la eficacia hemostática en el modelo de resección hepática usando las composiciones hemostáticas de la invención de la siguiente manera. Se creó un modelo de resección hepática usando la maniobra de Pringle, que es una maniobra quirúrgica usada en algunas operaciones abdominales mediante la cual se aplica un gran hemostático atraumático como pinza. Primero se aplicó la maniobra de Pringle para controlar el sangrado, luego se creó un corte de tejido hepático de 5 cm de largo y 5 cm de ancho a lo largo del borde del hígado para exponer el conducto biliar. Inmediatamente después, se aplicó la composición hemostática en polvo de la invención para cubrir el plano de transección, pulverizando solución salina simultáneamente hasta que se detuvo el sangrado. Luego se soltó la pinza de Pringle para examinar los resultados. Se observó que se logró la hemostasis y se evitó la fuga de bilis después de que se hubo soltado la pinza Pringle. La hemostasis se logró en 2 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un método para formar una composición hemostática en polvo, que comprende los pasos de:
- 5 a) formar una suspensión de una mezcla que comprende partículas de fibrinógeno, trombina, fibras de ORC en un solvente no acuoso de bajo punto de ebullición;
- b) rociar la suspensión a través de una boquilla sobre un sustrato,
- c) dejar que se evapore el solvente no acuoso;
- 10 d) separar la composición del sustrato y tamizar la composición; y formar así la composición hemostática en polvo.
2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho solvente no acuoso de bajo punto de ebullición comprende hidrofluoroéter C₄F₉OCH₃.
- 15 3. El método de la reivindicación 1, en donde dicha suspensión comprende además Tris y/o cloruro de calcio.
4. El método de la reivindicación 1, en donde dicha suspensión comprende un polvo de sellador de fibrina que comprende aproximadamente un 90% de fibrinógeno, aproximadamente un 8% de trombina y aproximadamente un 2,5% de cloruro de calcio en peso, opcionalmente en donde dicha composición hemostática en polvo tiene una proporción de polvo de sellador de fibrina a ORC de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1 en peso.
- 20 5. El método de la reivindicación 1, en donde dicha composición hemostática en polvo comprende fibras de ORC aglomeradas, fibrinógeno y trombina por lo menos parcialmente integrados.
- 25 6. Una composición hemostática en polvo que comprende fibras de ORC aglomeradas, fibrinógeno y trombina por lo menos parcialmente integrados.
7. La composición hemostática en polvo de la reivindicación 6, que comprende además Tris y/o cloruro de calcio.
- 30 8. La composición hemostática en polvo de la reivindicación 6, en donde dicha composición comprende un polvo de sellador de fibrina que comprende aproximadamente un 90% de fibrinógeno, aproximadamente un 8% de trombina y aproximadamente un 2,5% de cloruro de calcio en peso, opcionalmente teniendo una proporción de polvo de sellador de fibrina a ORC de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1 en peso.
- 35 9. La composición hemostática en polvo de la reivindicación 1 o la reivindicación 6, que comprende polvo que tiene un tamaño de partícula predominantemente en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 850 micras, opcionalmente de 355 a 850 micras.
- 40 10. La composición hemostática en polvo de cualquiera de las reivindicaciones 6-9 para su uso en un método para tratar una herida aplicando la composición hemostática sobre y/o dentro de la herida.

FIG. 1

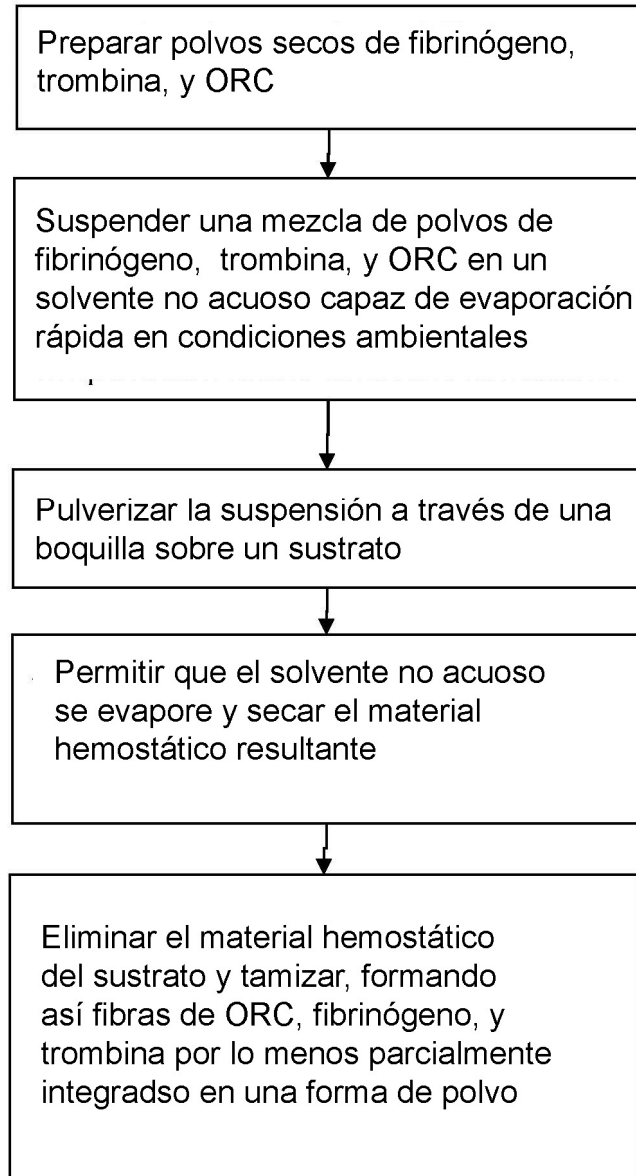
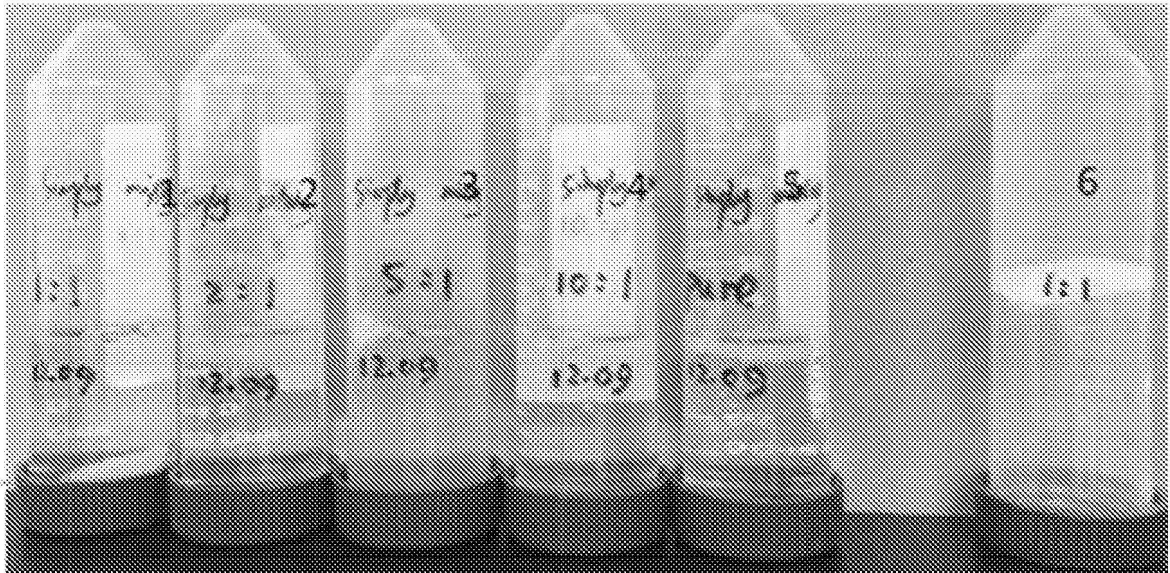


FIG. 2



1

2

3

4

5

6

FIG. 3

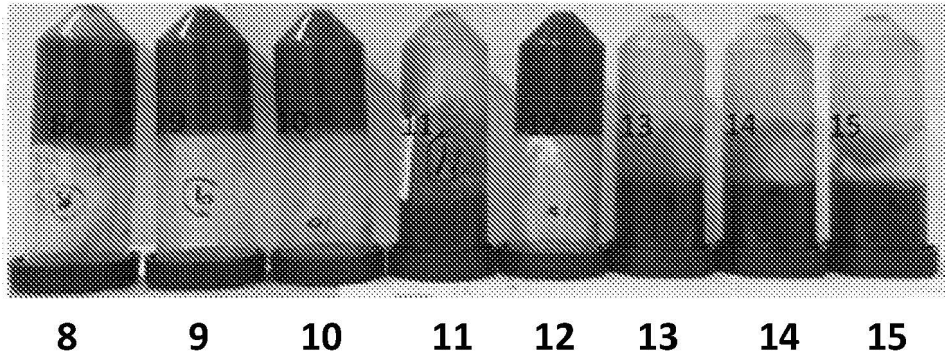


FIG. 4

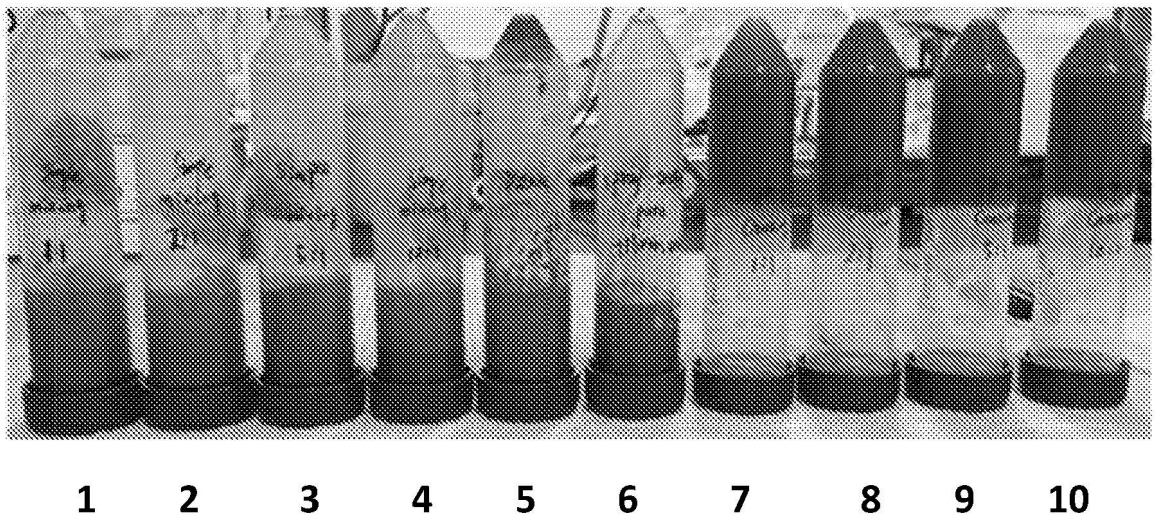


FIG. 5

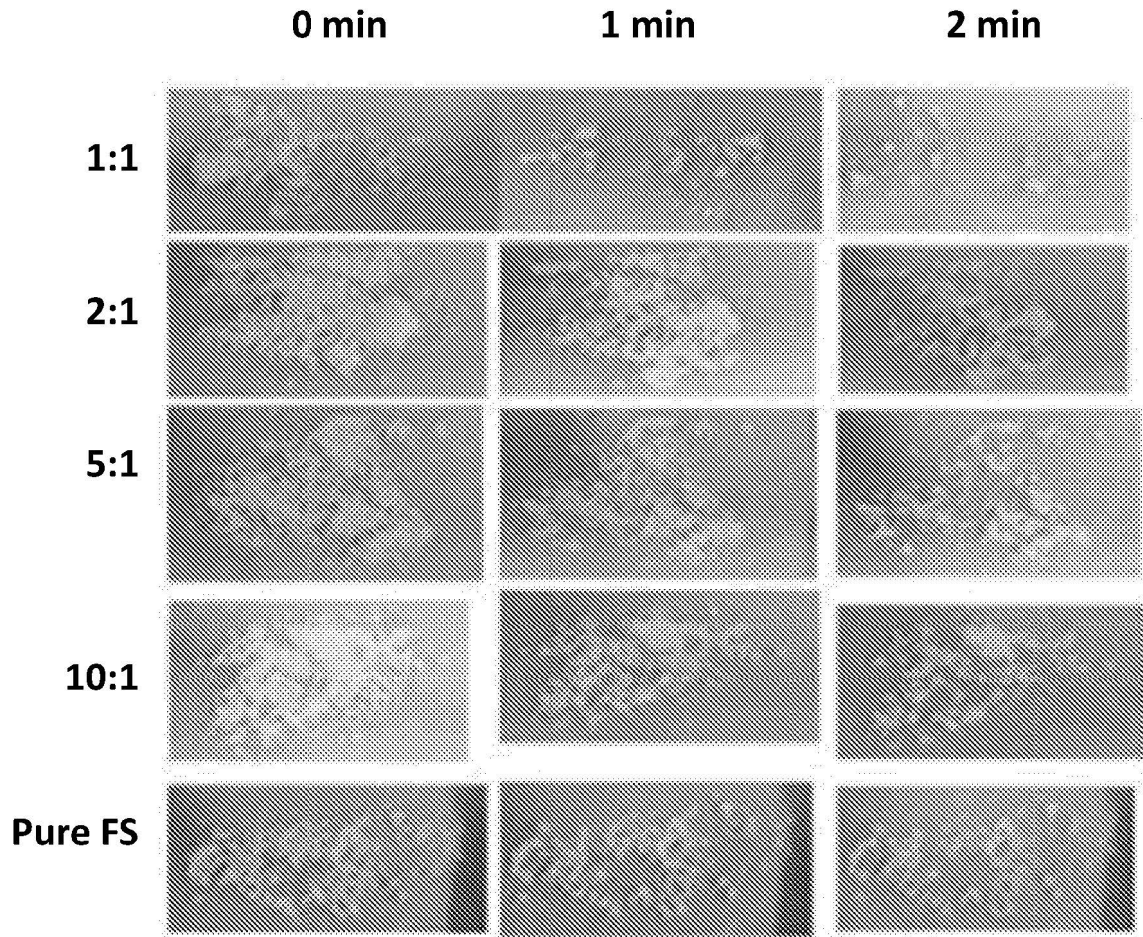


FIG. 6

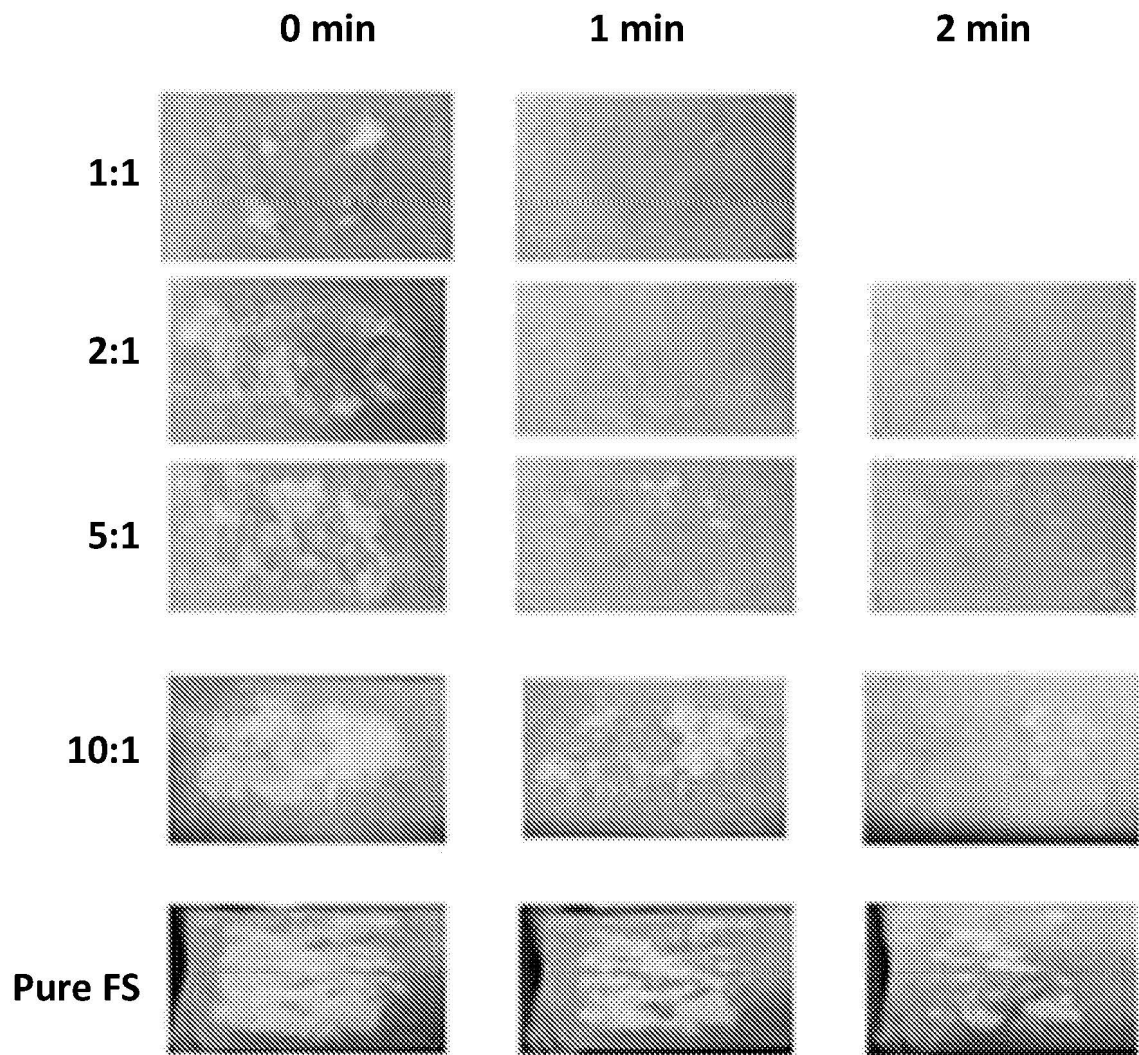


FIG. 7

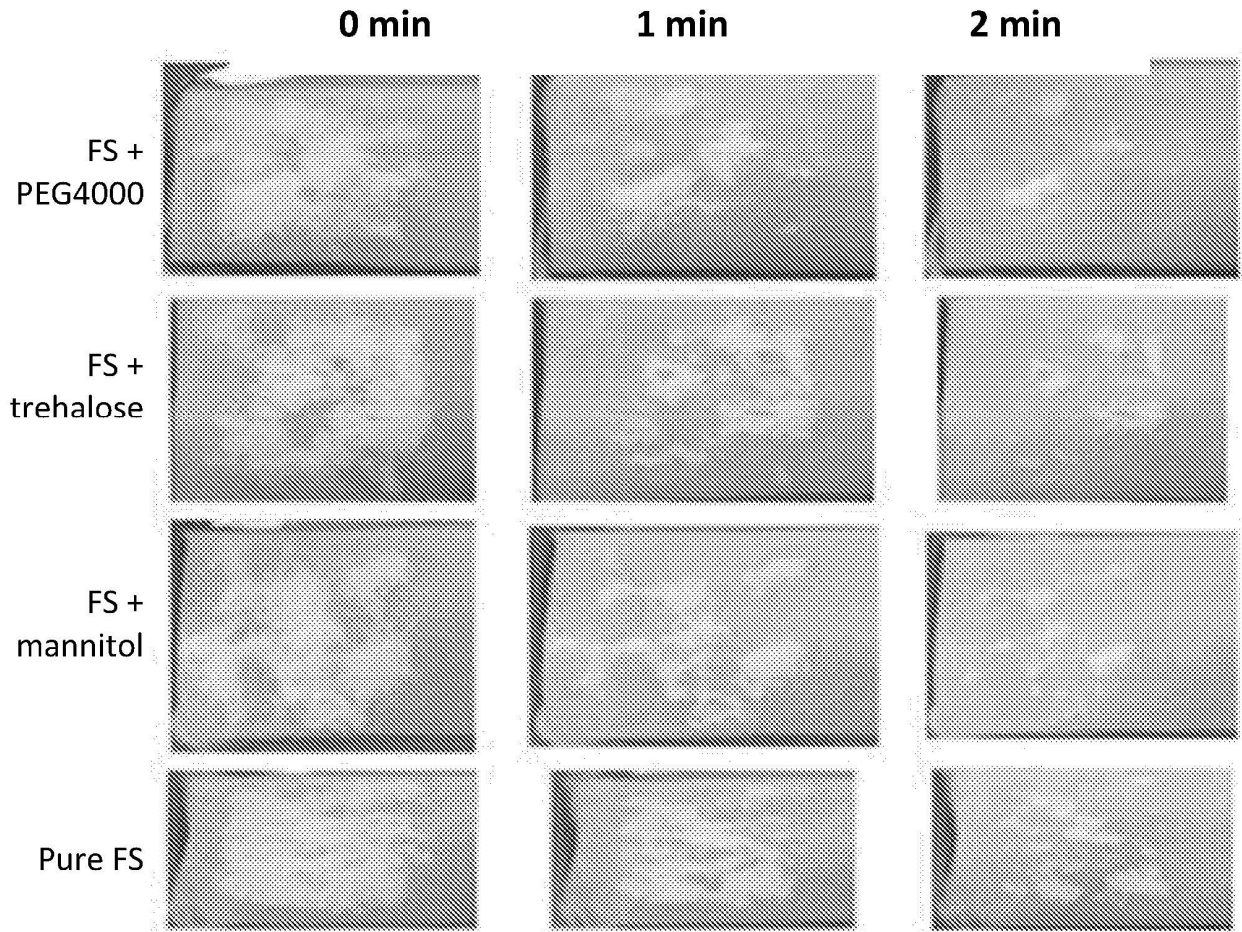


FIG. 8

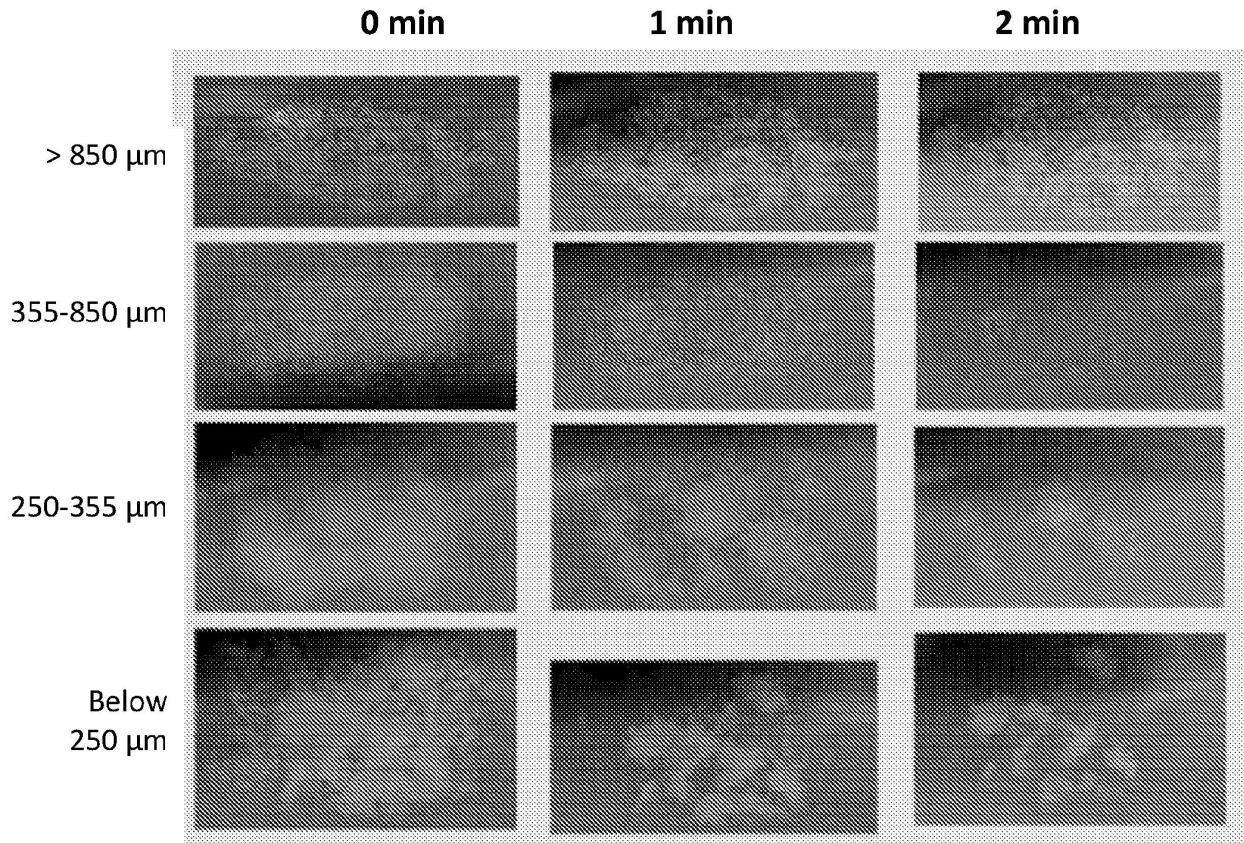


FIG. 9

