



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 938 541**

⑮ Int. Cl.:

A61L 24/04 (2006.01)
A61L 26/00 (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2012 PCT/EP2012/070054**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13053753**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2012 E 12772918 (4)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2022 EP 2766060**

④ Título: **Composición hemostática**

⑩ Prioridad:

11.10.2011 US 201161545939 P

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.04.2023

⑩ Titular/es:

BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015, US y
BAXTER HEALTHCARE SA (50.0%)

⑩ Inventor/es:

HEDRICH, HANS CHRISTIAN y
HOEFINGHOFF, JORIS

⑩ Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 938 541 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

- Composición hemostática
- 5 Campo de la invención
- La presente invención se refiere a composiciones hemostáticas y procesos para hacer tales composiciones.
- 10 Antecedentes de la invención
- 15 Las composiciones hemostáticas en forma estable a almacenamiento en seco que comprenden material granular estable, seco, biodegradable, biocompatible, son conocidas, por ejemplo, de WO98/008550A o WO 2003/007845A. Estos productos han sido aplicados exitosamente sobre la técnica para hemostasia. Floseal® es un ejemplo para un agente hemostático poderoso y versátil que consiste en una matriz de gelatina granular hinchada en una solución conteniendo trombina para formar una pasta capaz de fluir.
- 20 Debido a que tales productos tienen que ser aplicados a humanos, es necesario proporcionar los más altos estándares de seguridad para calidad, estabilidad en almacenamiento y esterilidad de los productos finales y los componentes de los mismos. Por otra parte, la fabricación y manejo deberían hacerse tan convenientes como eficientes como sea posible.
- 25 Por otra parte, se ha encontrado que composiciones hemostáticas previas para sanación de heridas fallan en inducir hemostasia en condiciones con hemostasia deteriorada (por ejemplo, después de heparinización). Por lo tanto, se desea proporcionar materiales y composiciones con hemostasia mejorada. Más aún, una fuerte adherencia de las composiciones aplicadas al tejido es necesaria cuando la composición es aplicada a una herida. También se desea proporcionar material con comportamiento de hinchamiento adecuado después de la aplicación a una herida. US 2006/0258560 A1 describe una composición selladora de tejidos que comprende un agente reticulado y un colágeno sintético o una gelatina sintética en estado seco.
- 30 Un objetivo de la presente invención es superar tales problemas y proporcionar composiciones hemostáticas adecuadas con propiedades adherentes mejoradas y métodos para hacer tal composición hemostática. Las composiciones también deberían ser provistas en una manera conveniente y utilizable. Los productos deberían ser provistos, de preferencia, en formatos de producto que permiten una provisión conveniente de composiciones hemostáticas "listas para usarse", las cuales pueden ser aplicadas directamente a una lesión sin algún paso de reconstitución lento.
- 35 Breve descripción de la invención
- Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición hemostática comprendiendo:
- 40 a) un polímero biocompatible en forma particulada adecuada para uso en hemostasia, donde el polímero biocompatible es una gelatina reticulada y donde las partículas tienen un tamaño medio de 10 a 1000 µm, y
- b) un componente polimérico hidrofílico comprendiendo grupos reactivos, donde se excluye la presencia de un componente polimérico hidrofílico con grupos reactivos nucleofílicos; donde dicho componente polimérico hidrofílico es un reticulante hidrofílico con grupos reactivos electrofílicos y donde el polímero biocompatible y el reticulante polimérico hidrofílico están presentes en una matriz sólida.
- 45 La combinación de un polímero biocompatible en forma particulada con un componente polimérico hidrofílico proporciona una composición con propiedades hemostáticas mejoradas y con adherencia de tejido mejorada. Esto es específicamente adecuado para tratamiento de heridas, donde la inducción de hemostasia falló, por ejemplo, en condiciones con hemostasia deteriorada (por ejemplo, después de heparinización). Las composiciones de acuerdo con la presente invención mejoran la hemostasia. Adicionalmente, las composiciones de acuerdo con la presente invención muestran una fuerte adherencia al tejido cuando se aplican a una herida.
- 55 Sobre contacto con tejido sanguíneo, una reacción de reticulación del componente polimérico hidrofílico con las proteínas de sangre conduce a la formación de un gel con sellado y propiedades hemostáticas. La reticulación también ocurre para las proteínas de superficie de tejido y, dependiendo de la naturaleza del material polimérico biocompatible, también puede ocurrir para el material polimérico biocompatible. La última reacción contribuye a una adhesión mejorada del material de composición a la superficie de tejido herido.
- 60 Un aspecto adicional se refiere una composición hemostática para usarse en tratar una lesión.
- 65 También se proporciona un kit para el tratamiento de una lesión, comprendiendo una composición hemostática como se describe en la presente e instrucciones para su uso.
- La presente invención también se refiere a un método para producir la composición hemostática de acuerdo con la invención en una manera conveniente que permitir que la composición esté fácilmente a mano para uso médico. La divulgación se refiere además a un método para entregar una composición hemostática a un sitio objetivo en el cuerpo

de un paciente, comprendiendo dicho método entregar una composición hemostática producida mediante el proceso de la presente invención al sitio objetivo.

Sin embargo, este método para entregar no es parte de la presente invención.

5

De acuerdo con otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un recipiente final terminado obtenido por el proceso de acuerdo con la presente invención contenido la presente composición hemostática. La divulgación también se refiere a un método para proporcionar una composición hemostática lista para usarse comprendiendo contactar una composición hemostática producida mediante el proceso de la presente invención con un diluyente farmacéuticamente aceptable, así 10 como a un kit comprendiendo el recipiente final terminado y otro medio para aplicar la composición. Las composiciones de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles para proporcionar hemostasia en sitios sangrantes, incluyendo sitios sangrantes quirúrgicos, sitios sangrantes traumáticos y similares. Un uso ejemplar de las composiciones puede ser en sellar el tracto de tejido por arriba de una penetración de vaso sanguíneo creada para cateterización vascular.

15

Descripción de realizaciones específicas de la invención

La presente invención proporciona una mejora en composiciones hemostáticas. Las composiciones hemostáticas de acuerdo con la invención contienen polímeros biocompatibles en forma particulada, por ejemplo, gránulos de una gelatina reticulada adecuada para usarse en hemostasia (el "componente polimérico biocompatible hemostático" o el "polímero hemostático"). Mezclado con este polímero biocompatible para hemostasia se encuentra un componente polimérico hidrofílico comprendiendo grupos reactivos electrofílicos. De acuerdo con la presente invención, los grupos reactivos del componente polimérico han retenido su reactividad hasta que la composición es llevada al lugar de la acción clínica, por ejemplo, sobre la herida.

25

Los polímeros biocompatibles en forma particulada adecuada para uso en hemostasia pueden incluir formas dimensionalmente isotrópicas o no isotrópicas. Por ejemplo, los polímeros biocompatibles de acuerdo con la presente invención pueden ser gránulos o fibras; y pueden estar presentes en estructuras discontinuas, por ejemplo, en formas de polvo.

30

De acuerdo con una realización preferida, el polímero biocompatible es absorbedor de líquido. Por ejemplo, sobre contacto con líquidos, por ejemplo, soluciones o suspensiones acuosas (especialmente un amortiguador o sangre), el polímero capta el líquido y exhibirá un grado de hinchamiento, dependiendo del grado de hidratación. El material de preferencia absorbe desde aproximadamente 200 % hasta aproximadamente 2000 %, especialmente desde 400 % hasta aproximadamente 1300 % de agua o amortiguador acuoso en peso, correspondiendo a un aumento nominal en diámetro o ancho de una partícula individual de subunidad en el rango desde, por ejemplo, aproximadamente 50 % hasta aproximadamente 500 %, usualmente desde aproximadamente 50 % hasta aproximadamente 250 %. Por ejemplo, si las partículas granulares (secas) tienen un rango de tamaño preferido de 0,01 mm a 1,5 mm, especialmente de 0,05 mm a 1 mm, la composición completamente hidratada (por ejemplo, después de administración sobre una herida o después de contacto con una solución amortiguadora acuosa) puede tener un rango de tamaño de 0,05 mm a 3 mm, especialmente de 0,25 mm a 1,5 mm.

40

El hinchamiento de equilibrio de polímeros biocompatibles preferidos de la presente invención puede variar generalmente, por ejemplo, desde 400 % hasta 1300 %, siendo de preferencia desde 500 % hasta 1100 %, dependiendo de su uso pretendido. Tal hinchamiento de equilibrio puede ser controlado, por ejemplo, (para un polímero reticulado) al variar el grado de reticulación, que a su vez es logrado al variar las condiciones de reticulación, tal como el tipo de método de reticulación, duración de exposición de un agente reticulante, concentración de un agente reticulante, temperatura de reticulación y similares. Los materiales teniendo valores de hinchamiento de equilibrio diferentes se desempeñan de manera diferente en aplicaciones diferentes. Por ejemplo, la capacidad para inhibir el sangrado en un modelo divot de hígado fue lograda muy fácilmente con materiales de gelatina reticulados teniendo un hinchamiento en el rango desde 700 % hasta 950 %. Para un tapón de arteria femoral, los valores de hinchamiento de equilibrio menores en el rango de 500 hasta 600 % son más exitosos. Así, la capacidad de controlar la reticulación e hinchamiento de equilibrio permite que las composiciones de la presente invención sean optimizadas para una variedad de usos. Además del hinchamiento de equilibrio, también es importante controlar la hidratación del material justo antes de la entrega a un sitio objetivo. La hidratación e hinchamiento de equilibrio están, por supuesto, íntimamente conectados. Un material con 0 % de hidratación será no hinchado. Un material con 100 % de hidratación estará en su contenido de agua de equilibrio. Las hidrataciones entre 0 % y 100 % corresponderán a hinchamiento entre las cantidades mínimas y máximas.

De acuerdo con la presente invención, el polímero biocompatible y el componente polimérico hidrofílico están presentes en una matriz sólida.

60

Los polímeros biocompatibles en forma particulada adecuada para uso en hemostasia pueden formarse a partir de polímeros biológicos y no biológicos. Los polímeros biológicos adecuados pueden contener una proteína, un polisacárido, un polímero biológico, un polímero o biológico; y derivados y combinaciones de los mismos. Proteínas adecuadas incluyen gelatina, colágeno, albúmina, hemoglobina, fibrinógeno, fibrina, caseína, fibronectina, elastina, queratina y laminina; y derivados y combinaciones de los mismos. Es particularmente preferido el uso de gelatina o colágeno no fibrilar soluble, más preferiblemente gelatina, y formulaciones de gelatina ejemplares son expuestas más adelante. Otros polímeros

biológicos adecuados incluyen polisacáridos, tales como glicosaminoglicanos, almidón, celulosa, dextrano, hemicelulosa, xilano, agarosa, alginato y quitosán; y derivados y combinaciones de los mismos. Polímeros o biológicos adecuados serán seleccionados por ser degradables por cualquiera de dos mecanismos, es decir (1) descomposición del esqueleto polimérico, o (2) degradación de cadenas laterales, lo cual resulta en solubilidad acuosa. Polímeros biocompatibles no biológicos ejemplares adecuados para uso en hemostasia incluyen sintéticos, tales como poliacrilatos, polimetacrilatos, poliacrilamidas, polimetacrilamidas, polietileniminas, resinas de polivinilo, poliláctido-glicólicos, poliacaprolactonas y polioxietileno; y derivados y combinaciones de los mismos. También son posibles combinaciones de diferentes clases de polímeros (por ejemplo, proteínas con polisacáridos, proteínas con polímeros formadores de hidrogel no biológicos, etc.). Los polímeros hemostáticos preferidos comprenden grupos amino, específicamente si el componente polimérico hidrofílico tiene grupos reactivos, los cuales reaccionan con grupos amino sobre administración (por ejemplo, en el ambiente de herida).

“Un derivado del mismo” incluye cualquier polímero químicamente modificado, tal como, por ejemplo, un polímero reticulado.

Polímeros hemostáticos preferidos comprenden grupos nucleofílicos, tales como, por ejemplo, grupos amino, específicamente si el componente polimérico hidrofílico tiene grupos reactivos, los cuales reaccionan con grupos amino sobre administración (por ejemplo, en el ambiente de herida).

De acuerdo con la presente invención, el polímero biocompatible es gelatina reticulada.

Un polímero no reticulado puede ser reticulado en una manera adecuada para reconstituirse, por ejemplo, para formar una base de hidrogel adecuada del polímero hemostático. Por ejemplo, las moléculas poliméricas pueden ser reticuladas usando agentes reticulantes bi- o poli-funcionales, los cuales se unen covalentemente a dos o más cadenas de moléculas poliméricas. Agentes reticulantes bifuncionales ejemplares incluyen aldehídos, epóxidos, succinimidas, carbodiimidas, maleimidas, azidas, carbonatos, isocianatos, divinil sulfona, alcoholes, aminas, imidatos, anhídridos, haluros, silanos, diazoacetato, aziridinas, y similares. De manera alternativa, la reticulación puede lograrse al usar oxidantes y otros agentes, tales como peryodatos, los cuales activan cadenas laterales o porciones sobre el polímero de manera que pueden reaccionar con otras cadenas laterales o porciones para formar los enlaces de reticulación. Un método adicional de reticulación comprende exponer los polímeros a radiación, tal como radiación gamma, para activar las cadenas poliméricas para permitir las reacciones reticulantes. Los métodos reticulantes de hidrotérmicos también pueden ser adecuados. Los métodos preferidos para reticular moléculas de gelatina son descritos más adelante.

El polímero hemostático biocompatible – una vez aplicado a una herida – forma una matriz eficiente, la cual puede formar una barrera para flujo sanguíneo. Específicamente, las propiedades de hinchamiento del polímero hemostático pueden hacerlo una barrera mecánica efectiva contra procesos de hemorragias y nuevas hemorragias.

En una realización preferida, las composiciones hemostáticas de acuerdo con la presente invención son provistas o usadas como preparaciones granulares.

El polímero biocompatible adecuado para uso en hemostasia está en forma particulada, de preferencia un material granular. Este material granular puede hincharse rápidamente cuando se expone a un fluido (es decir, el diluyente) y en esta forma hinchada es capaz de contribuir a una pasta capaz de fluir que puede ser aplicada a un sitio de sangrado. El polímero biocompatible, es decir, gelatina reticulada, puede ser provisto como una película la cual puede ser molida entonces para formar un material granular. La mayoría de las partículas contenidas en este material granular (por ejemplo, más de 90 % p/p) tienen tamaños de partícula de 10 a 1000 µm, especialmente 50 a 700 µm.

El polímero biocompatible en forma particulada adecuado para uso en hemostasia es una gelatina reticulada. El polvo de gelatina reticulada seco puede ser preparado para re-hidratarse rápidamente si es contactado con un diluyente farmacéuticamente aceptable. Los gránulos de gelatina, especialmente en la forma de un polvo de gelatina, de preferencia comprenden partículas relativamente grandes, también referidas como fragmentos o sub-unidades, como se describe en WO98/08550A y WO2003/007845A. El tamaño de partícula (promedio) estará en el rango de 10 hasta 1000 µm, de preferencia desde 50 hasta 700 µm. Las composiciones secas también exhibirán un “hinchamiento de equilibrio” significativo cuando se exponen a un medio de re-hidratación acuoso (= diluyentes, también referidos como medio de reconstitución o medio de re-hidratación). De preferencia, el hinchamiento estará en el rango desde 400 % hasta 1000 %. “Hinchamiento de equilibrio” puede ser determinado al substraer el peso seco del polvo de hidrogel de gelatina de su peso cuando se hidrata completamente y así es hinchado completamente. La diferencia es dividida entonces por el peso seco y multiplicada por 100 para dar la medida de hinchamiento. El peso seco debería ser medido después de la exposición del material a una temperatura elevada durante un tiempo suficiente para remover substancialmente toda la humedad residual, por ejemplo, dos horas a 120 °C. La hidratación de equilibrio del material puede lograrse al sumergir el material seco en un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina acuosa, durante un periodo suficiente para el contenido de agua para ser constante, normalmente desde 18 hasta 24 horas a temperatura ambiente.

De acuerdo con una realización preferida, el diluyente farmacéuticamente aceptable comprende además trombina, de preferencia 10 a 1000 I.U. de trombina/ml, especialmente 250 a 700 I.U. de trombina/ml. De preferencia, la composición hemostática en esta forma lista para usarse contiene 10 a 100.000 Unidades internacionales (I.U.) de trombina, más

preferidas 100 a 10.000 I.U., especialmente 500 a 5.000 I.U. La concentración de trombina en la composición lista para usarse está de preferencia en el rango de 10 hasta 10.000 I.U., más preferido de 50 hasta 5.000 I.U., especialmente de 100 a 1.000 I.U./ml. El diluyente es usado en una cantidad para lograr la concentración final deseada en la composición lista para usarse. La preparación de trombina puede contener otro componente útil, tales como iones, amortiguadores, 5 excipientes, estabilizantes, etc.

La trombina (o cualquier otro agente inductor de coagulación, tal como un veneno de serpiente, un activador de plaquetas, un péptido activador de receptor de trombina y un agente precipitador de fibrinógeno) puede derivarse de cualquier 10 preparación de trombina, la cual sea adecuada para uso en humanos (es decir, farmacéuticamente aceptable). Fuentes adecuadas de trombina incluyen sangre humana o bovina, plasma o suero (trombina de otras fuentes animales pueden ser aplicadas si no se esperan reacciones inmunes adversas) y trombina de origen recombinante (por ejemplo, trombina recombinante humana); trombina humana autóloga puede prepararse para algunas aplicaciones.

Métodos ejemplares para producir gelatinas reticuladas son como sigue. La gelatina es obtenida y suspendida en una 15 solución acuosa para formar un hidrogel no reticulado, normalmente teniendo un contenido de sólidos desde 1 % hasta 70 % en peso, usualmente desde 3 % hasta 10 % en peso. La gelatina es reticulada, normalmente mediante exposición a ya sea glutaraldehído (por ejemplo, 0,01 % a 0,05 % p/p, durante la noche a 0 °C a 15 °C en amortiguador acuoso), peryodato de sodio (por ejemplo, 0,05 M, mantenido a 0 °C a 15 °C durante 48 horas), o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) 20 carbodiimida ("EDC") (por ejemplo, 0,5 % a 1,5 % p/p durante la noche a temperatura ambiente), o mediante exposición a aproximadamente 0,3 a 3 megarads de radiación gamma o haz de electrones. De manera alternativa, las partículas de gelatina pueden ser suspendidas en un alcohol, de preferencia alcohol metílico o alcohol etílico, a un contenido de sólidos de 1 % a 70 % en peso, usualmente 3 % a 10 % en peso, y reticulado por exposición a un agente reticulante, normalmente glutaraldehído (por ejemplo, 0,01 % a 0,1 % p/p, durante la noche a temperatura ambiente). En el caso de aldehídos, el 25 pH debería ser sostenido desde aproximadamente 6 hasta 11, de preferencia desde 7 hasta 10. Cuando se reticula con glutaraldehído, las reticulaciones son formadas vía bases de Schiff que pueden ser estabilizadas mediante reducción subsecuente, por ejemplo, mediante tratamiento con borohidruro de sodio. Después de la reticulación, los gránulos resultantes pueden ser lavados en agua y opcionalmente enjuagados en un alcohol, y secados. Los polvos secos resultantes pueden ser provistos entonces en el recipiente final como se describe en la presente.

30 De preferencia, el polímero biocompatible es provisto en una forma granular seca para producir las composiciones hemostáticas de acuerdo con la presente invención. Una "preparación granular seca de un polímero biocompatible" de acuerdo con la presente invención es conocido, por ejemplo, a partir de WO 98/08550 A. De preferencia, el polímero es un material granular estable seco, biodegradable, biocompatible.

35 El polímero seco de acuerdo con la presente invención es provisto con tamaños de partícula de 10 a 1000 µm. Usualmente, las partículas poliméricas tienen un diámetro de partícula promedio ("diámetro de partícula promedio" es el tamaño promedio como se mide mediante difractometría láser; "tamaño promedio" (o diámetro de partícula promedio de masa) es el diámetro de partícula que divide la distribución de frecuencia a la mitad; cincuenta por ciento de las partículas de una preparación dada tienen un mayor diámetro, y cincuenta por ciento de las partículas tienen un diámetro menor) 40 desde 10 hasta 1000 µm, especialmente 50 hasta 700 µm (tamaño promedio). Aplicar partículas mayores es principalmente dependiente de las necesidades médicas; partículas con diámetros de partícula promedio más pequeños son frecuentemente más difíciles de manejar en el proceso de producción. El polímero seco es provisto por lo tanto en forma granular. Aunque los términos polvo y granular (o granulados) son algunas veces usados para distinguir clases separadas de material, los polvos son definidos en la presente como una sub-clase especial de materiales granulares. En 45 particular, los polvos se refieren a esos materiales granulares que tienen los tamaños de grano más finos, y que tienen por lo tanto una mayor tendencia a formar grumos cuando fluyen. Los gránulos incluyen materiales granulares más gruesos que no tienden a formar grumos excepto cuando son húmedos. Para la presente aplicación, las partículas usadas son aquéllas que pueden ser recubiertas mediante técnicas de recubrimiento adecuadas. El tamaño de partícula de los gránulos de polímero de acuerdo con la presente invención puede, por lo tanto, ser fácilmente adaptados y optimizados 50 a una cierta técnica de recubrimiento por las necesidades de esta técnica.

55 El componente polimérico hidrofílico (también referido como "componente hidrofílico reactivo" o "reticulante (polimérico) hidrofílico") de la composición hemostática de acuerdo con la presente invención es un reticulante hidrofílico, el cual es capaz de reaccionar con sus grupos reactivos una vez que la composición hemostática es aplicada a un paciente (por ejemplo, a una herida de un paciente u otro lugar donde el paciente está en necesidad de una actividad hemostática). Por lo tanto, es importante para la presente invención que los grupos reactivos del componente polimérico sean reactivos cuando se aplican al paciente. Por lo tanto, es necesario fabricar la composición hemostática de acuerdo con la presente invención, de manera que los grupos reactivos del componente polimérico los cuales deberían reaccionar una vez que son aplicados a una herida, son retenidos durante el proceso de fabricación.

60 Esto puede hacerse en varias formas. Por ejemplo, los componentes poliméricos hidrofílicos usuales tienen grupos reactivos los cuales son susceptibles a hidrólisis después del contacto con agua. De acuerdo con esto, el contacto prematuro con agua o líquidos acuosos tiene que ser prevenido antes de la administración de la composición hemostática al paciente, especialmente durante la fabricación. Sin embargo, el procesamiento del componente polimérico hidrofílico 65 durante la fabricación puede ser posible también en un medio acuoso en condiciones donde las reacciones de los grupos reactivos son inhibidas (por ejemplo, a un pH bajo). Si los componentes poliméricos hidrofílicos pueden ser fusionados,

- los componentes poliméricos hidrofílicos fusionados pueden ser atomizados o impresos sobre la matriz del biopolímero. También es posible mezclar una forma seca (por ejemplo, un polvo) del componente polimérico hidrofílico con una forma seca del polímero biocompatible adecuado para uso en hemostasia. Si es necesario, entonces puede aplicarse un aumento de la temperatura para fundir el componente polimérico hidrofílico rociado al polímero biocompatible adecuado para uso en hemostasia para lograr un recubrimiento permanente de la composición hemostática. De manera alternativa, estos componentes poliméricos hidrofílicos pueden ser captados en solventes orgánicos inertes (inertes con relación a los grupos reactivos de los componentes poliméricos hidrofílicos) y llevados a la matriz del biomaterial. Ejemplos de tales solventes orgánicos son etanol seco, acetona seca o diclorometano seco (los cuales son, por ejemplo, inertes para componentes poliméricos hidrofílicos, tal como PEGs substituidos con NHS-éster).
- 10 El término "un componente polimérico hidrofílico comprendiendo grupos reactivos" significa que la presencia de un segundo o adicional componente polimérico hidrofílico con grupos reactivos nucleofílicos es excluido en una composición hemostática de acuerdo con la presente invención.
- 15 En una realización preferida, el componente polimérico hidrofílico es un componente polimérico hidrofílico simple y es un polímero de óxido de polialquíleno, de preferencia un polímero comprendiendo PEG. Los grupos reactivos de este polímero reactivo son grupos electrofílicos.
- 20 El componente hidrofílico reactivo puede ser un polímero de óxido de polialquíleno multi-electrofílico, por ejemplo, un PEG multi-electrofílico. El componente hidrofílico reactivo puede incluir dos o más grupos electrofílicos, de preferencia un PEG comprendiendo dos o más grupos reactivos seleccionados de succinimidilésteres (-CON(COCH₂)₂), aldehídos (-CHO) e isocianatos (-N=C=O), por ejemplo, un componente como se describe en WO2008/016983 A y uno de los componentes de los comercialmente disponibles bajo la marca comercial CoSeal®.
- 25 Los grupos electrofílicos preferidos del reticulante polimérico hidrofílico de acuerdo con la presente invención son grupos reactivos a los grupos amino-, carboxi-, tiol- e hidroxi- de proteínas, o mezclas de los mismos.
- 30 Los grupos reactivos específicos de amino preferidos son grupos NHS-éster, grupos imidoéster, grupos aldehído, grupos carboxi en la presencia de carbodiimidas, isocianatos o THPP (ácido beta-[Tris(hidroximetil)fosfino] propiónico), es especialmente preferido glutarato de tetrasuccinimidil pentaeritritolpoli(etylenglicol)éter (= pentaeritritol tetrakis[1-1'-oxo-5'-succinimidilpentanoato-2-poli-oxoetylenglicol]éter (= un NHS-PEG con MW 10.000).
- 35 Los grupos reactivos específicos de grupo carboxi preferidos son grupos amino en la presencia de carbodiimidas.
- 40 Los grupos reactivos específicos de grupo tiol preferidos son maleimidas o haloacetilos.
- 45 El grupo reactivo específico de grupo hidroxi preferido es el grupo isocianato.
- 50 Los grupos reactivos sobre el reticulante hidrofílico pueden ser idéntico (homofuncional) o diferente (heterofuncional). El componente polimérico hidrofílico puede tener dos grupos reactivos (homobifuncional o heterobifuncional) o más (homo/hetero-trifuncional o más).
- 55 En realizaciónrealizaciones especiales, el material es un polímero sintético, de preferencia comprendiendo PEG. El polímero puede ser un derivado de grupos laterales activos adecuados para reticulación y adherencia a un tejido.
- 60 Por los grupos reactivos, el polímero reactivo hidrofílico tiene la capacidad para reticular proteínas de sangre y también proteínas de superficie de tejido. También es posible reticular el biomaterial.
- 65 El óxido de polialquíleno multi-electrofílico puede incluir dos o más grupos succinimidilo. El óxido de polialquíleno multi-electrofílico puede incluir dos o más grupos maleimidilo.
- 70 De preferencia, el óxido de polialquíleno multi-electrofílico es un polietilenglicol o un derivado del mismo.
- 75 En una realización más preferida, el componente polimérico hidrofílico es glutarato de tetrasuccinimidil pentaeritritolpoli(etylenglicol)éter (=COH102, también pentaeritritol tetrakis[1-1'-oxo-5'-succinimidilpentanoato-2-poli-oxoetylenglicol]éter).
- 80 El componente polimérico hidrofílico es un reticulante hidrofílico. De acuerdo con una realización preferida, este reticulante tiene más de dos grupos reactivos para reticular ("brazos"), por ejemplo, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más brazos con grupos reactivos para reticular. Por ejemplo, NHS-PEG-NHS es un reticulante hidrofílico efectivo de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, para algunas realizaciónrealizaciones, un polímero de 4 brazos (por ejemplo, 4-brazos-p-NP-PEG) puede ser más preferido; con base en la misma razón fundamental, un polímero de 8 brazos (por ejemplo, 8-brazos-NHS-PEG) puede incluso ser más preferido para estas realizaciónrealizaciones donde es benéfica la reticulación de múltiples grupos reactivos. Más aún, el reticulante hidrofílico de acuerdo con la presente invención es un polímero, es decir, una molécula grande (macromolécula) compuesta por unidades estructurales repetitivas, las cuales están normalmente conectadas mediante enlaces químicos covalentes. El componente polimérico hidrofílico de acuerdo con la

presente invención debería tener un peso molecular de al menos 1000 Da (para servir apropiadamente como reticulante en la composición hemostática de acuerdo con la presente invención), de preferencia, los polímeros reticulantes de acuerdo con la presente invención tiene un peso molecular de al menos 5000 Da, especialmente de al menos 8000 Da.

- 5 Para algunos reticulantes hidrofílicos, la presencia de condiciones de reacción básica (por ejemplo, en el sitio de administración) es preferida o necesaria para desempeño funcional (por ejemplo, para una reacción reticulante más rápida en el sitio de administración). Por ejemplo, los iones de carbonato o bicarbonato (por ejemplo, como un amortiguador con un pH de 7,6 o mayor, de preferencia de 8,0 o mayor, especialmente de 8,3 y mayor) pueden ser provistos adicionalmente en el sitio de administración (por ejemplo, como una solución amortiguadora o como una tela o cojín remojado con tal amortiguador), con el fin de permitir un desempeño mejorado de la composición hemostática de acuerdo con la presente invención o para permitir el uso eficiente como un material adherente de herida y/o hemostático.

La reactividad del componente polimérico hidrofílico (el cual, como es mencionado, actúa como un reticulante) en la composición de acuerdo con la presente invención es retenida en la composición. Esto significa que los grupos reactivos del reticulante todavía no han sido alcanzados con la composición hemostática y no son hidrolizados por agua (o al menos no en una cantidad significativa, lo cual tiene consecuencias negativas sobre la funcionalidad hemostática de las presentes composiciones). Esto puede lograrse al combinar el polímero hemostático con el reticulante hidrofílico en una manera que no conduce a la reacción de los grupos reactivos del reticulante con el polímero hemostático o con agua. Usualmente, esto incluye la omisión de condiciones acuosas (o humectación), especialmente humectación sin la presencia de condiciones ácidas (si los reticulantes no son reactivos bajo condiciones ácidas). Esto permite la provisión de materiales hemostáticos reactivos.

De acuerdo con una composición hemostática específicamente preferida de la invención, el polímero biocompatible es gelatina reticulada y el componente polimérico hidrofílico es glutarato de tetrasuccinimidil pentaeritritolpoli(etilenglicol)éter.

25 Las proporciones preferidas del polímero biocompatible a componente polimérico hidrofílico en la composición hemostática de acuerdo con la presente invención son desde 0,1 hasta 50 % p/p, de preferencia desde 5 hasta 40 % p/p.

30 La presente composición hemostática está provista en una matriz sólida, y el uso de colágeno en (o como) la matriz sólida es especialmente preferido. Una ventaja de la composición hemostática siendo provista en forma sólida es que tales formas sólidas pueden ser separables por medios mecánicos. Esto permite el dimensionamiento específico de la composición hemostática en el lugar de uso, por ejemplo, durante cirugía justo antes o durante la administración.

35 La "matriz sólida" de acuerdo con la presente invención forma – junto con el polímero biocompatible y el componente polimérico hidrofílico – una forma sólida de la composición de acuerdo con la presente invención, la cual puede retener su forma tridimensional en una manera robusta. De acuerdo con esto, la matriz sólida también actúa como un "componente formador de matriz" para los ingredientes hemostáticos de la composición de acuerdo con la presente invención.

40 Las matrices sólidas preferidas de acuerdo con la presente invención proporcionan una estructura porosa y/o una red fibrosa, lo cual permite a los líquidos (por ejemplo, sangre, un amortiguador o componentes reactivos) entrar a la matriz. Estas matrices de acuerdo con la presente invención incluyen materiales tejidos y no tejidos. Pueden mostrar una fase continua o estar presentes en fases discontinuas (por ejemplo, de múltiples capas). De preferencia, la matriz sólida de acuerdo con la presente invención es una matriz permeable. Puede ser provista como una matriz temporal (por ejemplo, biodegradable) o permanente. De acuerdo con una realización preferida, la matriz sólida comprende grupos nucleofílicos, tales como grupos amino.

45 La presente composición hemostática de preferencia es provista en forma liofilizada. Como un liofilizado, las propiedades de transporte y almacenamiento son mejoradas significativamente, lo cual permite el uso de la presente invención también en lugares donde el enfriamiento estable no puede ser garantizado.

50 Los componentes adicionales pueden estar presentes en la composición hemostática de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con realizaciones preferidas, las composiciones hemostáticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender adicionalmente una substancia seleccionada del grupo que consiste en antifibrinolítico, procoagulante, activador de plaquetas, antibiótico, vasoconstrictor, tinte, factores de crecimiento, proteínas morfogenéticas óseas y analgésicos.

55 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición hemostática de acuerdo con la presente invención para uso en el tratamiento de una lesión seleccionada del grupo que consiste en una herida, una hemorragia, tejido dañado, tejido sanguíneo y/o defecto óseo.

60 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un kit para el tratamiento de una lesión seleccionada del grupo que consiste en una herida, una hemorragia, tejido dañado y/o tejido sanguíneo que comprende

- 65 a) una composición hemostática de acuerdo con la presente invención; y
b) instrucciones para uso.

La presente invención también se refiere a un método para producir una composición hemostática de acuerdo con la presente invención que comprende el paso de mezclar, de preferencia combinar, un polímero biocompatible adecuado para uso en hemostasia y un componente polimérico hidrofílico comprendiendo grupos reactivos con un componente formador de matriz bajo condiciones donde la reactividad del componente polimérico es retenido y seca dicha composición, preferiblemente por secado por congelación.

De acuerdo con otro aspecto, la presente divulgación también proporciona un método para entregar una composición hemostática de acuerdo con la invención a un sitio objetivo en el cuerpo de un paciente, comprendiendo dicho método entregar una composición hemostática producida mediante el proceso de acuerdo con la presente invención al sitio objetivo. Sin embargo, este método para entregar no es parte de la presente invención. Aunque en ciertas realizaciones, también la composición seca se puede aplicar directamente al sitio objetivo (y, de manera opcional ser contactada con el diluyente en el sitio objetivo, si es necesario), se prefiere contactar la composición hemostática seca con un diluyente farmacéuticamente aceptable antes de la administración al sitio objetivo, con el fin de obtener una composición hemostática en una forma humectada, especialmente una forma de hidrogel.

La presente divulgación también se refiere a un recipiente final terminado obtenido mediante el proceso de acuerdo con la presente invención. Este recipiente terminado contiene los componentes combinados en una forma estéril, estable a almacenamiento y comercializable. El recipiente final puede ser cualquier recipiente adecuado para alojar (y almacenar) compuestos farmacéuticamente administrables.

La invención es descrita adicionalmente en los ejemplos a continuación, aunque no está restringida a ellos.

Ejemplos

25 **Ejemplo 1:** Preparación de suspensión de colágeno bovina

50 g de corion bovino rebanado fueron dispersados en 500 ml de una solución de NaOH 2M y se agitó aproximadamente 90 minutos a 25 °C. El corion fue rebanado y enjuagado con H₂O destilado hasta que el H₂O de efluente alcanzó un pH de aproximadamente 8,0. Las rebanadas de corion lavadas fueron re-suspendidas en H₂O y el pH se ajustó con HCl a aproximadamente 2,0. Una suspensión obtenida fue agitada durante la noche a aproximadamente 25 °C y se obtuvo una solución de colágeno. Una solución obtenida fue enfriada a 5 °C y el pH se ajustó con NaOH a neutral. La precipitación de colágeno fue realizada durante la noche al mantener la solución a 18 °C sin agitación. El colágeno precipitado obtenido fue separado por filtración. La concentración de colágeno del material obtenida fue determinada por gravimetría. Opcionalmente, una reticulación química con glutaraldehído puede ser realizada porque se preparó una suspensión de colágeno acuosa al 1 % y se adicionaron 5000 ppm de glutaraldehído a 12 °C. Una suspensión obtenida fue agitada durante la noche. El colágeno reticulado obtenido fue filtrado y lavado con H₂O. La concentración de colágeno del material obtenido se determinó mediante gravimetría como se describe antes.

40 **Ejemplo 2:** Preparación de forma sólida impregnada de NHS-PEG, hemostática de partículas de gelatina reticuladas incrustadas en una red de colágeno suelta.

25,5 ml de una suspensión conteniendo 69,1 mg/cm³ de partículas de gelatina reticuladas (Floseal^{MR}, Baxter) en una solución ácida, acuosa (pH 3,0, CH₃COOH) conteniendo 1,9 mg/cm³ de colágeno bovino (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1) y 19,8 mg/cm³ NHS-PEG (COH102) fueron preparadas, llenada en charolas de PET de 9x7 cm y se liofilizaron. Una composición comprendiendo gelatina y NHS-PEG en una matriz de colágeno sólida fue obtenida ("torta").

Cada "torta" fue colocada junto con un saquito conteniendo desecante en una bolsa impermeable a gas, la bolsa fue sellada y gamma-esterilizada a 25 kGy.

50 **Ejemplo 3:** Datos in vivo

En un cerdo heparinizado, anestesiado (1,5 x ACT), se perforó un lóbulo del hígado al apuñalar con una herramienta conteniendo dos cuchillas filosas perpendiculares (2 cm de ancho cada una). De esta manera, se obtuvo una perforación con forma de cruz del lóbulo de hígado. La bolsa conteniendo la forma sólida hemostática de acuerdo con el Ejemplo 2 fue abierta y la cantidad necesaria de material se rompió de la preparación. El material fue introducido con la ayuda de guantes quirúrgicos en la herida sanguínea. La herida que contuvo el material hemostático fue comprimida durante 3 minutos desde ambos extremos de la perforación usando guantes quirúrgicos. La fuerte hemorragia fue detenida mediante este tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. La composición hemostática que comprende:
 - 5 a) un polímero biocompatible en forma particulada adecuada para uso en hemostasia, donde el polímero biocompatible es una gelatina reticulada y donde las partículas tienen un tamaño medio de 10 a 1000 μm , y
 - b) un componente polimérico hidrofílico que comprende grupos reactivos, donde se excluye la presencia de un componente polimérico hidrofílico con grupos reactivos nucleofílicos;
- 10 donde dicho componente polimérico hidrofílico es un reticulante hidrofílico con grupos reactivos electrofílicos y donde el polímero biocompatible y el reticulante polimérico hidrofílico están presentes en una matriz sólida.
- 15 2. La composición hemostática de acuerdo con la reivindicación 1, donde el componente polimérico hidrofílico es un polímero de óxido de polialquíleno, de preferencia un polímero comprendiendo PEG, más preferido un polímero de óxido de polialquíleno multi-electrofílico, especialmente un PEG multi-electrofílico, tal como glutarato de tetrasuccinimidil pentaeritritolpoli(etilenglicol)éter.
- 20 3. La composición hemostática de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde dicho componente polimérico hidrofílico con grupos reactivos es un polietilenglicol (PEG), de preferencia un PEG comprendiendo dos o más grupos reactivos seleccionados de succinimidilésteres (-CON(COCH₂)₂), aldehídos (-CHO) e isocianatos (-N=C=O), especialmente succinimidilésteres.
- 25 4. La composición hemostática de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el polímero biocompatible es gelatina reticulada y el componente polimérico hidrofílico es glutarato de tetrasuccinimidil pentaeritritolpoli(etilenglicol)éter.
5. La composición hemostática de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la matriz sólida es colágeno.
- 30 6. La composición hemostática de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usarse en el tratamiento de una lesión seleccionada del grupo que consiste en una herida, una hemorragia, tejido dañado, tejido sangrante y/o defectos óseos.
- 35 7. Kit que comprende
 - a) una composición hemostática de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y
 - b) instrucciones para uso.
- 40 8. El método para producir una composición hemostática de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende el paso de mezclar un polímero biocompatible adecuado para usarse en hemostasia y un componente polimérico hidrofílico comprendiendo grupos reactivos con un componente formador de matriz bajo condiciones donde la reactividad del componente polimérico es retenida y secar dicha composición, preferiblemente por secado por congelación, donde el polímero biocompatible es una gelatina reticulada y donde el componente polimérico hidrofílico es un reticulante hidrofílico con grupos reactivos electrofílicos.
- 45 9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, donde el polímero biocompatible es mezclado con una solución ácida que comprende el componente formador de matriz, especialmente colágeno, y el componente polimérico hidrofílico, especialmente glutarato de tetrasuccinimidil pentaeritritolpoli(etilenglicol)éter.