



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 235**

51 Int. Cl.:
A61L 26/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07001213 .3**

96 Fecha de presentación : **19.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1810699**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **Composiciones hemostáticas biodegradables.**

30 Prioridad: **23.01.2006 US 761128 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.06.2011

73 Titular/es: **Tyco Healthcare Group L.P.**
Mail Stop: 8 N-1 555 Long Wharf Drive
New Haven, Connecticut 06511, US

72 Inventor/es: **Stopek, Joshua**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 362 235 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 biodegradables.

5 CAMPO TÉCNICO

La presente descripción se refiere a composiciones hemostáticas biodegradables capaces de formar una matriz y al uso de estos polímeros como agentes o sellantes hemostáticos.

10 ANTECEDENTES

El control de la hemorragia tanto durante como después de una intervención quirúrgica es de gran importancia. La hemostasis, un término del ramo que se refiere a la cesación de la hemorragia, puede lograrse frecuentemente mediante el uso de dispositivos mecánicos, tales como suturas, grapas y similares, así como de composiciones químicas y/o biológicas que ayudan a detener la hemorragia.

En cuanto a las composiciones hemostáticas muchos clínicos se han centrado en el desarrollo de composiciones que incluyan diversos factores de coagulación y que funcionen explotando los procesos hemostáticos propios del cuerpo para promover una hemostasis rápida y una curación de heridas. Los agentes hemostáticos adecuados deberán mostrar una alta pegajosidad inicial y una capacidad de unirse rápidamente a tejido vivo; la fuerza de la unión deberá ser suficientemente alta para provocar un fallo de tejido antes que un fallo de la unión; el agente hemostático deberá formar un puente, típicamente un puente flexible permeable; y el puente y/o sus productos metabólicos no deberán causar efectos locales histotóxicos o carcinógenos.

25 Actualmente, están disponibles varios materiales útiles como agentes hemostáticos. Un tipo de agente hemostático que está actualmente disponible es un adhesivo de cianoacrilato. Sin embargo, existe la posibilidad de que un adhesivo de cianoacrilato pueda degradarse y generar subproductos indeseables tales como formaldehído. Otra desventaja con adhesivos de cianoacrilato es que tienen un alto módulo de flexión que puede limitar su utilidad.

30 Otro tipo de agente hemostático que está actualmente disponible utiliza componentes derivados de fuentes bovinas y/o humanas. Por ejemplo, también se conocen formulaciones basadas en trombina para uso como hemostáticos. Sin embargo, el uso de trombina en formulaciones hemostáticas está limitado por su inestabilidad durante el almacenamiento.

35 Desarrollos recientes también han conducido a la producción de composiciones de trombina-fibrina, que en ocasiones se denominan "colas de fibrina". La trombina funciona como el componente "catalizador" de la cola, y la fibrina funciona como el componente "resina" de la cola. Sin embargo, como con cualquier material natural, se observa frecuentemente una variabilidad del material y, debido a que el agente hemostático se deriva de proteínas naturales, pueden existir riesgos de transmisión viral.

40 El documento EP 1391205 describe composiciones farmacéuticas para aumentar la coagulación de la sangre que, comprende ARN como cofactor para iniciar el sistema de fase de contacto de la coagulación de la sangre.

45 El documento JP 2002060341 describe un agente hemostático que contiene sales de calcio de ácidos nucleicos, en particular en combinación con protamina, colágeno o gelatina.

El documento US 6.162.241 describe un método para controlar la hemostasis aplicando un agente hemostático en una composición sellante de tejido. El sellante de tejido es un polímero sintético biocompatible y biodegradable con un hemostático incorporado al mismo. La composición puede comprender, además, nucleótidos pequeños.

50 Sería deseable proporcionar una composición biocompatible que sea adecuada para su uso como agente o sellante hemostático. Tal agente hemostático deberá ser no inflamatorio ni transmitir enfermedades infecciosas.

SUMARIO

55 La presente descripción proporciona composiciones hemostáticas biocompatibles que incluyen al menos un ácido nucleico. El ácido nucleico es biodegradable y no inflamatorio y puede obtenerse de fuentes vegetales o fuentes animales. En otras realizaciones, el ácido nucleico puede ser sintético. En ciertas realizaciones el ácido nucleico puede incluir ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos. En algunas realizaciones, puede modificarse el ácido nucleico.

60 Las composiciones de la presente descripción también pueden incluir agentes y/o enzimas medicinales.

Las composiciones de la presente descripción pueden ser pulverizables. En otras realizaciones, las composiciones de la presente descripción pueden ser una película o una espuma.

65 Asimismo, se proporcionan métodos para promover hemostasis de un lugar de tejido en un animal, en los que el lugar del tejido se pone en contacto con una composición hemostática de la presente descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente descripción se refiere a composiciones hemostáticas que son biocompatibles, no inflamatorias y biodegradables. La composición hemostática biodegradable puede emplearse para sellar fugas de fluido en tejidos, y está especialmente destinada a ayudar a la hemostasis. La composición hemostática biodegradable de la presente descripción puede aplicarse a tejido vivo y/o a la carne de animales, incluyendo humanos.

A no ser que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado según se entienden comúnmente por los versados en la técnica a la cual pertenece esta descripción.

Aunque pueden extraerse ciertas distinciones entre el uso de los términos “carne” y “tejido” dentro de la comunidad científica, los términos se usan de manera intercambiable en el presente documento como haciendo referencia a un sustrato general sobre el cual los versados en la técnica comprenderían la presente composición hemostática en su uso dentro del campo médico para el tratamiento de pacientes. Según se emplea en el presente documento, “tejido” puede incluir, pero no se limita a ello, piel, hueso, neurona, axón, cartílago, vaso sanguíneo, córnea, músculo, fascia, cerebro, próstata, pecho, endometrio, pulmón, páncreas, intestino delgado, sangre, hígado, testículos, ovarios, cuello uterino, colon, estómago, esófago, bazo, nodo linfático, médula ósea, riñón, sangre periférica, tejido embrionario o ascítico.

Según la presente descripción, se proporcionan composiciones hemostáticas biodegradables en los que la composición hemostática biodegradable es una matriz de ácidos nucleicos.

Los términos “ácido nucleico” y “molécula de ácido nucleico” se usan de manera intercambiable en el presente documento y hacen referencia a una molécula que incluye nucleótidos, es decir, ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos o ambos. Los términos incluyen monómeros, oligómeros y polímeros de ribonucleótidos y/o desoxirribonucleótidos, es decir, polinucleótidos. Las ribonucleótidos y/o desoxirribonucleótidos pueden conectarse conjuntamente, en el caso de los polímeros, mediante enlaces 5' a 3'. Además, pueden unirse polímeros mediante cualesquiera otros enlaces dentro de la competencia del versado en la técnica, incluyendo, por ejemplo, ácidos nucleicos que tengan enlaces 5' a 2'.

El término “monómero” según se usa en el presente documento hace referencia a una molécula de ácido nucleico o a un derivado de la misma que contiene un solo nucleótido.

El término “oligonucleótido” según se usa en el presente documento hace referencia a una molécula de ácido nucleico que incluye desde aproximadamente 2 hasta cerca de 100 nucleótidos, en realizaciones desde aproximadamente 2 hasta cerca de 100 nucleótidos, típicamente desde aproximadamente 4 hasta cerca de 35 nucleótidos.

El término “polinucleótido” según se usa en el presente documento hace referencia a una molécula de ácido nucleico que incluye al menos tres nucleótidos, típicamente más de aproximadamente 10 nucleótidos, en realizaciones desde aproximadamente 100 nucleótidos hasta cerca de 100.000 nucleótidos, en otras realizaciones desde aproximadamente 500 nucleótidos hasta cerca de 50.000 nucleótidos. Los ADNs y ARNs son ejemplos de polinucleótidos.

Los nucleótidos usados en la molécula de ácido nucleico puede ser de origen natural o pueden ser análogos producidos sintéticamente que son capaces de formar relaciones de pares de bases con pares de bases de origen natural.

Fuentes naturales adecuadas de ácidos nucleicos para uso según la presente descripción incluyen fuentes tanto vegetales como animales, así como combinaciones de las mismas. Fuentes vegetales particularmente útiles para ácidos nucleicos adecuados para uso en composiciones de la presente descripción incluyen cebollas, brécol, tomates y similares. Fuentes animales particularmente útiles de ácidos nucleicos según la presente descripción incluyen humanos, bovinos, equinos, merinos y caprinos. Los ácidos nucleicos utilizados para formar la composición hemostática biodegradable de la presente descripción pueden provenir de las mismas especies vegetales, las mismas especies animales, una mezcla de ácidos nucleicos procedentes de diferentes especies vegetales, una mezcla de ácidos nucleicos procedentes de diferentes especies animales o una combinación de las mismas.

En otra realización, los ácidos nucleicos utilizados en la presente descripción pueden ser sintéticos. Pueden producirse ácidos nucleicos sintéticos utilizando métodos dentro de la competencia de los versados en la técnica y, en algunas realizaciones, pueden utilizarse bases de origen no natural capaces de formar relaciones de emparejamiento de base. Ejemplos de bases de origen no natural que son capaces de formar relaciones de emparejamiento de bases y que pueden utilizarse para formar ácidos nucleicos sintéticos incluyen, pero no se limitan a ellos, análogos de azapirimidina y deazapirimidina, análogos de azapurina y deazapurina, y otros análogos de base heterocíclica, en donde uno o más átomos de carbono y nitrógeno de los anillos de purina y pirimidina han sido sustituidos por heteroátomos, por ejemplo oxígeno, azufre, selenio, fósforo, etc.

Los métodos para sintetizar ácidos nucleicos, incluyendo oligonucleótidos y polinucleótidos, están dentro de la competencia de los versados en la técnica e incluyen, por ejemplo, síntesis química directa por métodos tales como el método fosfotriéster de Narang y otros, Meth. Enzimol. 68:90-99 (1979); el método fosfodiéster de Brown y otros, Meth. Enzimol. 68:109-151 (1979); el método dietilfosforamidita de Beaucage y otros, Tetra. Lett. 22:1859-1862 (1981); el

- método fosforamida triéster de fase sólida descrito por Beaucage y Caruthers, *tetra. Letts.* 22(20):1859-1862 (1981); usando un sintetizador automatizado, por ejemplo como el descrito en Needham-VanDevanter y otros, *Nucleic Acids Res.*, 12:6159-6168 (1984), o en sintetizadores de DNA adquiridos comercialmente con escalas de < 1 uM a > 1 mM, que emplean química y métodos fosforamida estándares que se describen en Stec y otros, 1984, *J. Am. Chem. Soc.* 106:6077-6089, Stec y otros, 1985, *J. Org. Chem.* 50(20):3908-3913, Stec y otros, 1985, *J. Chromatog.* 326:263-280, LaPlanche y otros, 1986, *Nuc. Acid. Res.* 14(22):9981-9093, y Fasman, 1989, *Manual Práctico de Bioquímica y Biología Molecular*, 1989, CREC Press, Boca Ratón, Fla.; y el método de soporte sólido de la patente norteamericana número 4.458.066.
- En algunas realizaciones, en donde la síntesis química produce un ácido nucleico de una sola hélice, especialmente un oligonucleótido, este oligonucleótido puede convertirse en un ADN de doble hélice mediante hibridación con una secuencia complementaria, o mediante polimerización con una polimerasa de ADN que emplee la hélice única como plantilla. Según resultará evidente para los versados en la técnica, aunque la síntesis química de ADN esté limitada a secuencias de aproximadamente 100 bases, pueden obtenerse secuencias más largas mediante la ligadura de secuencias más cortas.
- Los ácidos nucleicos sintéticos utilizados en el presente documento para formar la composición hemostática biodegradable de la presente descripción también pueden incluir nucleósidos naturales (es decir, adenosina, timidina, guanosina, citidina, uridina, desoxiadenosina, desoxitimidina, desoxiguanosina y desoxicitidina), análogos de nucleósidos (por ejemplo, 2-aminoadenosina, 2-tiotimidina, inosina, pirrolopirimidina, 3-metiladenosina, C5-propinilcitidina, C5-propiniluridina, C5-bromouridina, C5-fluorouridina, C5-yodouridina, C5-metilcitidina, 7-deazaadenosina, 7-deazaguanosina, 8-oxoadenosina, 8-oxoguanosina, O(6)-metilguanina y 2-tiocitidina), bases químicamente modificadas, bases biológicamente modificadas (por ejemplo, bases metiladas), bases intercaladas, azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluoribosa, ribosa, 2'-desoxirribosa, arabinosa y hexosa), o grupos fosfatos modificados (por ejemplo, fosforotioatos y enlaces 5'-N-fosforamida).
- En algunas realizaciones, puede modificarse el ácido nucleico utilizado para formar la composición hemostática de la presente descripción. El término "ácido nucleico modificado" según se usa en el presente documento incluye "oligonucleótido modificado", "polinucleótido modificado" y "monomero modificado", y hace referencia a ácidos nucleicos con una o más modificaciones químicas al nivel molecular. Tales modificaciones pueden incluir, por ejemplo, modificaciones de todas o de algunas de las bases de ácido nucleico, restos de azúcar, enlaces internucleósido fosfato, así como moléculas que tengan sustitutos añadidos, tales como diaminas, colesterilo u otros grupos lipofílicos, o una combinación de estas modificaciones. Los enlaces internucleósido fosfato puede ser enlaces fosfodiéster, fosfotriéster, fosforamidato, siloxano, carbonato, carboximetiléster, acetamidato, carbamato, tioéter, fosforamidato puenteado, metilfosfato puenteado, fosforotiorato, metilfosfato, fosforoditioato, fosforotioato puenteado y/o sulfona internucleótido o enlaces 3'-3', 2'-5' o 5'-5', y combinaciones de enlaces similares de esta clase para producir oligonucleótidos modificados de esqueleto mixto.
- Los métodos para modificar los ácidos nucleicos de la presente descripción, por ejemplo monómeros, oligonucleótidos, polinucleótidos, etc. están dentro de la competencia de los versados en la técnica. Por ejemplo, las modificaciones en las bases utilizadas en las presentes composiciones hemostáticas pueden ser internas (únicas o repetidas) o estar en el(los) extremo(s) de la molécula de ácido nucleico, particularmente en el caso de oligonucleótidos y polinucleótidos. Tales modificaciones pueden incluir adiciones a los enlaces internucleósido fosfato, tales como colesterilos, compuestos de diamina con números variables de residuos de carbono entre grupos amino y ribosa terminal; y modificaciones de desoxirribosa y fosfato cuya escisión o entrelazado con las cadenas opuestas o con enzimas asociadas formadas u otras proteínas. Podrían formarse grupos electrofílicos, tales como ribosa- dialdehído, o que se enlazan covalentemente con un grupo epsilon amino del residuo lisilo de una proteína. Un grupo nucleofílico, tal como n-etilmaleimida ligado con un oligomero, podría unirse covalentemente al extremo 5' de un mRNA o a otro lugar electrofílico.
- Además, si el polinucleótido tiene un peso molecular que se considera demasiado grande para composiciones de la presente descripción, dicho polinucleótido puede degradarse hasta un tamaño adecuado utilizando técnicas dentro de la competencia de los versados en la técnica. Tales técnicas de degradación incluyen, pero no se limitan a ellos, tratamientos enzimáticos, tratamientos químicos, oxidación, tratamientos de radiación, tratamientos térmicos y similares.
- El término "oligonucleótidos modificados" también incluye oligonucleótidos que tienen modificaciones en los restos de azúcar, tales como ribonucleótidos 2'- sustituidas, o monómeros de desoxirribonucleótido, cualesquiera de los cuales se conectan conjuntamente mediante enlaces 5' a 3'. Los oligonucleótidos modificados también pueden incluir esqueletos PNA-modificados o morfolinomodificados.
- Una vez obtenidos, los ácidos nucleicos de la presente descripción pueden clonarse y/o amplificarse utilizando técnicas recombinantes estándar, tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Un polinucleótido de la presente descripción puede fijarse a un vector, adaptador, promotor, péptido de tránsito o vinculador para la clonación de un polinucleótido de la presente descripción. Pueden añadirse secuencias adicionales a tales secuencias de expresión de clonación para optimizar su función en la clonación y/o para ayudar al aislamiento del polinucleótido. El uso de vectores de clonación, adaptadores y vinculadores se han descrito extensamente y está dentro de la competencia de los versados en la técnica. Para una descripción de tales ácidos nucleicos véase, por ejemplo, *Stratagene Cloning Systems, Catalogs*

1995, 1996, 1997 (La Jolla, Calif.); y Amersham Life Sciences, Inc, Catalog '97 (Arlington Heights, Ill.).

El peso molecular de los ácidos nucleicos resultantes para uso en las composiciones hemostáticas de la presente descripción puede abarcar una amplia gama, dependiendo de si los ácidos nucleicos son monómeros, oligonucleótidos o polinucleótidos. Obviamente, las gamas inferiores abarcarán más probablemente el uso de monómeros, mientras que las gamas más altas abarcarán el uso de oligonucleótidos/polinucleótidos.

Los ácidos nucleicos sintéticos utilizados en composiciones de la presente descripción puede usarse en solitario, combinados con ácidos nucleicos sintético diferentes, combinados con ácidos nucleicos procedentes de plantas, combinados con ácidos nucleicos procedentes de animales, o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, puede resultar deseable purificar los ácidos nucleicos utilizados para producir las composiciones hemostáticas biodegradables de la presente descripción. Una variedad de métodos estándar dentro de la competencia de los versados en la técnica puede usarse para purificar los ácidos nucleicos aquí descritos. En resumen, los ácidos nucleicos de la presente descripción pueden purificarse mediante cromatografía sobre medios de fase inversa disponibles comercialmente (por ejemplo, véanse el manual de instrucciones de RAININ Instrument Co., Inc. para el DYNAMX®-300A, las columnas de fase inversa Pure-DNA (1989) o actualizaciones recientes de los mismos) o medios de intercambio de iones, tales como el Water's Protein Pak o el Pharmacia's Source Q (véase generalmente Warren y Vella, 1994, "Análisis y Purificación de Ácidos Nucleicos Sintéticos mediante Cromatografía en Líquido de Alto Rendimiento", en Method of Molecular Biology, vol. 26; Protocolos para Conjugados de Ácidos Nucleicos, S. Agrawal, ed. Humana Press, Inc., Totowa, N.J.; Aarón y otros, 1993, J. Chrom. 698:293-301; y Boletín Técnico Millipore, 1992, Antisense DNA: Síntesis, Purificación y Análisis). Pueden combinarse fracciones de pico, y las muestras pueden concentrarse y desalarse mediante precipitación con alcohol (etanol, butanol, isopropanol e isómeros y mezclas de los mismos, etc.), cromatografía de fase inversa, diafiltración o filtración con gel.

En ciertas realizaciones, los ácidos nucleicos de la presente descripción pueden purificarse mediante cromatografía en medios de intercambio de iones o de fase inversa disponibles comercialmente, por ejemplo el WATERS PROTEIN-PAK™, el Pharmacia's SOURCE Q, etc. Pueden combinarse fracciones de pico y las muestras pueden ser desaladas y concentradas por medio de cromatografía de fase inversa en un medio basado en poli(estireno-divinilbenceno), tal como el PRP1 o PRP3 Hamilton's, o las resinas PLRP de Polymer LABs. Alternativamente, pueden usarse precipitación con etanol, diafiltración o filtración con gel seguido de liofilización o evaporación de disolvente bajo vacío en instrumentación comercialmente disponible, tal como el SPEDD VAC® de Savant. Opcionalmente, pueden purificarse electroforéticamente pequeñas cantidades de los ácidos nucleicos usando geles de poliacrilamida.

Un ácido nucleico o un ácido polinucleico se considera puro cuando ha sido aislado con la finalidad de que esté sustancialmente libre de, entre otros, contaminantes que puedan impedir o interferir de otra manera con la capacidad del oligonucleótido o polinucleótido para formar una composición hemostática biodegradable.

Según se indicó anteriormente, en algunas realizaciones los ácidos nucleicos pueden derivarse/modificarse completa o parcialmente con un resto químico que incluya, pero no se limite a ellos, enlaces fosfodiéster, enlaces fosfotriéster, enlaces fosforamidato, enlaces siloxano, enlaces carbonato, enlaces carboximetiléster, enlaces acetamidato, enlaces carbamato, enlaces tioéter, enlaces fosforamidato puenteados, enlaces metilfosfonato puenteado, enlaces fosforotiorato, enlaces metilfosforato, enlaces fosforoditiorato, enlaces fosforotioato puenteado con morfolino, enlaces sulfona internucleótido, enlaces 3'-3', enlaces 5'-2', enlaces 5'-5', 2'-desoxi-eritropentafuranosilo, 2'-fluoro, 2'-O-alquil nucleótidos, 2'-O-alquil-n(O-alquil)fosfodiésteres, enlaces morfolino, p-etoxioligonucleótidos, enlaces PNA, p-isopropiloligonucleótidos o fosforamidatos.

Una vez obtenidos, los ácidos nucleicos pueden combinarse para formar una composición hemostática, no inflamatoria y biodegradable de la presente descripción. Tal composición hemostática puede aplicarse a un lugar de tejido en un animal, especialmente un lugar en el que la hemostasis necesite ser restaurada. Los ácidos nucleicos pueden aplicarse a un lugar de tejido y permitir que se forme una matriz "in situ", o los ácidos nucleicos pueden formarse en primer lugar como una película o espuma "ex vivo", utilizando métodos dentro de la competencia de los versados en la técnica, y posteriormente pueden aplicarse al lugar de tejido para restaurar la hemostasis.

Dependiendo del ácido nucleico usado, las composiciones hemostáticas biodegradables de la presente descripción pueden poseer morfologías variadas, es decir, nano-macroporosas, interconectadas, de estructura cerrada, canalizadas, ordenadas, aleatorias, nano-micromodeladas, a plantilladas y similares.

Las concentraciones de los ácidos nucleicos utilizados para producir las composiciones hemostáticas de la presente descripción variarán dependiendo de una serie de factores, incluyendo los tipos y pesos moleculares de los ácidos nucleicos particulares usados y de aplicación de uso final deseada, es decir, como un pulverizado, una película o una espuma. El uso de concentraciones más altas de los ácidos nucleicos dará como resultado la formación de una composición hemostática biodegradable más densamente entrelazada, produciendo una matriz de gel más rígida y más fuerte.

En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos pueden ser entrelazados sometiéndolos a tratamientos dentro de la

competencia de los versados en la técnica que incluyen, pero sin limitarse a ellos, iónicos, covalentes, electrostáticos, físicos, térmicos y similares. El entrelazado puede lograrse en grados variables para regular el grado de hinchamiento, la tasa de degradación y el tamaño de partícula de las composiciones de la presente descripción.

5 Las composiciones de la presente descripción también pueden esterilizarse usando métodos dentro de la competencia de los versados en la técnica que incluyen, pero sin limitarse a ellos, radiación gamma, esterilización por plasma, esterilización en autoclave, esterilización con óxido de etileno (EtO), esterilización con haz-e, tratamientos con peróxido, tratamientos asépticos y similares.

10 En algunas realizaciones, las composiciones hemostáticas biodegradables de la presente descripción pueden formularse para su administración en un medio acuoso que opcionalmente puede contener tampones, viscosificadores, mejoradores de osmolalidad y otras sustancias que resultan deseables y/o necesarias para garantizar la biocompatibilidad, inyectabilidad y eficacia. Dependiendo de la aplicación particular, las composiciones pueden formularse según diversas configuraciones diversas.

15 Los ácidos nucleicos de la presente descripción también puede ser complejos, conjugados o mixtos o estar cargados con agentes medicinales. Los agentes medicinales pueden incluir polímeros sintéticos tales como hidrogeles, fármacos, proteínas, polisacáridos, lípidos, agentes antivirales, biocidas y similares. Algunos ejemplos de agentes medicinales que pueden añadirse a la composición hemostática biodegradable incluyen agentes antimicrobianos, colorantes, preservativos o agentes medicinales tales como, por ejemplo, preparados de proteínas y péptido, agentes antipiréticos, antipoligísticos y analgésicos, agentes antiinflamatorios, vasodilatadores, agentes antihipertensivos y antiarrítmicos, agentes hipotensivos, agentes antitusivos, antineoplásicos, anestésicos locales, preparados de hormonas, agentes antiasmáticos y antialérgicos, antihistamínicos, anticoagulantes, antiespasmódicos, mejoradores de circulación cerebral y metabolismo, agentes antidepresivos y anti ansiedad, preparados de vitamina D, agentes hipoglicémicos, agentes antiúlceras, hipnóticos, antibióticos, agentes antihongos, agentes sedativos, agentes broncodilatadores y agentes disúricos.

20 Un tensioactivo fosfolípido que proporciona propiedades estabilizadoras antibacterianas y que ayuda a dispensar otros materiales en la composición hemostática biodegradable también puede añadirse a la composición hemostática de la presente descripción.

30 Agentes formadores de imágenes tales como yodo o sulfato de bario, o flúor, también pueden combinarse con la composición hemostática biodegradable de la presente descripción para permitir la visualización del área quirúrgica mediante el uso de equipo formador de imágenes, incluyendo rayos X, MRI y exploración CAT.

35 Adicionalmente, puede añadirse una enzima a la composición hemostática biodegradable de la presente descripción para aumentar su tasa de degradación. Enzimas adecuadas incluyen, por ejemplo, péptido hidrolasas tales como elastasa, catepsina G, catepsina E, catepsina H, catepsina L, tripsina, pepsina, quimotripsina, γ -glutamyltransferasa (γ -GTP) y similares; hidrolasas de cadena de azúcar tal como fosforilasa, neuramididasa, dextranasa, amilasa, lisozima, oligosacarasa y similares; hidrolasas de oligonucleótidos tales como fosfatasa alcalina, endorribonucleasa, endodesoxirribonucleasa y similares. En algunas realizaciones, en las que se añade una enzima, ésta puede incluirse en un liposoma o microesfera para controlar la tasa de su liberación, controlando así la tasa de degradación de la composición hemostática biodegradable de la presente descripción. Los métodos para incorporar enzimas en liposomas y/o microesferas están dentro de la competencia de los versados en la técnica.

40 La aplicación de la composición hemostática no inflamatoria biodegradable con o sin otros aditivos puede realizarse mediante cualquier medio convencional. Estos incluyen goteo, cepillado u otra manipulación directa de la composición hemostática biodegradable sobre la superficie del tejido, o pulverización de la composición hemostática biodegradable sobre la superficie. La pulverización puede lograrse con equipo de pulverización actualmente disponible para uso con composiciones hemostáticas biodegradables. En otras realizaciones, las composiciones de la presente descripción pueden formarse como una película o espuma seca y aplicarse al tejido usando métodos actualmente en uso para materiales hemostáticos en estado de película o espuma. En cirugía abierta, se contempla la aplicación con la mano, fórceps o similares. En cirugía endoscópica, la composición hemostática biodegradable puede entregarse a través de la cánula de un trocar, y puede ser extendida en el lugar mediante cualquier dispositivo dentro de la competencia de los versados en la técnica. La composición hemostática biodegradable también puede dispensarse desde un dispensador de adhesivo convencional dentro de la competencia de los versados en la técnica.

45 La composición hemostática no inflamatoria biodegradable también puede aplicarse a un sustrato tal como una partícula, película, espuma y similar, para mejorar las propiedades hemostáticas del sustrato y limitar así la cantidad de ácido nucleico requerida para lograr la hemostasis. Las composiciones de la presente descripción también pueden aplicarse a líneas de grapas, anastomosis, líneas de sutura, lugares de fijación de mallas, lugares de fijación de pinzas, líneas de corte de instrumentos, líneas de ligadura y similares para promover adicionalmente el curado y la hemostasis.

60 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente descripción pueden usarse como agentes hemostáticos. Las composiciones se hinchan en contacto con la sangre, tirando de las plaquetas, factores de coagulación y otras moléculas/células hacia la superficie de la composición para iniciar el coagulado e inducir rápidamente la hemostasis.

65

Debido a que éstas son de origen natural, las composiciones de la presente descripción serán degradadas por enzimas "in situ" en el animal anfitrión y excretadas del cuerpo después de varios días, pero después de haber restaurado la hemostasis en el lugar afectado al cual se ha aplicado la composición hemostática biodegradable de la presente descripción.

5

La eficiencia de coagulación de las composiciones hemostáticas biodegradables puede determinarse fácilmente observado la formación de coágulos instantáneos tras la administración. Sin embargo, con el fin de comparar la eficiencia de la formación de coágulos en varias formulaciones diferentes para propósitos de optimización, pueden realizarse tales comparaciones sobre la base de mediciones reométricas que se toman durante la formación de coágulos. Según se describe por Rosenblatt y otros (J. Appl. Polym. Sci. 50:953-963 (1993)), el módulo elástico dinámico, G' , y el módulo viscoso dinámico, G'' , se determinan en función de la elasticidad y la resistencia global de un gel, respectivamente. (Véanse también, Ferry, Propiedades Viscoelásticas de Polímeros, 3ª edición, John Wiley, New Cork, páginas 1-31 y 41-44 (1980); y Janmey y otros, Blood, 80(4):928-936 (1992).)

10

15

Las composiciones de la presente descripción son útiles en muchas aplicaciones diferentes en las que se usan normalmente agentes hemostáticos, sellantes de tejido y adhesivos de tejido. Las composiciones hemostáticas biodegradables de la presente descripción se pueden usar en una capacidad médica/quirúrgica en lugar de, o en combinación con, suturas, grapas, pinzas y similares. La composición hemostática biodegradable de la presente descripción puede usarse también en cirugía para impedir o inhibir una hemorragia o fuga de fluido tanto durante como después de una intervención quirúrgica.

20

La composición hemostática biodegradable de la presente descripción puede ser útil para detener una hemorragia capilar difusa, por ejemplo en una hemorragia de órganos parenquimales, tales como el hígado, bazo y/o riñón. Las composiciones de la presente descripción se pueden utilizar para mantener la hemostasis en intervenciones propensas a una hemorragia postquirúrgica excesiva. Tal hemorragia puede plantear problemas en una variedad de intervenciones quirúrgicas diferentes, tal como en el campo de la ortopedia, neurocirugía, cirugía plástica y reconstructiva, cirugía espinal y cirugía oral-maxilo-facial. La aplicación postquirúrgica de las composiciones de la presente descripción pueden usarse, por tanto, para disminuir la pérdida de sangre postquirúrgica.

25

Las composiciones de la presente descripción también pueden ser útiles para controlar una hemorragia intraoperativa que se haya exacerbado por defectos de coagulación genéticos o adquiridos, o el uso de terapia anticoagulación. Por ejemplo, si un paciente recibe terapia con anticoagulantes a continuación de una cirugía y subsiguientemente necesita una cirugía adicional, las composiciones de la presente descripción pueden ser útiles para contrarrestar cualquier hemorragia aumentada provocada por los anticoagulantes.

30

35

La presente composición hemostática biodegradable tiene una serie de propiedades ventajosas. Las composiciones hemostáticas biodegradables resultantes de la presente descripción son seguras y biocompatibles, poseen una adherencia aumentada al tejido, son biodegradables, tiene un potencial hemostático aumentado, tienen una bajo coste y son fáciles de preparar y usar. Variando la selección de los componentes polímeros, pueden controlarse la resistencia y la elasticidad de la composición hemostática biodegradable, así como el tiempo de gelificación.

40

Adicionalmente, las composiciones hemostáticas de la presente descripción son biodegradables, permitiendo que los componentes de degradación atraviesen con seguridad el cuerpo del sujeto.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición hemostática que comprende una matriz de al menos un ácido nucleico biodegradable y no inflamatorio para inducir hemostasis al hincharse en contacto con la sangre, y para tirar de las plaquetas, factores de coagulación y otras moléculas y/o células hacia la superficie de la composición para iniciar la coagulación.
2. La composición hemostática según la reivindicación 1, en la que el al menos un ácido nucleico es sintético.
- 10 3. La composición hemostática según la reivindicación 1, en la que el al menos un ácido nucleico se obtiene de al menos una planta.
4. La composición hemostática según la reivindicación 3, en la que la al menos una planta se selecciona de entre cebollas, brécol y tomates.
- 15 5. La composición hemostática según la reivindicación 1, en la que el al menos un ácido nucleico se obtiene de al menos un animal.
- 20 6. La composición hemostática según la reivindicación 5, en la que el al menos un animal se selecciona de entre humano, bovino, equino, merino y caprino.
7. La composición hemostática según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el al menos un ácido nucleico se selecciona de entre ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos.
- 25 8. La composición hemostática según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición se ha esterilizado.
9. La composición hemostática según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende al menos un agente medicinal.
- 30 10. La composición hemostática según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende al menos una enzima para aumentar la tasa de degradación de la composición hemostática.
- 35 11. La composición hemostática según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se presenta en forma de una composición pulverizable, una película o una espuma.
- 40 12. Uso de al menos un ácido nucleico biodegradable no inflamatorio para la fabricación de una composición hemostática según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 adecuada para promover la hemostasis de un sitio de tejido en un sujeto animal, o para promover las propiedades hemostáticas de un sustrato.
- 45 13. El uso según la reivindicación 12, en el que la composición hemostática se proporciona en forma de goteo, cepillado, manipulación directa o pulverización sobre una superficie de tejido.
14. El uso según la reivindicación 12, en el que la composición hemostática se proporciona en forma de una película o una espuma.
15. Ácido nucleico biodegradable no inflamatorio para uso en la formación de una matriz hemostática biodegradable de ácidos nucleicos en un lugar de tejido para inducir hemostasis al hincharse en contacto con la sangre, y para tirar de las plaquetas, factores de coagulación y otras moléculas y/o células hacia la superficie de la composición para iniciar la coagulación.