

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 268**

51 Int. Cl.:
A61L 24/10 (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01)
A61L 15/00 (2006.01)
A61L 15/22 (2006.01)
A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05254033 .3**
96 Fecha de presentación: **28.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1632252**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.03.2006**

54 Título: **Composiciones hemostáticas y dispositivos**

30 Prioridad:
29.06.2004 US 880654
11.03.2005 US 78049

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.04.2012

73 Titular/es:
ETHICON, INC.
U.S. ROUTE 22 SOMERVILLE
NEW JERSEY 08876, US

72 Inventor/es:
Looney, Dwayne L.;
Zhang, Guanghui y
Martins, Sonia

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 379 268 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 dispositivos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una pluralidad de partículas empaquetadas de un material biocompatible adecuado para proporcionar hemostasis en un sitio del cuerpo que requiere hemostasis, a composiciones hemostáticas y a dispositivos médicos que contienen dichas partículas y a procedimientos para fabricar dichas partículas empaquetadas.

Antecedentes de la invención

10 Los materiales hemostáticos basados en proteínas, tales como colágeno y gelatina, están disponibles en el mercado en forma de esponja sólida, en forma fibrilar y en forma de polvo suelto o no empaquetado para su uso en procedimientos quirúrgicos. La mezcla del polvo suelto o no empaquetado con un fluido tal como solución salina o trombina puede formar una pasta o suspensión que es útil como composición hemostática para su uso en casos de hemorragia difusa, particularmente en superficies irregulares o áreas difíciles de alcanzar, dependiendo de las condiciones de mezcla y las relaciones relativas de los materiales.

15 Las suspensiones convencionales se preparan en el punto de uso por agitación mecánica y mezcla de polvo suelto y líquido para proporcionar uniformidad de la composición. La mezcla del polvo y el fluido puede realizarse en un recipiente, tal como un vaso de precipitados. Dicha mezcla requiere la transferencia del polvo desde su recipiente original al vaso de precipitados, la adición del fluido al vaso de precipitados que contiene el polvo y después el amasado de la mezcla para formar la pasta. Sólo después de haber formado la pasta de esta manera, la pasta
20 puede ponerse en un medio de liberación o aplicador, por ejemplo una jeringa, y aplicarse en la herida. Como alternativa, se ha intentado precargar una jeringa (Jeringa I) con polvo de gelatina suelto, y una segunda jeringa (Jeringa II) con líquido. Cuando es el momento de fabricar una pasta, las Jeringas I y II se conectan a través de un cierre luer y la solución de la Jeringa II se introduce en la Jeringa I. Al intentar pasar la solución y el polvo repetidamente entre las Jeringas I y II, puede formarse o no una pasta homogénea. Con frecuencia, en una situación
25 quirúrgica no puede obtenerse una pasta hemostática con una relación óptima entre polvo y líquido debido a la mezcla insuficiente del polvo y el líquido en una jeringa. Cuando primero se mezcla el polvo con un líquido, el polvo se hidrata rápidamente formando un gel, bloqueando de esta manera cualquier penetración adicional del líquido en la masa de polvo. Por lo tanto, no puede conseguirse una pasta homogénea. Aunque dichos procedimientos de mezcla sean satisfactorios para formar una pasta, el tiempo y esfuerzo mecánico necesario para formar la pasta son indeseables o incluso inaceptables.
30

Dichos procedimientos de mezcla y manipulaciones requieren mucho tiempo y pueden comprometer potencialmente la esterilidad de la pasta hemostática. Sería deseable que pudiera proporcionarse una composición hemostática que eliminara la necesidad de dichas condiciones de mezcla indeseables. Las presentes invenciones proporcionan una pluralidad de partículas empaquetadas y composiciones que absorben más fácilmente líquidos acuosos, de forma
35 que no se necesitan los requisitos de mezcla indeseables indicados anteriormente para formar suspensiones hemostáticas fluidas, y/o que absorben más fácilmente fluidos fisiológicos cuando se ponen en un sitio del cuerpo de un mamífero que requiere hemostasis.

Sumario

40 La invención se refiere a una pluralidad de partículas empaquetadas que tienen poros intersticiales, en las que los poros intersticiales tienen un volumen de poros y un diámetro medio de poros eficaces para proporcionar una mejor absorción de fluidos fisiológicos o un medio acuoso en los poros intersticiales cuando se ponen en contacto con los mismos, en comparación con una pluralidad de partículas no empaquetadas de la misma composición, y en las que las partículas están hechas de un material biocompatible y tienen un diámetro medio adecuado para su uso para proporcionar hemostasis en un sitio del cuerpo de un mamífero que requiere hemostasis, a composiciones hemostáticas que contienen dicha pluralidad de partículas empaquetadas, a procedimientos para fabricar la pluralidad de partículas empaquetadas y a dispositivos médicos que contienen y son adecuados para liberar dicha pluralidad de partículas empaquetadas y composiciones en un sitio que requiere hemostasis.

Breve descripción de las figuras

50 La Figura 1 es una imagen producida por microscopía electrónica de barrido (500X) de una partícula de colágeno.
La Figura 2 es una imagen producida por microscopía electrónica de barrido (200X) de una pluralidad de partículas de colágeno sueltas.
La Figura 3 es una imagen producida por microscopía electrónica de barrido (100X) de una pluralidad de partículas de colágeno empaquetadas de acuerdo con la presente invención.
55 La Figura 4 es una imagen producida por microscopía electrónica de barrido (750X) de una pluralidad de partículas de colágeno empaquetadas de acuerdo con la presente invención.
La Figura 5 es una imagen producida por microscopía electrónica de barrido (2000X) de una partícula de

gelatina.

La Figura 6 es una imagen producida por microscopía electrónica de barrido (100X) de una pluralidad de partículas de gelatina sueltas.

5 La Figura 7 es una imagen producida por microscopía electrónica de barrido (50X) de una pluralidad de partículas de gelatina empaquetadas de acuerdo con la presente invención.

La Figura 8 es una imagen producida por microscopía electrónica de barrido (200X) de una pluralidad de partículas de gelatina empaquetadas de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención

10 Como se usa en el presente documento, "comprimido" y "condensado" se usan en el significado habitual de estas palabras en el contexto de la nomenclatura convencional usada para definir y describir la densidad de los polvos. Condensado y empaquetado se usan indistintamente en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "estéril" significa sustancialmente sin gérmenes y/o microorganismos vivos y como se reconoce y describe adicionalmente por las normas gubernamentales relacionadas con las composiciones y dispositivos médicos descritos y reivindicados en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "hemostático" o "propiedades hemostáticas" significa la capacidad de detener o minimizar una hemorragia, como entendería un experto en la materia de la hemostasis que significan dichos términos, y como se ejemplifica adicionalmente en los ejemplos de la memoria descriptiva.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una pluralidad de partículas de un material biocompatible adecuado para su uso para proporcionar hemostasis en un sitio del cuerpo de un mamífero que requiere hemostasis y a composiciones que son eficaces para proporcionar hemostasis en un sitio del cuerpo de un mamífero que requiere hemostasis y que comprenden la pluralidad de partículas de la invención. La pluralidad de partículas se empaquetan, por ejemplo por compresión, formando una estructura o cuerpo que comprende la pluralidad de partículas que se han empaquetado, de tal manera que se crean poros intersticiales, o canales, dentro de la pluralidad de partículas empaquetadas. Las expresiones "poros intersticiales" y "canales intersticiales" se usan indistintamente en el presente documento. Tras la compresión de las partículas sueltas, se reducen los espacios entre las partículas sueltas no empaquetadas formándose de esta manera los poros o canales intersticiales. Los poros proporcionan un volumen de poros particular en la pluralidad de partículas empaquetadas. Debe indicarse que las partículas por sí mismas son sustancialmente no porosas y no contribuyen apreciablemente al volumen de poros. Sin embargo, las partículas pueden plegarse sobre sí mismas tras la compresión formando poros que contribuyen al volumen total de poros.

20 El diámetro medio de poros de los poros intersticiales es eficaz para facilitar la hidratación de las partículas empaquetadas cuando se ponen en contacto con líquidos en los que las partículas son sustancialmente insolubles, por ejemplo, fluidos fisiológicos o una solución acuosa tal como solución salina, mejorando la penetración o absorción del líquido en los poros intersticiales, en comparación con la absorción del mismo líquido en una pluralidad de partículas del mismo material que no se han comprimido o empaquetado. Aunque no se pretende limitar el alcance de la invención, se cree que los líquidos entran rápidamente en los canales humedeciendo las partículas por un fenómeno denominado flujo capilar.

25 El flujo capilar aprovecha la naturaleza del agua de formar enlaces de hidrógeno prevalentes. La naturaleza de formación de enlaces de hidrógeno del agua da lugar a su alta cohesividad y alta tensión superficial. Cuando el agua está en contacto con un capilar con una superficie hidrófila, el flujo capilar anula la gravedad y puede producirse en todas las direcciones. El efecto capilar no es específico para una geometría cilíndrica y se produce también cuando dos placas están muy próximas. En la presente invención están presentes tanto poros cilíndricos como canales no cilíndricos creados por proximidad de las placas formadas tras la compresión de las partículas. De acuerdo con la ecuación de Young-Laplace, la elevación capilar (es decir, la longitud de desplazamiento del fluido) es inversamente proporcional al diámetro medio del capilar:

$$L \sim \frac{1}{d}$$

30 En la que L es la longitud de la elevación capilar, y d es el diámetro de un capilar. Dentro del intervalo de un flujo capilar de 10^{-2} a 10^2 micrómetros, cuanto más estrecho es el capilar, más se desplaza el agua.

35 En el caso de partículas sueltas, es decir, no empaquetadas o no condensadas, el agua entra en contacto con cada partícula de forma pasiva o por la gravedad. Por el contrario, en el caso de las partículas empaquetadas de la presente invención, se cree que los poros intersticiales atraen agua activamente humedeciendo las superficies de las partículas.

40 El volumen de poros de los poros intersticiales creados por el empaquetamiento de las partículas es eficaz para absorber el líquido a una mayor velocidad de absorción proporcionada por el diámetro medio de poros deseado. El volumen real de poros necesario para facilitar la absorción del líquido dependerá, en parte, de la concentración relativa del líquido y las partículas y de la consistencia buscada tras la hidratación de las partículas empaquetadas.

La combinación de la mayor velocidad de absorción del líquido en los poros intersticiales proporcionada por el diámetro medio de poros y el volumen de poros formados tras el empaquetamiento de las partículas proporciona una mejor humectación e hinchamiento de la pluralidad de partículas cuando se ponen en contacto con el líquido, en comparación con la humectación e hinchamiento de una pluralidad de partículas sueltas del mismo material por el mismo líquido. El volumen real de poros y el diámetro medio de poros que es eficaz para proporcionar dichas propiedades mejoradas pueden depender del material que constituye las partículas, así como del uso y la consistencia deseados de las partículas hidratadas.

Estas propiedades mejoradas de la pluralidad de partículas empaquetadas de la presente invención proporcionan mejores composiciones hemostáticas secas que las que tienen que reconstituirse en el sitio de uso por un médico justo antes del uso, o que las que se ponen directamente sobre o dentro de una herida o sitio quirúrgico del cuerpo que requiere hemostasis. En ciertas realizaciones, las propiedades hemostáticas mejoradas se indican como se desvela en el presente documento más adelante.

En el caso de las partículas o composiciones empaquetadas a reconstituir en un sitio antes del uso, la mezcla de las composiciones secas que comprenden la pluralidad de partículas empaquetadas con, por ejemplo, una solución salina se mejora de tal forma que se necesita menos fuerza mecánica y menos tiempo para formar una pasta hemostática uniforme, sustancialmente homogénea. Dichas composiciones de la presente invención mantienen propiedades físicas deseadas eficaces para proporcionar fluidez, extruibilidad y/o inyectabilidad en el punto y momento de uso. Además, debido a la menor manipulación de las composiciones por expertos médicos en el punto de uso, pueden evitarse o reducirse los problemas relacionados con la puesta en peligro de la esterilidad de la composición hemostática.

En el caso de partículas o composiciones empaquetadas hemostáticas secas que se van a poner directamente sobre o dentro de una herida o sitio quirúrgico, la mayor humectación e hinchamiento de la composición hemostática por fluidos fisiológicos del cuerpo puede proporcionar mejoras significativas en el tiempo transcurrido hasta la hemostasis. Dichas realizaciones también conducen más al uso con ciertos dispositivos médicos adecuados para y usados para aplicar composiciones hemostáticas a una herida o sitio quirúrgico. En dichos casos, la composición hemostática puede aplicarse tópicamente, por ejemplo en un sitio de punción del cuerpo como el que puede crearse por cateterización. La composición también puede ponerse al menos parcialmente en un tracto de tejido del cuerpo.

Las composiciones hemostáticas de la presente invención pueden consistir, o consistir esencialmente en la pluralidad de partículas empaquetadas, o pueden comprender además cantidades eficaces de aditivos funcionales. Por "aditivo funcional" se entiende que el aditivo proporciona algún efecto físico, biológico o terapéutico a la composición. Por "cantidad eficaz" se entiende la cantidad necesaria para proporcionar a las composiciones las propiedades funcionales para las que se está añadiendo el aditivo. La cantidad eficaz también se limita por la cantidad máxima que puede añadirse sin producir efectos físicos o biológicos perjudiciales.

La diversidad de agentes biológicos que pueden usarse junto con la pluralidad de partículas empaquetadas de la invención es enorme. En general, los agentes biológicos que pueden administrarse a través de composiciones hemostáticas de la invención incluyen, sin limitación, agentes antiinfecciosos tales como antibióticos y antivirales; analgésicos y combinaciones analgésicas; anorécticos; antihelmínticos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antidiuréticos; antidiarreicos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigraña; antieméticos; antineoplásicos; fármacos contra el Parkinson; antipiréticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpatomiméticos; derivados de xantina; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueantes de los canales de calcio y beta-bloqueantes tales como pindolol y antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos; vasodilatadores incluyendo coronarios generales, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y resfriados, incluyendo descongestionantes; hormonas tales como estradiol y otros esteroides, incluyendo corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpáticos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; proteínas obtenidas por ingeniería genética o naturales, polisacáridos, glicoproteínas o lipoproteínas; oligonucleótidos, anticuerpos, antígenos, colinérgicos, quimioterapéuticos, agentes radiactivos, agentes osteoinductores, neutralizadores de heparina citostáticos, procoagulantes y agentes hemostáticos tales como protrombina, trombina, fibrinógeno, fibrina, fibronectina, heparinasa, Factor X/Xa, Factor VII/VIIa, Factor IX/IXa, Factor XI/XIa, Factor XII/XIIa, factor tisular, batroxobina, ancrod, ecarina, Factor de von Willebrand, colágeno, elastina, albúmina, gelatina, glicoproteínas de la superficie de plaquetas, vasopresina, análogos de vasopresina, epinefrina, selectina, veneno procoagulante, inhibidor de activador de plasminógeno, agentes activadores de plaquetas y péptidos sintéticos que tienen actividad hemostática.

Además, se pueden añadir aglutinantes u otros aditivos para ayudar al procesamiento de las partículas empaquetadas. Dichos aglutinantes o aditivos pueden incluir, pero sin limitación, cera de candelilla, almidón, celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol, poli(óxido de etileno) o poloxámero. Pueden añadirse sales inorgánicas o ácidas, tales como cloruro sódico, fosfato sódico y acetato sódico para acelerar el proceso de hidratación.

Las partículas empaquetadas y composiciones de la presente invención pueden prepararse en diversas formas, conformaciones y tamaños. Pueden estar en forma de tapones, discos, varillas, tubos, cilindros cónicos, esferas,

semiesferas, comprimidos, pastillas, microesferas o incluso partículas finas. Las estructuras comprimidas formadas de esta manera presentan mejores propiedades de humectabilidad y/o hinchabilidad en agua cuando se comparan con composiciones hemostáticas de partículas no condensadas/sueltas. Las composiciones de la presente invención pueden usarse tal cual o mezcladas con solución salina, introducirse en un dispositivo médico tal como una jeringa u otros aplicadores conocidos usados para dispensar composiciones hemostáticas fluidas, y el dispositivo que contiene la composición puede esterilizarse por irradiación ionizante.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las partículas y/o composiciones pueden irradiarse con un nivel, por ejemplo, de irradiación ionizante tal que proporcione esterilidad a los materiales. Dicha irradiación puede incluir irradiación con haces de electrones o gamma. El nivel de irradiación y las condiciones de esterilización, incluyendo el tiempo durante el cual se irradian las composiciones, son los que proporcionan composiciones estériles como se define en el presente documento. Las condiciones de esterilización son similares a las utilizadas actualmente en la preparación de polvos sueltos hemostáticos disponibles actualmente. Una vez que se tiene la ventaja de la presente divulgación, un experto en la materia podrá determinar fácilmente el nivel de irradiación necesario para proporcionar composiciones estériles.

Puede usarse una diversidad de polímeros naturales, semisintéticos o sintéticos biocompatibles para formar las partículas sólidas usadas en la presente invención. El polímero seleccionado debe ser sustancialmente insoluble en el líquido usado para reconstituir la composición o en fluidos fisiológicos. Preferentemente, los polímeros biodegradables insolubles en agua usados son humectables, hinchables en agua y proporcionan una actividad hemostática mecánica, química y/o biológica. Los polímeros que pueden usarse incluyen, sin limitación, proteínas y polisacáridos. Los polisacáridos que pueden usarse incluyen celulosa oxidada, quitosano, quitina, alginato, alginato oxidado, almidón oxidado y perlas de dietilaminoetil celulosa.

El polímero biocompatible usado para preparar las partículas en ciertas realizaciones es una proteína reticulada o desnaturalizada, tal como gelatina, colágeno, fibrinógeno o fibronectina. Un polvo de colágeno adecuado para su uso en la presente invención puede prepararse mezclando la capa hemostática absorbible tópica INSTAT® hasta el tamaño de partícula deseado. El colágeno usado para fabricar las capas INSTAT® se reticula químicamente con diisocianato. Un polvo de gelatina adecuado para su uso en la presente invención es polvo de gelatina hemostático Surgifoam®. El polvo Surgifoam® es un polvo de gelatina reticulada deshidrotérmicamente. Por "reticulado deshidrotérmicamente" se entiende que el material de gelatina se calienta por encima de 100 °C al vacío para formar reticulaciones mediante la eliminación de agua. Las reticulaciones se deben a la formación de un éster o amida entre grupos funcionales. Tanto INSTAT como Surgifoam se preparan formando primero una esponja proteica y después triturando la esponja en partículas sueltas que tienen un diámetro medio de aproximadamente 40 micrómetros a aproximadamente 1.200 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 1.000 micrómetros, como se determina por difracción láser. El procedimiento de mezcla implica una fuerte acción de cizalla, que produce partículas de naturaleza parecida a una cinta. Las partículas con estructura de cinta no fluyen libremente debido al enmarañamiento de las partículas y a la alta relación de aspecto de las partículas, pero se hidratan fácilmente. Tanto la capa hemostática absorbible tópica INSTAT® como el polvo de gelatina hemostático Surgifoam® están disponibles en Johnson & Johnson Wound Management, una división de Ethicon, Inc., Somerville New Jersey.

Como se indica en el presente documento, el volumen de poros intersticiales de la pluralidad de partículas empaquetadas y el diámetro medio de los poros intersticiales son claves para proporcionar tanto las propiedades hemostáticas como las propiedades físicas descritas en el presente documento a las composiciones de la presente invención.

Cuando las partículas comprenden una proteína tal como colágeno o gelatina, la densidad de las partículas comprimidas de la presente invención puede ser de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,8 gramos por centímetro cúbico. El diámetro medio de los poros intersticiales de las partículas de proteína condensadas generalmente puede ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 micrómetros, y en algunas realizaciones de aproximadamente 7 a aproximadamente 20 micrómetros. El volumen de poros intersticiales en dichas realizaciones puede ser de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 10 centímetros cúbicos por gramo, y en algunas realizaciones de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 centímetros cúbicos por gramo.

Cuando la pluralidad de partículas empaquetadas comprende partículas de colágeno, el diámetro medio de los poros intersticiales puede ser de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 micrómetros. El volumen de poros intersticiales de realizaciones que usan colágeno puede ser de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 10 centímetros cúbicos por gramo, y en algunas realizaciones de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 centímetros cúbicos por gramo.

Las Figuras 1-4 muestran tanto partículas de colágeno no comprimidas como partículas empaquetadas/condensadas de acuerdo con la invención formadas a una fuerza de compresión de 5 toneladas. La Figura 1 es una imagen producida por microscopía electrónica de barrido (500X) de una partícula de colágeno que no se ha sometido a compresión. Como se indica, la partícula por sí misma carece sustancialmente de poros. La Figura 2 muestra una pluralidad de partículas de colágeno sueltas, es decir no comprimidas (200X). Pueden detectarse grandes espacios entre las partículas individuales. Las Figuras 3 (100X) y 4 (750X) muestran partículas

empaquetadas de la presente invención formadas por compresión de partículas de colágeno sueltas a una fuerza de 5 toneladas. Se observan poros intersticiales. Además, puede detectarse una deformación de las partículas individuales, que forman de esta manera una parte del volumen de poros intersticiales de las partículas empaquetadas.

5 Cuando la pluralidad de partículas empaquetadas comprende partículas de gelatina, el diámetro medio de poros intersticiales puede ser de aproximadamente 7 a aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 micrómetros. El volumen de poros intersticiales de realizaciones que usan gelatina puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 centímetros cúbicos por gramo, y en algunas realizaciones de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 centímetros cúbicos por gramo.

10 Las Figuras 5-8 muestran tanto partículas de gelatina no comprimidas como partículas empaquetadas de acuerdo con la invención, formadas a una fuerza de compresión de 3 toneladas. La Figura 5 es una imagen producida por microscopía electrónica de barrido (2.000X) de una partícula de gelatina que no se ha sometido a compresión. Como se indica, la partícula por sí misma carece sustancialmente de poros. La Figura 6 muestra una pluralidad de partículas de gelatina sueltas, es decir no comprimidas (100X). Pueden detectarse grandes espacios entre las partículas individuales. La Figura 7 (50X) y 8 (200X) muestra partículas empaquetadas de la presente invención formadas por compresión de partículas de gelatina sueltas a una fuerza de 3 toneladas. Se observan poros intersticiales. Además, puede detectarse deformación de las partículas individuales, que forman de esta manera una parte del volumen de poros intersticiales de las partículas empaquetadas.

20 La pluralidad de partículas empaquetadas y/o composiciones de la presente invención puede prepararse en diferentes formas, conformaciones y tamaños, dependiendo del uso contemplado y del procedimiento de liberación de las partículas empaquetadas o la composición. En ciertas realizaciones, el cuerpo de partículas empaquetadas puede formarse por compactación o compresión mecánica a una fuerza predeterminada, o por extrusión. Dependiendo de la forma, conformación y tamaño deseado para su uso contemplado, pueden usarse diferentes moldes para conseguir el cuerpo hemostático deseado de partículas o composiciones.

25 Después de la formación del cuerpo de partículas empaquetadas como se ha indicado anteriormente, las partículas empaquetadas pueden someterse adicionalmente a un procedimiento de secado por congelación, tal como liofilización, para retirar el agua residual que pueda quedar atrapada en los poros intersticiales. El cuerpo formado de partículas empaquetadas puede ponerse en una cámara de vacío a una temperatura de -50 °C para congelar el agua residual. Se establece un vacío eficaz para retirar el agua y el material se deja en la cámara durante un período de tiempo eficaz para facilitar la eliminación del agua congelada, por ejemplo aproximadamente 8 horas. La temperatura después se vuelve a poner a aproximadamente 25 °C y se retiran los materiales. Aunque las condiciones particulares indicadas son eficaces para retirar el agua atrapada, también pueden usarse otras condiciones y un experto en la materia podría determinar las condiciones eficaces una vez que se tiene la ventaja de la presente divulgación. Aunque en la presente invención no se requiere la liofilización de las partículas empaquetadas, puede proporcionar una mejor consistencia del cuerpo final de partículas empaquetadas o composiciones de la presente invención. En estudios realizados, se observó que el número máximo de transferencias necesarias para reconstituir las partículas empaquetadas, como se describe en el presente documento, se redujo tras la liofilización, mientras que el número medio de transferencias necesarias era sustancialmente el mismo.

40 La pluralidad de partículas empaquetadas y/o composiciones de la presente invención en formas, conformaciones y tamaños deseados también puede obtenerse mediante un procedimiento de secado por congelación, por ejemplo liofilización. En este caso, se prepara una dispersión de las partículas sueltas en un líquido en el que son insolubles las partículas en forma de una pasta o una suspensión de una densidad eficaz para proporcionar las propiedades de empaquetamiento apropiadas del volumen de poros y el diámetro medio de poros. La dispersión después se congela para inmovilizar las partículas en la fase líquida congelada y la fase líquida después se retira por secado al vacío, proporcionando de esta manera la pluralidad de partículas empaquetadas.

45 Una vez preparadas como se ha indicado anteriormente, las partículas empaquetadas y/o composiciones pueden ponerse en un dispositivo médico, tal como una jeringa, y reconstituirse en una suspensión fluida o inyectable justo antes del uso. A diferencia de los polvos sueltos convencionales, no empaquetados, usados actualmente, cuando se mezclan con una solución salina o de trombina, las partículas empaquetadas y composiciones de la presente invención se expanden rápidamente y producen una pasta homogénea sin una fuerza de mezcla mecánica excesiva y en un período de tiempo más corto.

50 A modo de explicación, aunque sin pretender limitar el alcance de la invención, se cree que cuando el polvo suelto convencional primero se mezcla con un líquido, el polvo que entra en contacto en primer lugar con el líquido se hidrata rápidamente formando un gel. El gel bloquea cualquier penetración adicional del líquido en el cuerpo de polvo, reduciendo de esta manera la cantidad de líquido disponible para humedecer la masa del polvo restante. Se cree que una razón de que se produzca este fenómeno de bloqueo de gel en una jeringa es que la densidad aparente del polvo es demasiado baja, lo que significa para un peso de polvo dado, que ocupa demasiado volumen. Como el polvo forma un gel tan rápidamente, el gel bloquea los canales de la penetración adicional del líquido en los espacios que quedan entre las partículas sueltas. Por lo tanto, es posible que no se consiga una pasta homogénea

sin aumentar la fuerza mecánica de mezcla y el tiempo de mezcla, y en algunos casos puede no conseguirse nunca.

Para la misma relación de polvo/solución (peso/volumen), al aumentar la densidad aparente del polvo, proporcionando así un volumen de poros intersticiales y un diámetro medio deseados en el material más denso, como en la presente invención, se minimiza o elimina el fenómeno de bloqueo de gel y se proporciona una pasta homogénea. En este escenario, cuando un cuerpo denso de partículas empaquetadas se mezcla con solución salina o de trombina, por ejemplo, las partículas empaquetadas absorben más líquido en los poros intersticiales, y después tiene lugar la hidratación de las partículas empaquetadas. Esta secuencia de acción asegura una rápida formación de una pasta homogénea con un trabajo mínimo.

Los materiales de la invención también pueden aplicarse directamente al sitio de la herida o quirúrgico sin reconstitución por un líquido. En este caso, el mismo fenómeno hace que fluidos fisiológicos, tales como la sangre, se absorban en los poros intersticiales y después formen un gel, minimizando de esta manera el bloqueo de gel. En ciertas realizaciones, se observa una reducción significativa en el tiempo necesario para proporcionar hemostasis.

Los dispositivos médicos en los que pueden utilizarse las composiciones hemostáticas de la presente invención incluyen cualquier dispositivo que se esté usando actualmente para aplicar una pasta o suspensión hemostática fluida o inyectable en un sitio del cuerpo que requiere hemostasis. El sitio que requiere hemostasis puede ser el resultado de una lesión o un procedimiento quirúrgico. Los ejemplos de dispositivos o aplicadores incluyen jeringas tales como jeringas luer de Becton Dickinson o Monoject. En la Patente Estados Unidos N° 6.045.570, cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad, se desvelan otros dispositivos con detalle.

Una vez combinado con el dispositivo médico, el dispositivo que contiene la composición hemostática puede esterilizarse, preferentemente por radiación ionizante. Más preferentemente, la esterilización se realiza por irradiación gamma. Se ha descubierto que dicha composición y dispositivo de acuerdo con la presente invención pueden soportar la radiación de esterilización sin afectar de forma perjudicial a las propiedades mecánicas o a la eficacia hemostática después de la irradiación.

Aunque los siguientes ejemplos demuestran ciertas realizaciones de la invención, no deben considerarse limitantes del alcance de la invención, sino que más bien contribuyen a una descripción completa de la invención.

Ejemplo 1:

Se preparó un total de 10 muestras de partículas empaquetadas como se indica a continuación. Se pusieron 0,5 gramos de polvo de colágeno hemostático absorbible, triturado, no estéril, seco en un molde de 3,18 cm de diámetro. Se insertó una matriz cilíndrica (0,64 cm) en el molde. Se usó una prensa hidráulica Carver® para comprimir la matriz en el molde con fuerzas que variaban de 1 a 5 toneladas. Se comprimieron dos muestras en cada carga. La fuerza se mantuvo durante 2 minutos y después se liberó para retirar la matriz del molde. Posteriormente se retiró la placa inferior del molde. Los discos secos formados de esta manera se separaron mediante presión de la matriz a través del molde. Los discos resultantes se pusieron en una superficie de corte y se cortaron en pequeñas pastillas en forma de rombos-cuadrados y cuadrados (0,16-0,32 cm) usando un cortador rotatorio. La densidad, el volumen de poros y el diámetro medio de poros se determinaron por procedimientos de porosimetría de intrusión de mercurio como se indica por S. Westermarck, en "Use of Mercury Porosimetry and Nitrogen Adsorption in Characterisation of the Pore Structure of Mannitol and microcrystalline Cellulose Powders, Granules and Tablets", Academic Dissertation, U. de Helsinki, Finlandia, noviembre de 2000, usando una unidad de intrusión de mercurio AMP-60K-A-1. Se estableció una presión máxima de 206,79 MPa. Esta unidad completamente computarizada es capaz de medir la intrusión del mercurio líquido a lecturas de presión muy bajas menores de 6,89 kPa y de hasta 413,57 MPa. Este amplio intervalo de presiones se traduce en un intervalo de porosidad de 250 µm a 0,070 µm. El ensayo del blanco normaliza otros factores tales como la compresión del mercurio. Debe indicarse que las mediciones no pueden realizarse para partículas sueltas, no comprimidas, debido a la consistencia parecida al polvo de los materiales.

Después, un gramo de los discos cortados preparados a las fuerzas respectivas se puso en una jeringa luer Monoject de 12 centímetros cúbicos. Se pusieron cinco mililitros de una solución salina en una segunda jeringa. Las dos jeringas se conectaron entre sí a través de una interconexión luer. La solución salina y las partículas después se transfirieron hacia adelante y hacia atrás hasta que se formó una pasta sustancialmente homogénea, consistente. El número de transferencias necesarias para preparar la pasta sustancialmente homogénea se registró en la Tabla 1.

Otros discos adicionales comprimidos a 3 toneladas se esterilizaron por irradiación gamma a 30 kGy. El número de transferencias necesarias para preparar la pasta homogénea y las propiedades hemostáticas se compararon con muestras que no se habían sometido a esterilización y se observó que no habían cambiado, indicado de esta forma estabilidad con respecto a la esterilización y eficacia hemostática.

Tabla 1

Fuerza de Compresión (toneladas)	Densidad (g/cm ³)	Volumen de poros (cm ³ /g)	Diámetro medio de poro (micrómetros)	Elevación Capilar Teórica Relativa	Número de transferencias
0	0,04	N/A	N/A	N/A	>35
1	0,29	7,34	44,0	0,02	13
2	0,35	4,17	16,0	0,06	7
3	0,46	1,89	8,6	0,12	6
4	0,53	1,84	8,5	0,12	5
5	0,74	1,96	9,0	0,11	5

5 Como se muestra en la Tabla 1, al aumentar la fuerza aplicada para comprimir las partículas de colágeno aumenta la densidad de la pluralidad de partículas empaquetadas, mientras que se reduce el volumen de poros de las partículas de polvo empaquetadas y el diámetro medio de los propios poros. La combinación única de volumen de poros y diámetro de poros da como resultado un aumento de la elevación capilar, permitiendo de esta manera que el líquido penetre más rápido en poros de diámetro progresivamente menor. La mayor penetración del líquido en los poros, a su vez, proporciona una mayor humectabilidad de las partículas por la solución y reduce el número de transferencias necesarias para preparar una pasta consistente y homogénea dentro de la jeringa.

10 **Ejemplo 2A: Comportamiento hemostático de discos no hidratados comprimidos en un modelo de incisión esplénica porcina:**

15 Se usó un modelo de incisión de bazo porcino para la evaluación de la hemostasis de discos comprimidos no hidratados preparados en el Ejemplo 1. Se realizó una incisión lineal de 1,5 cm con una profundidad de 0,3 cm con una cuchilla quirúrgica en un bazo porcino. Los discos se aplicaron directamente en los sitios de incisión. Después de la aplicación del artículo de ensayo, se aplicó un taponamiento digital en la incisión durante 2 minutos. Después se evaluó la hemostasis. Se usaron aplicaciones adicionales de taponamientos digitales durante 30 segundos cada vez hasta que se consiguió la hemostasis completa. Los tejidos que no pudieron proporcionar hemostasis en 12 minutos se consideraron fallos. La Tabla 2 indica los resultados de la evaluación.

20 **Ejemplo 2B: Comportamiento hemostático *in vivo* de materiales preparados anteriormente en un modelo de punción de biopsia esplénica porcina**

25 Se usó un modelo de punción de biopsia de bazo porcino para la evaluación de las propiedades hemostáticas de pastas homogéneas formadas por adición de la solución salina a los discos preparados en el Ejemplo 1. Se usó una punción de biopsia de 6 mm para cortar un colgajo de tejido de 3 mm de profundidad. El colgajo de tejido se cortó y se aplicaron 0,4 ml de los materiales de ensayo en el sitio de la herida. Se mantuvo una compresión manual sobre el sitio de la herida durante 2 minutos. El sitio de la herida después se observó durante hasta 3 minutos para comprobar los signos de hemorragia. Cuando se observó hemorragia, se usaron aplicaciones adicionales de compresión manual durante 30 segundos cada vez hasta que se consiguió una hemostasis completa. La Tabla 2 indica los resultados de la evaluación. Los resultados se representan como valores medios para todas las muestras ensayadas.

30

Tabla 2

Fuerza de Compresión (toneladas)	Tiempo hasta la hemostasis (min : segundos)	
	Pastilla no hidratada 2A	Pasta hidratada 2B
0	3:00 (n=4)	N/A
1	3:12 (n=4)	2:05 (n=3)
2	3:03 (n=4)	2:15 (n=3)
3	2:01 (n=4)	2:10 (n=3)
4	2:25 (n=4)	1:51 (n=3)
5	1:26 (n=4)	3:10 (n=3)

Ejemplo 3:

35 Se prepararon muestras de partículas empaquetadas como el Ejemplo 1 usando polvo de gelatina hemostático reticulado, con la excepción de que la fuerza usada para compactar las partículas de gelatina fue de 3 toneladas. La densidad, el volumen de poros, el diámetro medio de poros y la elevación capilar se determinaron como en el Ejemplo 1 y se registraron en la Tabla 3.

Tabla 3

Fuerza de Compresión (toneladas)	Densidad (g/cm ³)	Volumen de poros (cm ³ /g)	Diámetro medio de poros (micrómetros)	Elevación Capilar Teórica Relativa	Número de transferencias
0	0,04	N/A	N/A	N/A	N/A
1	0,23	2,98	19,43	0,05	7
2	0,31	2,14	14,05	0,07	6
3	0,34	1,67	11,51	0,09	13
4	0,45	1,65	11,74	0,09	>20
5	0,58	1,08	6,96	0,14	N/A

Ejemplo 4:

- 5 Se prepararon muestras de partículas empaquetadas como en el Ejemplo 1 usando un gramo de polvo de gelatina hemostático reticulado mezclado con 5000 UI de trombina (Thrombogen-JMI®, Jones Pharma Incorporated, St. Louis, MO), con la excepción de que la fuerza usada para compactar las partículas de gelatina y los polvos de trombina fue de 2 toneladas. La presión se aplicó después de mezclar minuciosamente los dos componentes. Las pastillas preparadas como se ha descrito se cortaron en pequeños cuadrados con una cuchilla de afeitar. Los cuadrados (1 gramo) se cargaron en una Jeringa BD de 10 ml (Jeringa I). Una segunda jeringa se cargó con 5 ml de solución salina (Jeringa II). Las Jeringas I y II se conectaron a través de un cierre luer. La solución salina de la Jeringa II se introdujo en la Jeringa I. El contenido de la Jeringa I se transfirió a la Jeringa II empujando su émbolo. El contenido después se transfirió hacia atrás y hacia adelante entre las dos jeringas para obtener una pasta. Después de aplicar la acción de retroceso y avance 4 veces, se formó una pasta homogénea. La pasta se recogió en la Jeringa I.
- 10
- 15 Un ml de la pasta se aplicó a un modelo de defecto de punción de biopsia de bazo porcino como se describe en el Ejemplo 2B. Después de un tamponamiento inicial de 30 segundos, se consiguió la hemostasis. El ensayo se repitió 5 veces, y el tiempo para la hemostasis fue de 30 segundos en cada ensayo.

Ejemplo 5:

- 20 Se prepararon muestras de partículas empaquetadas como en el Ejemplo 1 usando un gramo de polvo de gelatina hemostático reticulado mezclado con 5000 UI de Trombina (Thrombogen-JMI®, Jones Pharma Incorporated, St. Louis, MO), con la excepción de que la fuerza usada para compactar las partículas de gelatina y los polvos de trombina fue de 2 toneladas. La presión se aplicó después de mezclar minuciosamente los dos componentes. Los gránulos preparados como se describe se cortaron en pequeños cuadrados con una cuchilla de afeitar. Los cuadrados (1 gramo) se cargaron en una Jeringa BD de 10 ml (Jeringa I). La jeringa que contenía gránulos de gelatina se esterilizó con irradiación gamma a 25 KGy.
- 25
- 30 Una segunda jeringa se cargó con 5 ml de solución salina (Jeringa II). Las Jeringas I y II se conectaron a través de un cierre luer. La solución salina de la Jeringa II se introdujo en la Jeringa I. El contenido de la Jeringa I se transfirió a la Jeringa II empujando su émbolo. El contenido después se transfirió hacia atrás y hacia adelante entre las dos jeringas para obtener una pasta. Después de aplicar la acción de retroceso y avance cuatro veces, se formó una pasta homogénea. La pasta se recogió en la Jeringa I.
- 35 Se aplicó un ml de dicha pasta a un modelo de defecto de biopsia de bazo porcino como se describe en el Ejemplo 2B. Después de un tamponamiento inicial de 30 segundos, se consiguió hemostasis. El ensayo se repitió 5 veces. El tiempo transcurrido hasta la hemostasis fue de 30 segundos para cuatro ensayos, y de 95 segundos para el ensayo que quedaba. El tiempo medio para la hemostasis fue de 43 segundos. Se cree que dicha composición y dispositivo, así como la trombina contenida de acuerdo con la presente invención, puede soportar la radiación de esterilización sin afectar de forma perjudicial a las propiedades mecánicas o la eficacia hemostática después de la irradiación.

REIVINDICACIONES

1. Una pluralidad de partículas empaquetadas que comprenden poros intersticiales que tienen un volumen de poros y un diámetro medio de poro eficaz para proporcionar una absorción mejorada de fluidos fisiológicos o un medio acuoso dentro de dichos poros intersticiales cuando se ponen en contacto con los mismos, en comparación con una pluralidad de partículas no empaquetadas del mismo material, comprendiendo dichas partículas un material biocompatible y teniendo un diámetro medio adecuado para su uso para proporcionar hemostasis en un sitio del cuerpo de un mamífero que requiere hemostasis, en la que la pluralidad de partículas empaquetadas comprende una proteína y comprende poros intersticiales que tienen un volumen de poros de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 centímetros cúbicos por gramo y un diámetro medio de poro de aproximadamente 7 a aproximadamente 20 micrómetros.
2. La pluralidad de partículas empaquetadas de la reivindicación 1, en la que dicho diámetro medio de partículas es de 40 a 1.200 micrómetros.
3. La pluralidad de partículas empaquetadas de la reivindicación 2, en la que dicho material es gelatina o colágeno.
4. La pluralidad de partículas empaquetadas de la reivindicación 2, en la que dicho material es colágeno, dicho volumen de poros es de 2 a 5 centímetros cúbicos por gramo y dicho diámetro medio de poro es de 8 a 20 micrómetros.
5. La pluralidad de partículas empaquetadas de la reivindicación 2, en la que dicho material hemostático comprende gelatina y dicho volumen de poros es de 1 a 4 centímetros cúbicos por gramo.
6. La pluralidad de partículas empaquetadas de la reivindicación 5, en la que dicho volumen de poros es de 1 a 2 centímetros cúbicos por gramo y dicho diámetro medio de poro es de 7 a 15 micrómetros.
7. La pluralidad de partículas empaquetadas de la reivindicación 3 y cualquier reivindicación dependiente de la misma, en la que dicha gelatina o colágeno están reticulados.
8. La pluralidad de partículas empaquetadas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas partículas son sustancialmente no porosas.
9. Una composición hemostática que comprende:
una pluralidad de partículas empaquetadas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
10. La composición de la reivindicación 9, que comprende además una cantidad eficaz de un aditivo funcional.
11. La pluralidad de partículas empaquetadas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o la composición de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en la que dichas partículas empaquetadas o composición están en forma de un tapón, una pastilla, un comprimido, un disco, una varilla, un tubo, un cilindro cónico, una esfera, una semiesfera o un gránulo.
12. Un dispositivo médico adecuado para administrar una composición hemostática en un sitio del cuerpo de un mamífero que requiere hemostasis, comprendiendo dicho dispositivo dicha composición hemostática en una forma y en una cantidad eficaz para proporcionar hemostasis en dicho sitio de dicho cuerpo tras la liberación en dicho sitio, en el que dicha composición hemostática es una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-11.
13. El dispositivo de la reivindicación 12 que comprende una jeringa.
14. El dispositivo de la reivindicación 12, en el que dicho dispositivo es adecuado para su uso en un cierre arterial.
15. El dispositivo de la reivindicación 14, en el que dicha composición es para aplicación tópica en dicho sitio.
16. El dispositivo de la reivindicación 14, en el que dicha composición es para la aplicación al menos parcialmente en un tracto de tejido en dicho sitio.
17. Un procedimiento para fabricar una pluralidad de partículas empaquetadas adecuadas para su uso para proporcionar hemostasis en un sitio del cuerpo de un mamífero que requiere hemostasis, que comprende:
proporcionar una pluralidad de partículas sueltas de un material biocompatible y que tiene un diámetro medio adecuado para su uso para proporcionar hemostasis en un sitio del cuerpo de un mamífero que requiere hemostasis; y
condensar dicha pluralidad de partículas sueltas para reducir el espacio entre dichas partículas, formándose de esta manera dicha pluralidad de partículas empaquetadas, comprendiendo dicha pluralidad de partículas empaquetadas poros intersticiales que tienen un volumen de poros y un diámetro medio de poro eficaz para proporcionar una absorción mejorada de fluidos fisiológicos o un medio acuoso en dichos

poros intersticiales cuando se ponen en contacto con los mismos, en comparación con dicha pluralidad de partículas sueltas.

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que dicha pluralidad de partículas sueltas se condensa por compresión a una fuerza eficaz para proporcionar dicha pluralidad de partículas empaquetadas.

5 19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que dicha pluralidad de partículas empaquetadas se secan por congelación después de dicha compresión en condiciones eficaces para retirar el agua residual de dichos poros intersticiales.

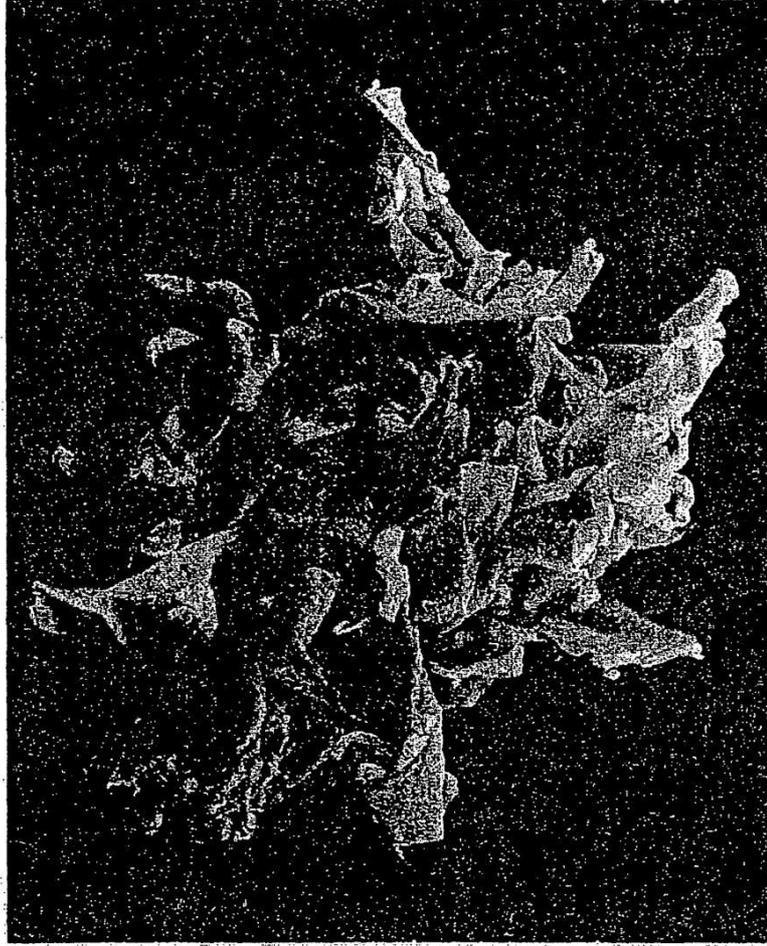
10 20. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que dicha pluralidad de partículas sueltas se condensa por la combinación de dicha pluralidad de partículas sueltas con un líquido acuoso en el que las partículas son insolubles para formar una pasta sustancialmente homogénea y dicha pasta se seca por congelación, proporcionando de esta manera dicha pluralidad de partículas empaquetadas.

Figura 1



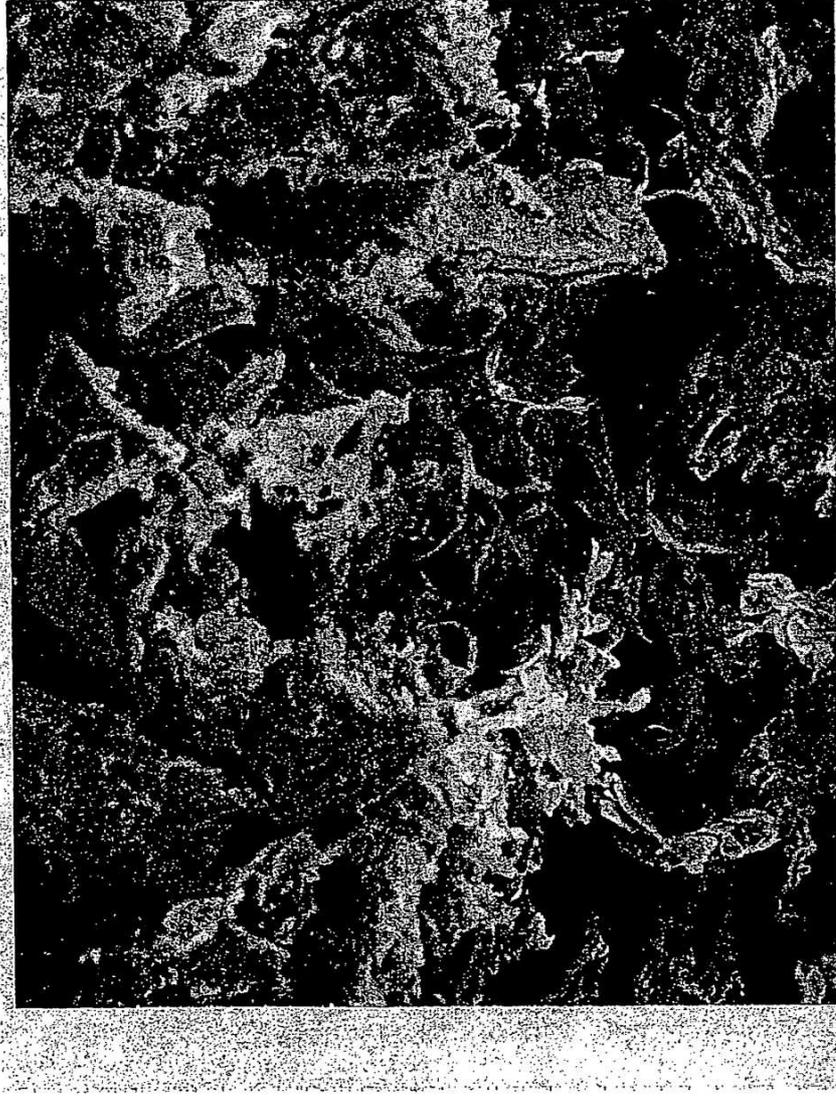
Colágeno No Comprimido - 500 Aumentos

Figura 2



Colágeno Comprimido - 300 Aumentos

Figura 3



Colágeno Comprimido - 100 Aumentos

Figura 4



Colágeno Comprimido - 750 Aumentos

Figura 5



Gelatina No Comprimida - 2000 Aumentos

Figura 6



Gelatina No Comprimida - 100 Aumentos

Figura 7



Gelatina Comprimida - 50 Aumentos

Figura 8



Gelatina Comprimida - 200 Aumentos