

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 784**

51 Int. Cl.:
A61L 24/02 (2006.01)
A61L 33/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07861358 .5**
96 Fecha de presentación: **21.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2068950**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Fosfato de diamonio y otras sales de amonio y su uso para prevenir la coagulación de la sangre**

30 Prioridad:
21.09.2006 US 846312 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.10.2012

73 Titular/es:
**KYPHON SÀRL (100.0%)
PIERRE-À-BOT 97
2000 NEUCHÂTEL, CH**

72 Inventor/es:
**LEE, SAMUEL;
LOUIE, STEPHANIE;
SCHWARDT, JEFFREY D.;
SLATER, THOMAS A. y
WENZ, ROBERT**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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).

ES 2 389 784 T3

DESCRIPCIÓN

Fosfato de diamonio y otras sales de amonio y su uso para prevenir la coagulación de la sangre

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a productos, métodos y procesos de diferentes sales de amonio y su uso como anticoagulantes.

Antecedentes de la invención

10 El mecanismo de la coagulación de la sangre envuelve un camino de cascada proteolítica en donde cada enzima del camino está presente en el plasma sanguíneo como un zimógeno (una proteína inactiva) que experimenta una rotura proteolítica para generar su contraparte activa. La vía de coagulación contiene una serie de factores que positivamente y negativamente proporcionar retroalimentación que controla el proceso de activación de la coagulación.

15 Hay casos en donde se desea inhibir la coagulación de la sangre. Entre estos ejemplos de utilización de anticoagulantes están los casos en que se utilizan dispositivos médicos o composiciones médicas y/o composiciones farmacéuticas que entran en contacto con la circulación sanguínea. Cuando se emplean dispositivos médicos, o alternativamente, composiciones médicas o composiciones farmacéuticas que entran en contacto con la sangre circulante hay un riesgo mayor de formación de coágulos de sangre, lo que potencialmente puede provocar graves problemas médicos tales como un paro cardíaco, accidentes cerebrovasculares, embolia pulmonar, infarto de miocardio, reducción de la presión arterial y otras condiciones adversas.

20 Existen medicamentos anticoagulantes (o anticoágulo). La heparina es un medicamento anticoagulante de molécula de polisacárido que se administra sistémicamente o se utiliza para recubrir implantes en contacto con la sangre a fin de reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre. Sin embargo, la heparina tiende a ser bastante cara (en relación a las sales inorgánicas) y no puede utilizarse adecuadamente en todas las composiciones farmacéuticas. Además la inyección intramuscular de heparina es indeseable en la mayoría de las situaciones médicas debido a la posibilidad de formación de hematoma. La heparina, generalmente, es degradada y se torna inoperante en condiciones ácidas (por ejemplo, se degrada cuando se expone a las condiciones ácidas del estómago). La heparina también se metaboliza en el hígado por heparinasas para generar uroheparina, que muestra solamente ligera actividad antitrombina. En consecuencia, la presente invención aborda algunos de los inconvenientes que están presentes con el uso de otros anticoagulantes en general y de la heparina en particular.

Breve descripción de las varias vistas del dibujo

30 La figura muestra el promedio de TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activado) frente a la concentración de amonio para una realización ejemplarizante que muestra que según la concentración de la sal de amonio los efectos anticoagulantes aumentan.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención se refiere a algunas sales de amonio orgánicas e inorgánicas que pueden utilizarse como anticoagulantes. La invención proporciona una sal de amonio para usar según la reivindicación 1. Se revela una sal de amonio que puede lixiviar (o sea difundirse, liberarse, etc.) desde un dispositivo médico mientras que está en contacto con la sangre circulante, que retrasa o previene la formación de coágulos de sangre y disminuye el riesgo de que coágulos de sangre circulen al cerebro, corazón y pulmones. En otra variación, una sal de amonio está recubierta en la superficie o embebida dentro del cuerpo de un dispositivo médico para su colocación o implantación dentro del cuerpo del paciente. En esta variación, la sal de amonio puede lixiviar, difundirse, y/o liberarse en el sistema circulatorio de un individuo y actuar como un anticoagulante. Estas sales de amonio al reducir y/o prevenir los coágulos de sangre pueden mejorar la seguridad de muchos procedimientos médicos.

45 En una realización, uno cualquiera de una pluralidad de dispositivos médicos, implantes, o composiciones que se introducen en un individuo pueden tener sales de amonio incorporadas en el dispositivo médico. Por ejemplo, los dispositivos médicos y los implantes como cánulas, stents, catéteres, injertos, válvulas cardíacas, electrodos, globos, parches, suturas y otros dispositivos médicos e implantes pueden tener sales de amonio asociadas que permiten que la sal de amonio lixivie, se difunda y/o se libere en el individuo. Las sales de amonio y el dispositivo médico asociado y el implante pueden diseñarse para que pueda producirse una liberación lenta de las sales de amonio o liberación más rápida de las sales a lo largo del tiempo.

50 En otra realización, la presente invención se refiere a la liberación de un compuesto de fosfato diamónico, composición o solución que contiene un compuesto de fosfato diamónico de cementos óseos durante la fase de fraguado de estos sustitutos óseos.

En otra realización, cuando los productos de cemento de hueso que contiene sales de amonio son administrados a los pacientes, hay un retraso o prevención del proceso de coagulación concomitantes. En este sentido, la liberación de una solución de fosfato diamónico en este invento ha demostrado retrasar y/o prevenir la coagulación de la sangre completa de oveja, la sangre completa humana y el plasma humano.

5 Así, en una realización, la presente invención se refiere al uso de una sal de fosfato amónico, una sal de fosfato diamónico y/o algunas sales de amonio e iones de amonio en dispositivos médicos, implantes y/o en composiciones (por ejemplo, cementos óseos) que se administran a individuos tales como pacientes en un contexto médico para prevenir la formación de coágulos

10 En una realización alternativa, la presente invención se refiere a una solución que contiene una sal de amonio antitrombogénica, que previene los coágulos, compatible con la sangre, que puede administrarse a un individuo, que previene o retrasa la coagulación de la sangre. Se contempla que esta solución de sal amónica puede agregarse directamente a la sangre o puede añadirse indirectamente a la sangre (por ejemplo, a través de difusión pasiva o lixiviación) para ayudar a retrasar o prevenir la formación de coágulos de sangre.

A continuación se describen varias realizaciones adicionales de la invención presente.

15 Estas incluyen:

1. El uso de sales de amonio tales como fosfato diamónico en sustitutos óseos. En una variación de esta realización, la solución acuosa de fosfato diamónico se utiliza como una fuente de iones de fosfato para una reacción de fraguado *in situ* de un cemento óseo, tal como un cemento óseo que contiene ambos, un polvo y un líquido. La combinación de una solución que contiene la sal de amonio con un componente en polvo que contiene otros componentes inicia una reacción de cristalización y precipitación que produce un sustituto de hueso sólido cristalino. Durante la reacción de fraguado, algunas de la sales de amonio en exceso, tal como una sal de fosfato diamónico, lixivia de la masa del sustituto de hueso cristalino sólido para crear eficazmente un área localizada en el cuerpo en donde hay un retraso en la coagulación de la sangre, y/o alternativamente, se previene totalmente la coagulación sanguínea.

2. El uso de una sal de amonio en un dispositivo médico extruido polimérico no reabsorbible: como ejemplo de esta realización, catéteres que pueden estar formados por extrusión de un polímero. Puede ser incluida una sal inorgánica tal como una sal de amonio en una extrusión polimérica mediante la introducción de una solución concentrada que contiene la sal disuelta o un precipitado sólido de la sal en la mezcla del polímero fundido. Un catéter en contacto con la sangre hecho de esta manera puede configurarse tal que al contacto con la sangre (una mezcla acuosa), la sal de amonio incorporada, tal como un fosfato de amonio o una sal de fosfato de diamonio se disuelva y produzca una solución de fosfato de amonio (o fosfato de diamonio) local que efectivamente retrasa y/o previene coágulos de sangre potencialmente dañinos.

3. El uso de sales de amonio en un dispositivo médico de polímero no biorreabsorbible moldeado o termo formado: como ejemplo de esta realización, un componente polimérico moldeado o termoformado de un dispositivo médico que se pone en contacto con la sangre (por ejemplo, un filtro de sangre, una cámara de goteo, un oxigenador de la sangre, y similares) de forma que una sal de amonio, tal como una sal de fosfato de amonio o sal de fosfato diamónico está disponible en la superficie del componente. Una forma de hacerlo es mediante la adición de una solución concentrada que contiene la sal disuelta o un precipitado sólido de la sal en el polímero o en el molde durante su proceso de termoformado o moldeado. Alternativamente, el sólido precipitado o la sal podrían añadirse directamente al polímero o fundido del polímero. En otra variación, la sal de amonio puede agregarse al molde polimérico después de que el polímero ha sido moldeado.

En consecuencia, en una variación de esta realización, pueden emplearse métodos para que el precipitado sólido de la sal se produzca principalmente en la superficie del dispositivo médico. Alternativamente, puede distribuirse uniformemente el precipitado sólido a lo largo del dispositivo médico (tal como moviendo el precipitado de sal antes del proceso de moldeo o termoformado). Si el precipitado de la sal está principalmente en la superficie o uniformemente distribuido en todo el dispositivo moldeado, cuando la sangre se pone en contacto con la superficie de los componentes, el fosfato de amonio u otras sales de amonio se disuelve y produce una solución de fosfato de amonio local que efectivamente retrasa y/o previene los coágulos potencialmente dañinos y/o preserva la superficie de contacto con la sangre libre de coágulos.

4. Uso en un implante polimérico biorreabsorbible: se pretende que algunos dispositivos médicos implantables se reabsorban con el tiempo. Un ejemplo de esta realización es una sutura biorreabsorbible de PLA/PGA (ácido poliglicólico/ácido poliláctico) u otra composición polimérica similar. Podría obtenerse trombogenicidad mejorada de una sutura mediante la incorporación de fosfato de amonio, fosfato diamónico y/o otra sal de amonio en el polímero por cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

5. El uso de una liberación controlada de fosfato de amonio, u otra sal de amonio: como un ejemplo de esta realización, el fosfato de amonio, fosfato diamónico y/o otra sal de amonio están contenidos dentro de un polímero biorreabsorbible,

5 gel o hidrogel o membrana permeable tal que se produce una liberación controlada de la sal a través de la disolución en la sangre acuosa. Tal implante podría ser implantado permanentemente, o implantado temporalmente si el contenedor no es biorreabsorbible, con el propósito de crear un área localizada donde la coagulación de la sangre es retrasada y/o prevenida. Esto podría hacerse para proporcionar un medio no trombogénico o ventana para realizar un procedimiento médico.

10 6. En otra realización, se puede utilizar el comportamiento de la disolución del $Mg(NH_4)PO_4$ como un sólido, en donde los iones Mg^{2+} , PO_4^{3-} y más preferentemente los iones NH_4^+ son lixiviados desde el sólido. El sólido se puede formar como una pasta cementosa que se endurece *in situ*. Esto se realiza por adición de una solución acuosa de $(NH_4)_2HPO_4$ a cualquiera de los dos $Mg_3(PO_4)_2$, o $MgHPO_4$ anhidro o sus diversos hidratos o sus mezclas. Tal pasta cementosa forma estruvita como un sólido y será degradada lentamente en los fluidos corporales por disolución. Esta realización alternativa puede proporcionar un soporte mecánico como un relleno de huecos del hueso con la capacidad para prevenir la coagulación de la sangre. Alternativamente, el material sólido puede fresarse a varios tamaños de partícula logrando distintas geometrías de superficie que permitan la determinación del perfil de solubilidad, cuando es mezclado en, por ejemplo, polímeros extruidos o polímeros reabsorbibles como un relleno. Esta mezcla también puede tener la capacidad para prevenir coágulos de sangre. Tal mezcla de degradación lenta de estruvita ($Mg(NH_4)PO_4$) en dispositivos médicos poliméricos, tales como catéteres, prevendrá la coagulación de la sangre en un rango amplio de tiempo dado que tiene un perfil de degradación lento.

20 En una realización, la invención presente se refiere a una sal económica, simple, que retrasa y/o previene la formación de coágulos en contacto con la sangre que puede incorporarse en cualquier producto médico que entra en contacto con la sangre, o alternativamente, que puede utilizarse en una amplia variedad de vehículos. Estos dispositivos pueden ser cualquiera que entre en contacto con la sangre *in vivo*, tal como se describió anteriormente; cualquiera que entre en contacto con sangre extracorpórea como durante las transfusiones, cirugías de corazón abierto, etc.; en contacto con las muestras de sangre *in vitro* o *ex vivo* como la sangre en tubos de muestra (que tradicionalmente a menudo han sido previamente recubiertos con heparina), jeringas, bolsas de almacenaje de donación de sangre y/o bolsas y otros materiales desechables de laboratorio de sangre. Vehículos para la administración de fosfato de amonio, fosfato diamónico y/o algunas otras sales de amonio que también pueden ser utilizadas en estos escenarios.

30 Los dispositivos médicos de la presente invención se describen con referencia al tratamiento de los seres humanos, sin embargo, debería ser reconocido que los anteriores dispositivos médicos también pueden utilizarse en animales, como mascotas, ganado, otros primates y otros animales. En consecuencia, las realizaciones descritas anteriormente y posteriormente como productos, métodos y procesos de uso pueden utilizarse en aplicaciones veterinarias, así como utilizarse en seres humanos.

35 Una realización de la invención presente utiliza pequeñas dosis de sales de amonio tales como pequeñas dosis de fosfato de amonio y fosfatos de diamonio. Generalmente, el cuerpo humano metaboliza rápidamente el amoníaco. Por lo tanto, cuando las cantidades de sal de amonio utilizadas son relativamente pequeñas, puede ser metabolizadas y/o reabsorbidas por el cuerpo sin la posibilidad de ningún efecto secundario tóxico potencial.

Salas de amonio posibles que se pueden utilizar en la invención presente incluyen sales de fosfato de diamonio, sales de fosfato de amonio, sales de cloruro de amonio, sales de bromuro de amonio, sales de yoduro de amonio, sales de sulfato de amonio, sales de nitrato de amonio, sales de tiocianato de amonio, sales de sulfaminato de amonio y sus mezclas.

40 Sales de amonio que no caben dentro de la definición de sales de amonio de la presente invención incluyen sales de amonio de citrato, sales de amonio de heparina, sales de amonio de tartrato y sales de amonio de oxalato. Sin embargo, debería ser reconocido que estas sales de amonio pueden utilizarse en conexión con las sales de amonio enumeradas anteriormente.

45 Además, otros anticoagulantes pueden utilizarse junto con las sales de amonio de la invención presente, que incluye pero no se limitada a anisindiona, warfarina, (Coumadin), heparina, Sintrom (Acenocoumarol), Warfilone, Miradon, 1,3-indanodionas, antitrombina, proteína C y trombomodulina.

50 En una realización; las sales de amonio de la invención presente pueden tomarse por vía oral. Alternativamente, se pueden administrar las sales de amonio de la invención presente al realizar cirugía o cualquier otro procedimiento en el cual las regiones lumbales y el interior del cuerpo están expuestos. Alternativamente, las sales de amonio de la presente invención pueden ser administradas por vía percutánea, por la entrada a través de un esfínter o algún otro pasaje del cuerpo, o alternativamente por alguna otra vía reconocida por donde pueden introducirse medicamentos al sistema circulatorio.

55 En una realización, la sal de amonio de la invención presente está presente en un cemento óseo. En una variación de esta realización, el cemento óseo se hace de una porción líquida y una porción de polvo, en donde el cemento óseo se hace mezclando la porción líquida y la porción de polvo juntas. La sal de amonio puede estar presente en la porción líquida o en la porción de polvo antes de mezclar la porción líquida y la porción de polvo juntas.

Se contempla y por lo tanto está en el ámbito de la invención presente que el cemento óseo puede contener componentes adicionales. Estos componentes adicionales incluyen uno o más antibióticos tales como gentamicina, sulfato de gentamicina, eritromicina, tobramicina, vancomicina, cefazolina, oxacilina, cefotaxima, colistina, clindamicina y/o ácido fusídico.

- 5 Cuando el cemento de la presente invención forma espumas, cualquier antibiótico que se agregue a la mezcla tiende a ser distribuido uniformemente a lo largo del cemento. Esto conduce a una liberación más uniforme de los antibióticos cuando se aplican al hueso. Una razón por la que el sulfato de gentamicina es un antibiótico adecuado para la presente invención es porque es un antibiótico de amplio espectro que puede utilizarse para atacar una gran variedad de bacterias.
- 10 En otra variación, la sal de amonio puede agregarse a un cemento espumoso de forma que la sal de amonio puede lixiviar, liberarse o difundirse dentro de una zona deseada del cuerpo cuando se inserta el cemento. El cemento puede ser de una composición que permite la lixiviación, liberación, o difusión de la sal de amonio en un tiempo deseado, por ejemplo, cuando el cemento alcanza una cierta viscosidad. Alternativamente, la sal de amonio puede liberarse cuando el cemento alcanza una propiedad física diferente, tal como una temperatura, un pH, o se alcanza una cierta concentración de un producto de reacción o alguna otra propiedad. En general, el cemento tiende a ser capaz de liberar sales de amonio cuando el cemento fragua, pero cuando el cemento está completamente fraguado, la liberación de las sales de amonio tiende a estar de alguna forma limitada.

Alternativamente, y/o adicionalmente, los componentes adicionales que se pueden agregar al cemento óseo de la presente invención incluyen uno o más compuestos radio opacos tales como el sulfato de bario, 2-[2',3',5'-triiodobenzoil] metacrilato de etilo (TIBMA), 3,5-diyodo metacrilato de salicílico (DISMA) y óxido de zirconio (IV). Se contempla que otros compuestos que pueden verse con guía fluoroscópica pueden utilizarse como compuestos radio opacos.

Además, agentes antineoplásicos pueden agregarse al cemento óseo que incluyen pero no se limitan a 6-mercaptopurina, metotrexato y/o cisplatino.

- 25 Otros componentes que se pueden agregar incluyen materiales de refuerzo tales como polvo adicional de hidroxiapatita (HA), polvo de vidrio cristalizado $K_2O-Na_2-CaO-MgO-SiO_2-P_2O_5$, otros vidrios bioactivos, fosfato de calcio, carbono, grafito, aramida, partículas de hueso, fragmentos pequeños de hueso, polietileno, titanio, otros metales, polietileno de ultra alto peso, fibras de polimetilmetacrilato en una matriz de cemento, fosfato tricálcico y apatita de hidroxycarbonato y similares.
- 30 Se contempla y por lo tanto está dentro del ámbito de la invención que el cemento óseo puede utilizarse en combinación con uno o más tornillos quirúrgicos de hueso, varillas de metal o placas (como las barras de titanio o placas), dispositivos estructurales de aleación NITINOL, y/o otros dispositivos estructurales mecánicos que añadan resistencia estructural al hueso. Cuando se utilizan estos dispositivos estructurales, el cemento puede utilizarse con o sin uno o más de los agentes de refuerzo identificados anteriormente. Cuando se utiliza la formulación de cemento óseo sin uno o varios agentes de refuerzo, el cemento óseo sirve, en esencia, como una red que permite la acumulación de hueso en los huecos macroscópicos. La acreción de hueso en la red (en combinación con la formulación de cemento óseo) puede conducir a un hueso que tenga una mayor resistencia estructural.

Ejemplos

40 El efecto de un material en la coagulación de la sangre puede ser investigado *in vitro* comparando el tiempo de coagulación de la sangre o plasma que no esté en contacto con un material que contenga una sal de amonio con el tiempo de coagulación de la sangre o plasma que esté en contacto con un material (que contenga la sal de amonio). El tiempo de coagulación de sangre completa fresca puede determinarse con la prueba de Lee-White observando visualmente la formación de coágulos. La activación de la vía intrínseca de la coagulación puede determinarse midiendo el tiempo parcial activado de tromboplastina (APTT) como por ejemplo, se muestra en la figura. En esta prueba, el tiempo para la formación de un coágulo de fibrina en plasma citrado re-calcificado se mide utilizando un instrumento analizador de la coagulación.

50 Se han realizado varios estudios para investigar los efectos de una muestra, que es una composición de cementos de hueso que contienen un sustituto de hueso de fosfato de calcio radio opaco y su componente líquido, una solución de fosfato ácido diamónico (designada como la Muestra A), en la coagulación. Un estudio sugirió que muestras de cemento óseo que tienen sales diamónicas en ellas aumentan el tiempo de coagulación de la sangre completa de oveja mientras que las muestras que contienen sales de amonio en ellas no parecen afectar al tiempo de coagulación (véase el estudio 1 a continuación). Ya que los iones de amonio son el principal producto químico liberado del material durante la lixiviación, se investigó el efecto de la muestra A en el tiempo de coagulación de la sangre completa de oveja (véase el estudio 2 a continuación). Finalmente, se investigaron los efectos de diferentes concentraciones de la solución de amonio en el tiempo de coagulación de plasma humano utilizando la prueba de APPT más precisa (véase el estudio 3 a continuación).

Estudio 1

El propósito de este estudio fue investigar el efecto de la muestra A en el tiempo de coagulación de Lee-White de sangre de oveja completa.

- 5 Una muestra de sustituto óseo fraguando o una muestra de sustituto de hueso fraguado o una bola de cristal (artículo de control) se colocó en un tubo de recolección de sangre. La sangre se extrajo de la vena yugular de una oveja donante y la hora en que se retiró la aguja se registró. Después se distribuyó 1 ml de sangre en cada tubo. Los tubos se incubaron a 37° C durante 3 minutos. Cada tubo fue suavemente invertido 360° en intervalos de 30 segundos. Un coágulo completo fue definido como la situación en la que un tubo podía ser invertido sin que la sangre fluyera. Si no se observó ningún coágulo 20 minutos después de que se retirara la aguja de las ovejas, la prueba se detuvo.
- 10 El tiempo de coagulación se definió como la cantidad de tiempo entre la retirada de la aguja de la oveja y la observación de un coágulo completo. Durante cada ensayo, las muestras se analizaron por triplicado y el promedio de los tres tiempos de coagulación se definió como el tiempo de coagulación de Lee-White. Si no se observó ningún coágulo 20 minutos después de la retirada de la aguja de la oveja, el promedio del tiempo de coagulación se calculó utilizando el valor de 20 minutos. En estos casos, el tiempo de coagulación real se puede subestimar.
- 15 La Tabla 1 que aparece a continuación muestra los tiempos de coagulación de Lee-White para sangre de oveja completa con muestras de sustituto de hueso fraguando, muestras de sustituto de hueso fraguado y los controles correspondientes.

Sangre extraída	1	2	3	4	5	6	Promedio	Desviación estándar
Nº de oveja	821	742	821	742	821	742		
Muestra A (fraguando)	20+	20+	20+	20+	20+	20+	20:00+	
Control: bolas de cristal	08:15	07:29	-	-	06:36	08:06	07:36	00:45
Control en blanco: solo sangre	-	-	08:15	08:03	06:36	08:06	07:45	00:40

Tabla 1: Los resultados se presentan en minutos: segundos

- 20 Veinte minutos después de que se retirara la aguja de las ovejas, no se observó un coágulo completo en ninguno de los tubos que contenían la muestra A.

La tabla 2 muestra el tiempo de coagulación de Lee-White con el contacto con el sustituto de hueso fraguado de la muestra A.

Sangre extraída	7	8	9	10	11	12	Promedio	Desviación estándar
Nº de oveja	821	742	821	742	821	742		
Muestra A (fraguado)	08:29	08:40	08:00	08:20	08:50	07:30	08:18	00:27
Control: bolas de cristal	09:28	08:10	-	-	08:10	08:40	08:37	00:37
Control en blanco: solo sangre	-	-	09:20	08:50	08:30	08:50	08:52	00:18

Tabla 2

- 25 Los resultados indican que el contacto con el sustituto óseo de fosfato de calcio radio opaco de la muestra A fraguando aumenta el tiempo de coagulación de Lee-White en la sangre de oveja completa, pero el contacto con la muestra A de hueso fraguado no parece afectarlo. Sin estar sujetos a ninguna teoría particular, parece que mientras que el cemento está fraguando, el cemento parece estar en una forma que permite la lixiviación, liberación y/o difusión de las sales de amonio a la sangre. Sin embargo, cuando el cemento se fragua, la lixiviación, liberación y/o difusión de las sales de amonio parecen ser más limitadas.

30 Estudio 2

El propósito de este estudio fue investigar los efectos de varias diluciones de la solución de fosfato ácido diamónico (el componente líquido de la muestra A) en el tiempo de coagulación de Lee-White en sangre de oveja completa.

El procedimiento fue el mismo que el descrito para el estudio 1 excepto que se colocó 0,02 ml del componente líquido de la muestra A, una de sus diluciones o cloruro de sodio al 0,9% (artículo de control) en los tubos de recogida de sangre en lugar de las muestras de sustituto óseo.

5 La tabla 3 a continuación muestra los tiempos de coagulación de Lee-White para sangre completa de oveja con diferentes diluciones del componente líquido de la muestra A y la solución de control.

Fecha de prueba	Relación de volumen (%)	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Promedio
Nº de toma de sangre		5	6	7	8	9	10	9	1	2	3	
Nº de oveja		742	821	742	821	742	821	821	742	821	742	
Líquido de Muestra A	2	-	-	-	-	-	-	20:00 ⁺	20:00 ⁺	-	-	20:00 ⁺
Líquido de Muestra A	1	-	-	-	-	-	-	-	-	20:00 ⁺	20:00 ⁺	20:00 ⁺
Líquido de Muestra A	0,75	-	-	20:00 ⁺	18:30 [*]	-	-	-	-	-	-	19:15
Líquido de Muestra A	0,5	-	-	15:00	17:00 [*]	16:40 [*]	16:10 [*]	-	-	-	-	16:12
Control: sol. salina	2	07:30	08:30	09:00	08:10	08:40	07:00	07:40	08:27	09:20	07:52	08:13
Control en blanco: Solo sangre	-	08:30	08:15	-	-	08:40	07:20	07:30	08:30	09:30	08:12	08:18

Tabla 3: Los resultados se presentan en minutos: segundos

* Durante estas pruebas, no se observó ningún coágulo en una o dos muestras 20 minutos después de la retirada de la aguja de las ovejas. Por lo tanto el tiempo de coagulación de Lee-White registrado es una subestimación de la hora real de coagulación.

10 ⁺ Durante estas pruebas, no se observó ningún coágulo en ninguna de las tres muestras 20 minutos después de la retirada de la aguja de las ovejas.

15 Los resultados indican que el tiempo de coagulación de Lee-White para la sangre completa de oveja se prolonga por el contacto con el componente líquido de la muestra A. Este efecto parece depender de la relación del volumen del componente líquido de la muestra A al volumen de sangre en el tubo, pero en todos los casos, la presencia de cualquier cantidad de componente líquido de la muestra A parece prolongar el tiempo de coagulación con respecto al control.

Estudio 3

El propósito de este estudio fue investigar el efecto de varias diluciones de una solución de fosfato ácido diamónico (componente líquido de la muestra A) en el tiempo de coagulación del plasma humano, utilizando la prueba de APTT.

20 Los tiempos de coagulación de las muestras de plasma se midieron utilizando el analizador de micro coagulación Amelung KC 4 A™ (Sigma Diagnostics, Alemania). Se colocó una cubeta en un pocillo rotatorio del analizador y se colocó una bola pequeña de acero inoxidable en la cubeta. Se pusieron 100 µl de reactivo Pathromtin SL en la cubeta y luego se añadieron 100 µl de plasma humano. Para los ensayos con la solución, se añadieron 10 µl de agua o de una dilución de la solución. Después de 2 minutos de incubación, se pusieron 100 µl de CaCl₂ en cada cubeta. El temporizador del analizador se inició inmediatamente y se registró el tiempo de coagulación cuando el temporizador se detuvo.

25 Cada día, plasma de control N (normal) y plasma de control P (anormal/prolongado) se probaron para control de calidad. Al menos dos muestras idénticas (duplicados) se analizaron simultáneamente para cada ensayo. Se calcularon los promedios y porcentajes de diferencias para los duplicados. Si la diferencia entre duplicados era del veinte por ciento o menos, los datos de esa prueba se utilizaron para su posterior análisis. Utilizando estos datos, se calcularon promedios y desviaciones estándar para todas las muestras.

La tabla 4 a continuación muestra los valores de APTT para el plasma humano normal de ocho sujetos con diferentes diluciones de la solución de amonio. El gráfico a continuación muestra los promedios y desviaciones estándar de estos tiempos.

Concentración de NH ₄ (mM)*	APTT de los sujetos (segundos)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Promedio	Des. Estd.
40	236,5			154,4	186,2	111,9	166,2	255,8	185,2	53,5
30	79,8	52,8	64,2	64,6	86,9	58,5	57,5	76,4	67,6	12,1
20	64,5	46,3		47,3	62,2	38,0	37,7	59,7	50,8	11,3
10	49,8	36,5	42,6	42,9	47,9	39,0	32,5	50,9	42,7	6,5
0**				38,3	42,7	34,1	29,6	35,2	36,0	4,9
Solo plasma	42,9	33,8	33,7	35,4	43,4	34,0	30,4		36,2	5,0

Tabla 4

5 * La concentración de iones de amonio en el volumen total de 310 µl en cada cubeta.

** Se añadieron 10 µl de agua en lugar de la solución.

Los resultados indican que la solución de fosfato ácido diamónico prolonga el tiempo de coagulación del plasma humano. Este efecto parece depender de la concentración de iones de amonio, con mayor concentración de iones de amonio, tuvo lugar la prolongación del tiempo para la coagulación (véase la figura). La figura muestra el promedio del valor de APTT en relación con la concentración de sal de amonio.

A continuación figuran composiciones ejemplares de cementos óseos. La composición 1 contiene como polvo el fosfato tricálcico alfa, fosfato de magnesio, fosfato ácido de magnesio, carbonato de estroncio, y sulfato de bario en las cantidades relativas de 77,4, 14,3, 4,7, 3,6 y 0,0, respectivamente. La composición líquida para la composición 1 es fosfato ácido de diamonio 3,5 M en una cantidad relativa de 0,5. La composición 2 contiene como polvo el fosfato tricálcico alfa, fosfato de magnesio, fosfato ácido de magnesio, carbonato de estroncio, y sulfato de bario en las cantidades relativas de 77,4, 14,3, 4,7, 3,6 y 0,0, respectivamente. La composición líquida para la composición 2 es fosfato ácido de diamonio 3,5 M en una cantidad relativa de 0,4. La composición 3 contiene como polvo el fosfato tricálcico alfa, fosfato de magnesio, fosfato ácido de magnesio, carbonato de estroncio, y sulfato de bario en las cantidades relativas de 69,0, 12,7, 8,5, 3,2 y 6,5, respectivamente. La composición líquida es fosfato ácido de diamonio 3,5 M en una cantidad relativa de 0,4. Todas estas composiciones funcionan bien para evitar la coagulación de la sangre.

En un estudio ejemplar, se mezclaron 10 gramos de un cemento en polvo mezclado con una solución acuosa de (NH₄)₂HPO₄ 3,5 molar en una relación de líquido a polvo de 0,50 (ml de líquido /g de polvo) hasta formar una pasta. Cuatro ovejas sufrieron implantes en L3, L4 y L5 con la mezcla obtenida. La implantación fue realizada por un camino retroperitoneal lateral a través del músculo oblicuo abdominal a la cara lateral del cuerpo vertebral (VB). Todas las cirugías de animales se realizaron bajo anestesia general. Las ovejas que fueron tratadas con el cemento no sufrieron ninguna coagulación nociva.

En consecuencia, en una realización, la invención presente revela un método para inhibir, retrasar o prevenir la coagulación de la sangre que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una sal de amonio a una persona con necesidad de la misma. Las sales de amonio pueden ser uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en sales de fosfato diamónico, sales de fosfato de amonio, sales de cloruro amónico, sales de bromuro amónico, sales de yoduro amónico, sales de sulfato amónico, sales de cloruro de dimetil amonio, sales de metil sulfato de dimetil amonio, sales de acetato de dimetil amonio, sales de fosfato de dipropil amonio, sales de nitrato de dimetil amonio, sales de cloruro de di(alquil)dimetil amonio, sales de bromuro de di(alquil)dimetil amonio, sales de tetraalquil amonio, sales de alquil trimetil amonio, sales de nitrato de amonio, sales de tiocianato de amonio, sales de sulfaminato de amonio, sales de cloruro de dilauril dimetil amonio, sales de cloruro de diestearil dimetil amonio, sales de cloruro de dimiristil dimetil amonio, sales de cloruro de dipalmitil dimetil amonio, sales de cloruro de diestearil dimetil amonio, sales de cloruro de fosfato de esteraamidopropil PG-diamonio, sales de etosulfato de estearamidopropil etil diamonio, sales de cloruro de estearamidopropil dimetil (miristil acetato) de amonio, sales de tosilato de estearamidopropil dimetil cetearil amonio, sales de cloruro de estearamidopropil dimetil amonio, sales del lactato de cloruro de estearamidopropil dimetil amonio y mezclas de las mismas.

En una variación del método, la composición comprende además uno o más miembros del grupo que consiste en warfarina (Coumadin), heparina, Anisindione, Sintrom (Acenocoumarol), Warfilone, Miradon, 1,3-indanodionas, antitrombina, proteína C y trombomodulina. Si la heparina está presente, debe estar presente como una sal de amonio.,

5 En otra realización, la invención revela un anticoagulante que comprende una sal de amonio en donde la sal de amonio no es una sal de amonio de citrato, una sal de amonio de heparina, sal de amonio de tartrato, sal de amonio de oxalato, o una sal de amonio de heparina. En una variación de esta realización, la sal de amonio puede ser uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en las sales de fosfato diamónico, sales de fosfato de amonio, sales de cloruro amónico, sales de bromuro amónico, sales de yoduro amónico, sales de sulfato amónico, sales de cloruro de dimetil amonio, sales de metil sulfato de dimetil amonio, sales de acetato de dimetil amonio, sales de fosfato de dipropil amonio, 10 sales de nitrato de dimetil amonio, sales de cloruro de di(alquil)dimetil amonio, sales de bromuro de di(alquil)dimetil amonio, sales de tetraalquil amonio, sales de alquil trimetil amonio, sales de nitrato de amonio, sales de tiocianato de amonio, sales de sulfaminato de amonio, sales de cloruro de dilauril dimetil amonio, sales de cloruro de diestearil dimetil amonio, sales de cloruro de dimiristil dimetil amonio, sales de cloruro de dipalmitil dimetil amonio, sales de cloruro de diestearil dimetil amonio, sales de cloruro de fosfato de esteraamidopropil PG-diamonio, sales de etosulfato de 15 estearamidopropil etil diamonio, sales de cloruro de estearamidopropil dimetil (miristil acetato) de amonio, sales de tosilato de estearamidopropil dimetil cetearil amonio, sales de cloruro de estearamidopropil dimetil amonio, sales de lactato de estearamidopropil dimetil amonio y mezclas de las mismas.

En una realización alternativa, la presente invención revela una composición anticoagulante farmacéutica que comprende una sal de amonio en conexión con uno o más de los diluyentes, vehículos, excipientes farmacéuticamente 20 aceptables, y/o otras sales farmacéuticamente aceptables. Esta realización puede además comprender uno o más de otros anticoagulantes.

El uno o más de otros anticoagulantes pueden ser seleccionados entre una sal de amonio de citrato, una sal de amonio de heparina, sal de amonio de tartrato y sal de amonio de oxalato, warfarina (Coumadin), heparina, Anisindione, Sintrom (Acenocoumarol), Warfilone, Miradon, 1,3-indanodionas, antitrombina, proteína C y trombomodulina.

25 En otra realización, la invención presente revela un dispositivo médico que comprende un polímero y una sal de sulfato de amonio como parte del dispositivo médico. En una variación de esta realización, el dispositivo médico es un dispositivo médico extruido polimérico no reabsorbible. En una variación adicional de esta realización la sal amónica está concentrada principalmente sobre la superficie del dispositivo médico. La sal amónica puede estar seleccionada de entre las sales de fosfato diamónico, sales de fosfato de amonio, sales de cloruro amónico, sales de bromuro amónico, 30 sales de yoduro amónico, sales de sulfato amónico, sales de cloruro de dimetil amonio, sales de metil sulfato de dimetil amonio, sales de acetato de dimetil amonio, sales de fosfato de dipropil amonio, sales de nitrato de dimetil amonio, sales de cloruro de di(alquil)dimetil amonio, sales de bromuro de di(alquil)dimetil amonio, sales de tetraalquil amonio, sales de alquil trimetil amonio, sales de nitrato de amonio, sales de tiocianato de amonio, sales de sulfaminato de amonio, sales de cloruro de dilauril dimetil amonio, sales de cloruro de diestearil dimetil amonio, sales de cloruro de 35 dimiristil dimetil amonio, sales de cloruro de dipalmitil dimetil amonio, sales de cloruro de diestearil dimetil amonio, sales de cloruro de fosfato de esteraamidopropil PG-diamonio, sales de etosulfato de estearamidopropil etil diamonio, sales de cloruro de estearamidopropil dimetil (miristil acetato) de amonio, sales de tosilato de estearamidopropil dimetil cetearil amonio, sales de cloruro de estearamidopropil dimetil amonio y mezclas de las mismas. El dispositivo médico puede también contener una o más de una sal de amonio de citrato, una 40 sal de amonio de heparina, sal de amonio de tartrato y sal de amonio de oxalato, warfarina (Coumadin), heparina, Anisindione, Sintrom (Acenocoumarol), Warfilone, Miradon, 1,3-indanodionas, antitrombina, proteína C y trombomodulina. En una variación de esta realización, el dispositivo médico se usa en un procedimiento quirúrgico.

En todavía otra realización, la invención revela un dispositivo médico o implante polimérico no biorreabsorbible que comprende una sal de amonio en donde el dispositivo médico o implante polimérico no biorreabsorbible está diseñado 45 para permitir que la sal de amonio lixivie dentro del sistema circulatorio de un paciente. En una variación de esta realización, el dispositivo médico o implante polimérico no biorreabsorbible está extruido. Además, el dispositivo médico o implante polimérico no biorreabsorbible puede ser un catéter. En otra variación, el dispositivo médico o implante puede ser moldeado o termo formado. Cuando el dispositivo médico o implante es termo formado puede ser, por ejemplo un filtro de sangre, una cámara de goteo, o un oxigenador de la sangre u otros dispositivos similares.

50 En otra realización, la invención revela un dispositivo médico polimérico biorreabsorbible, gel o hidrogel biorreabsorbible o membrana permeable en donde dicho dispositivo médico polimérico biorreabsorbible, gel o hidrogel biorreabsorbible o membrana permeable comprenden una sal de amonio. En una variación de esta realización, el dispositivo médico polimérico biorreabsorbible es una sutura biorreabsorbible y la sutura biorreabsorbible puede hacerse de un copolímero de ácido poliláctico/ácido poliglicólico.

55 En una realización alternativa, la invención presente revela un cemento óseo que también es un eficaz anticoagulante, en donde dicho cemento óseo comprende una o más sales de amonio. El cemento óseo también puede contener uno o varios coagulantes distintos tales como una sal de amonio de citrato, una sal de amonio de heparina, una sal de amonio

de tartrato, una sal de amonio de oxalato, warfarina (Coumadin), heparina, Anisindione, Sintrom (Acenocoumarol), Warfilone, Miradon, 13-indanodionas, antitrombina, proteína C y trombomodulina.

5 En una variación de esta realización, el cemento óseo puede además comprender uno o más antibióticos en donde los uno o más antibióticos incluyen gentamicina, sulfato de gentamicina, eritromicina, tobramicina, vancomicina, cefazolina, oxacilina, cefotaxima, colistina, clindamicina y ácido fusídico. Además, el cemento óseo puede además comprender uno o más agentes anticancerígenos. Ejemplos de estos agentes anticancerígenos incluyen 6-mercaptopurina, metotrexato y cisplatino. Otros medicamentos también pueden agregarse al cemento óseo.

10 Una pluralidad de realizaciones ha sido revelada anteriormente. Debería reconocerse que además están contempladas realizaciones adicionales de la invención presente tal que cualquiera una o más características de cualquier realización que se revele pueden agregarse a cualquiera una o más características de cualquier otra realización divulgada. En otras palabras, la invención no está limitada a ninguna de las realizaciones de la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de amonio que se usa para inhibir, retrasar o prevenir la coagulación de la sangre, el uso comprende administrar la sal de amonio a un individuo para inhibir, retrasar o evitar la coagulación de la sangre, en donde la sal de amonio es uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en sales de fosfato de diamonio, sales de fosfato de amonio, sales de cloruro de amonio, sales de bromuro de amonio, sales de yoduro de amonio, sales de sulfato de amonio, sales de nitrato de amonio, sales de tiocianato de amonio, sales de sulfamato de amonio y sus mezclas.
2. Una sal de amonio para uso según la reivindicación 1, en donde el uso es en un dispositivo médico y comprende administrar la sal de amonio en el dispositivo médico a un individuo para inhibir, retrasar o prevenir la coagulación de la sangre.
3. Una sal de amonio para uso según la reivindicación 2, en donde el uso es en un cemento óseo.
4. Una sal de amonio para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que además comprende uno o más miembros del grupo que consiste en warfarina (Coumadin), heparina, Anisindione, Sintrom (Acenocoumarol), Warfilone, Miradon, 1,3-indanodionas, antitrombina, proteína C y trombomodulina.
5. Una sal de amonio para uso según la reivindicación 4, que comprende además heparina y la heparina está presente como una sal de amonio.
6. Una sal de amonio para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la sal de amonio es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en sales de fosfato de diamonio, sales de fosfato de amonio, sales de cloruro de amonio, sales de bromuro de amonio, sales de yoduro de amonio y sales de sulfato de amonio; en donde, opcionalmente, la sal de amonio es una sal de fosfato de diamonio.
7. Una sal de amonio para uso según la reivindicación 3, en donde la sal de amonio se proporciona en un cemento óseo; en donde, opcionalmente, el cemento óseo comprende además uno o más antibióticos seleccionados del grupo que consiste en gentamicina, sulfato de gentamicina, eritromicina, tobramicina, vancomicina, cefazolina, oxacilina, cefotaxima, colistina, clindamicina y ácido fusídico; en donde, además opcionalmente, el cemento óseo comprende uno o más agentes anticancerígenos y los uno o más agentes anticancerígenos se seleccionan del grupo que consiste en 6-mercaptopurina, metotrexato y cisplatino.
8. Una sal de amonio para uso según la reivindicación 1, en donde la sal de amonio se proporciona en conexión con uno o más de un diluyente, vehículo, y excipiente farmacéuticamente aceptables, y/o otras sales farmacéuticamente aceptables.
9. Una sal de amonio para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 8, que comprende además uno o más anticoagulantes seleccionados del grupo que consiste en una sal de amonio de citrato, una sal de amonio de heparina, una sal de amonio de tartrato, una sal de amonio de oxalato, warfarina (Coumadin), heparina, Anisindione, Sintrom (Acenocoumarol), Warfilone, Miradon, 1,3-indanodionas, antitrombina, proteína C y trombomodulina.
10. Una sal de amonio para uso según la reivindicación 2, en donde el dispositivo médico se selecciona del grupo que consiste en un dispositivo médico polimérico no biorreabsorbible, un dispositivo médico polimérico biorreabsorbible, y un gel, hidrogel e implante biorreabsorbibles, y en donde dicho dispositivo médico está diseñado para permitir que la sal de amonio lixivie dentro del sistema circulatorio de un paciente.
11. Una sal de amonio para uso según la reivindicación 3, en donde el cemento óseo comprende una parte líquida y una parte en polvo, y en donde la sal de amonio está presente en una u otra de la parte líquida o de la parte en polvo.
12. Una sal de amonio para uso según una cualquiera de las reivindicaciones, 1, 2, 3 o 6, en donde la sal de amonio es el fosfato ácido de diamonio.

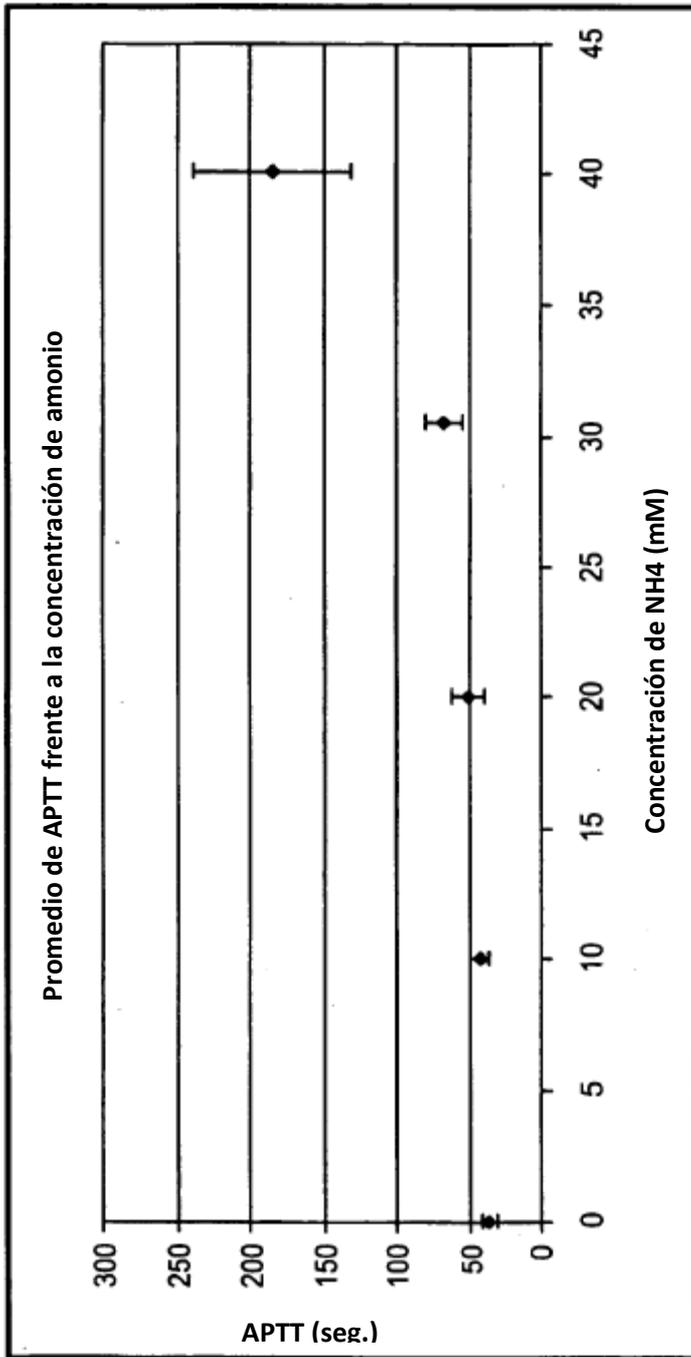


Figura 1