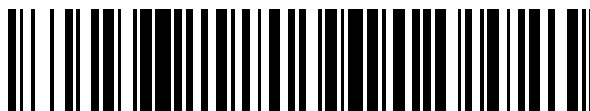


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 501**

51 Int. Cl.:

A61L 15/44 (2006.01)

A61K 31/722 (2006.01)

A61L 15/28 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2006 E 06831418 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 1976537**

54 Título: **Material hemostático**

30 Prioridad:

29.12.2005 GB 0526505

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

08.08.2013

73 Titular/es:

**MEDTRADE PRODUCTS LTD. (100.0%)
ELECTRA HOUSE, CREWE BUSINESS PARK
CREWE CW1 6GL, GB**

72 Inventor/es:

**HARDY, CRAIG;
JOHNSON, EDWIN, LEE y
LUKSCH, PAUL**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 417 501 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

Material hemostático

5 La presente invención se refiere a un material hemostático para su uso en el control de hemorragias.

10 Tradicionalmente la técnica principal adoptada para detener el flujo de sangre es la aplicación de una presión constante sobre la herida. Esto permite que se acumulen factores de coagulación en el lugar de la herida, formando una masa de sangre coagulada para detener el flujo de sangre. Sin embargo, esta técnica no es apropiada para heridas graves y heridas con múltiples puntos de sangrado. Por eso, la hemorragia continúa siendo una causa importante de muerte.

15 Muerte causada por sangría constituye particularmente un problema en el campo de batalla. Es habitual que heridas producidas en esta situación vengan acompañadas de hemorragias significativas y muchas de ellas con resultado de muerte. La hemorragia también es una causa importante de muerte entre la población civil después de un traumatismo.

20 Se han hecho intentos para proporcionar productos que faciliten la detención del flujo de sangre de una herida. Estos incluyen un producto vendido bajo la marca Quick-clot®. Quick-clot® consta de un compuesto de zeolita que absorbe el agua de la sangre que emana de una herida, de manera que los factores de coagulación presentes en la sangre se concentran y la sangre se coagula más rápidamente, formando la zeolita conjuntamente con la sangre coagulada un coágulo para detener el flujo de sangre.

25 Sin embargo un efectivo Quick-clot® no está exento de problemas. Después de aplicarlo a la herida y mientras la zeolita absorbe el agua, Quick-clot® produce calor. En efecto, Quick-clot® rápidamente alcanza temperaturas en torno a los 50° C. Al ser necesario aplicar una presión constante sobre la herida, una vez se haya administrado Quick-clot® , estas temperaturas dificultan mucho la aplicación de dicha presión al necesitar los médicos alejarse de la herida con cualquier material disponible para aliviar el malestar generado por el calor. Además, el médico tiene que liberar presión para alcanzar el material a colocar entre él y la zona de la herida caliente. Esto puede provocar estrías en el coágulo que se está desarrollando, a través de las cuales puede escapar la sangre. Si esto sucede es necesario retirar el Quick-clot® y comenzar de nuevo. Lo ideal es contar con una segunda persona para garantizar la aplicación de una presión constante. Otro problema asociado a Quick-clot® radica en el contacto de agua con el calor generado. Por ejemplo, como el producto consiste en un polvo, es inevitable que parte de éste se deposite en la piel que rodea la herida. Si la piel está húmeda, el calor generado puede producir quemaduras. Utilizar Quick-clot® con un clima húmedo y ventoso también es problemático, ya que puede ocasionar incomodidad o incluso quemaduras a una persona que se encuentre cerca.

35 La patente US2005/203058 describe un polvo hemostático a base de succinato de acetato de quitosan para su aplicación en heridas.

40 Otro producto que contiene quitosan es descrito en la WO 02/102276. El producto consiste en un apósito en láminas que contiene una capa de quitosan. El apósito se aplica sobre la zona de la herida sellándola. El quitosan provoca que la sangre coagule, lo cual junto con el sellado formado por el apósito, detiene el flujo de sangre. Sin embargo, estos productos deben aplicarse directamente sobre la fuente de la hemorragia, es decir sobre una arteria. Dicha aplicación requiere técnica y precisión. Médicos militares y socorristas no tienen la técnica necesaria para identificar la fuente de la hemorragia y aplicar el apósito sobre la misma. En cualquier caso, sería extremadamente difícil realizar una operación tan delicada en el campo de batalla o en lugar del accidente.

45 Las patentes GB 2 095 995 y GB 2 129 300 muestran el uso de puro acetato de quitosan como material hemostático. Sin embargo, el gel de sal pura que se forma es muy fino, ya que solo la superficie de material exterior está disponible para actuar en un período de tiempo corto. A menudo este material falla a la hora de detener una hemorragia e incluso, si la detiene, el coágulo es muy fino y débil, de manera que cuando se mueve al paciente, el coágulo pelagra y la hemorragia se reanuda.

50 Por este motivo, el objetivo de la presente invención es proporcionar un material hemostático que detenga rápidamente el flujo de sangre de una herida y que sea fácil y seguro de usar.

55 Según la presente invención se provee un polvo hemostático que se compone de sal de quitosan junto con al menos un surfactante médico, para su uso en el control de hemorragias.

60 Ventajosamente, el polvo hemostático de la presente invención puede ser aplicado por una persona con solo una formación básica. Se trata simplemente de aplicar el polvo sobre la zona de la herida y seguidamente presionar.

Además, el polvo de la presente invención no produce calor una vez aplicado sobre la zona de la herida. Por eso, las desventajas del Quick-clot® descritas anteriormente no se dan con el polvo de la presente invención.

5 Los productos que se aprovechan de procesos biológicos tienden a ser dependientes de la temperatura. Frecuentemente pacientes que sufren pérdida de sangre están o bien muy calientes, debido al esfuerzo sobre el campo de batalla, o bien muy fríos por haber estado expuestos a condiciones de bajas temperaturas. Los productos en polvo habitualmente disponibles son menos efectivos a tales temperaturas extremas. Ventajosamente el polvo de la presente invención no se ve afectado por fluctuaciones térmicas y por eso funciona igual de bien tanto a temperaturas inferiores como a temperaturas superiores a la temperatura normal del cuerpo (36°C).

10 Chitosan es un derivado del tratamiento de residuos sólidos de crustáceos y puede extraerse del cultivo de hongos. Chitosan es un material polimérico catiónico insoluble en agua. Por eso chitosan, para su uso con la presente invención, se convierte primeramente en una sal soluble en agua, debido a lo cual la sal de chitosan es soluble en la sangre, para formar un gel que detenga el flujo de sangre.

15 Las sales de chitosan son ideales para las aplicaciones descritas aquí, ya que chitosan se descompone fácilmente en el cuerpo. Chitosan se convierte en glucosamina mediante la enzima lisozima y por eso es expulsado del cuerpo de forma natural. No es necesario eliminar chitosan del cuerpo.

20 Además, las sales de chitosan presentan leves propiedades antibacterianas y como tales su uso reduce el riesgo de infección. Las sales de chitosan aptas para su uso con la presente invención incluyen cualquiera de las siguientes materias, ya sea sola o en combinación: acetato, lactato, succinato, malato, sulfato, acrilato.

25 Los siguientes ejemplos se dan únicamente a modo de ejemplo y no pretenden ser en modo alguno restrictivos.

La sal de chitosan de la presente invención será preferentemente succinato de chitosan.

30 La sal de chitosan se prepara combinando chitosan con el ácido apropiado. Este ácido puede ser cualquier ácido inorgánico u orgánico que produzca una sal de chitosan soluble. Por ejemplo, el fosfato de chitosan no es soluble y, por tanto, el ácido fosfórico no es apropiado.

La sal de chitosan constituye preferiblemente al menos el 5% del peso del polvo de la presente invención.

35 Más preferiblemente la sal de chitosan constituye al menos el 20% del peso del polvo de la presente invención.

40 Los surfactantes médicos adecuados para su uso en la presente invención incluyen cualquiera de las siguientes materias, ya sea sola o combinada: copolímeros de bloque a base de óxido de etileno y óxido de propileno (p.ej. BASF Pluronic®), ácido láurico, ácido oleico, otros ácidos grasos y otras sales de ácidos grasos, emulsionantes y surfactantes a base de silicio.

Dicho surfactante médico representa preferiblemente del 0,001% al 10% en peso del producto de la presente invención.

45 Más preferiblemente el surfactante médico constituye del 0,5% al 1% en peso del producto de la presente invención.

50 Ventajosamente la presencia de un surfactante da lugar a excelentes propiedades de impregnación. Hay que tener en cuenta que el modo en el que el polvo de la presente invención se impregna es crucial para su rendimiento/funcionamiento. Es decir, si el polvo absorbe la sangre con demasiada rapidez, la sangre y el polvo se mezclan sin la suficiente gelación que permita formar un coágulo de gel capaz de detener el flujo de sangre. Por otro lado, si el polvo absorbe la sangre demasiado despacio, la gelación se producirá solo en una parte pequeña del polvo, generalmente los primeros pocos milímetros de profundidad del polvo más cercano al lugar de la herida. En este caso el coágulo de gel no es lo suficientemente denso como para detener el flujo de sangre durante un período de tiempo suficiente que permita trasladar al paciente a un centro médico. Normalmente, dicho coágulo de gel se romperá al mover al paciente y la hemorragia se reiniciará.

55 Otro factor importante para el rendimiento del polvo es el tamaño de las partículas de la sal de chitosan. El tamaño de la partícula se medirá por el tamaño del tamiz por el cual pasará o será retenida.

60 Preferiblemente la sal de chitosan tiene partículas de un tamaño dentro de unos límites que le permitan pasar por un tamiz de malla 5, pero ser retenida por un tamiz de malla 80.

Más preferiblemente, la sal de quitosano tendrá un tamaño de partículas comprendida entre unos límites tales que le permita pasar por un tamiz de malla 20, pero ser retenida por un tamiz de malla 50.

5 Más preferiblemente, el tamaño de las partículas del surfactante coincidirá con el de la sal de quitosano.

El tamaño correcto de la partícula se consigue moliendo la sal de quitosano y clasificándola por cualquier medio adecuado, por ejemplo mediante un tamiz. Estos procesos de medida son bien conocidos por los expertos en la materia y no van a describirse más detalladamente.

10 Sorprendentemente, se ha descubierto que añadiendo al polvo un material inerte, es decir en realidad diluyendo el polvo, se aumenta el rendimiento del mismo. El material inerte además mejora las propiedades del surfactante médico.

Por eso, el polvo de la presente invención contiene opcionalmente un material inerte.

15 El material inerte puede comprender cualquier sustancia hemostática que no gelifique rápidamente, es decir que gelifique en un periodo entre 30 segundos y 1 minuto desde su aplicación sobre la herida sangrante.

Materiales inertes adecuados incluyen cualquiera de los siguientes componentes, solos o combinados: quitosano, quitina, celulosa o harina de maíz molido.

20 El material inerte puede añadirse al polvo en una cantidad de hasta el 95% en peso de la composición total, especialmente hasta un 90% en peso y, más especialmente hasta un 80% en peso.

25 El polvo de la presente invención tiene preferiblemente un pH de 3.5 a 6.0.

La presente invención también proporciona un método para detener hemorragias.

30 Por eso, de acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención se provee un método para detener hemorragias que comprende las fases siguientes: limpiar la zona de la herida si es posible; aplicar a dicha zona de la herida un polvo hemostático que contenga al menos una sal de quitosano junto con al menos un surfactante médico; y aplicar una presión constante sobre la zona de la herida hasta que se forme un gel por coagulación.

La presión constante deberá aplicarse sobre la zona de la herida preferiblemente durante alrededor de 3 minutos.

35 El polvo de la presente invención puede incorporarse a una fibra de quitosano. Dicha fibra se puede así utilizar para preparar un apósito para hemorragias superficiales no mortales

40 Por eso, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un polvo hemostático para su uso en la fabricación de apósitos hemostáticos para heridas, de uso en el control de hemorragias, comprendiendo dicho polvo al menos una sal de quitosano junto con al menos un surfactante médico.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención se proporciona un apósito hemostático para heridas, de uso en el control de hemorragias, que comprende al menos una sal de quitosano con al menos un surfactante médico.

45 Durante la fabricación del material de la presente invención se prepara una base activa elaborando una mezcla de quitosano y ácido en un disolvente en el cual el quitosano no sea soluble (habitualmente 80:20 etanol:agua). Si se usa un surfactante, también puede ser añadido a dicha mezcla. Este disolvente se evapora para proporcionar un material de base activa sustancialmente seco. El material de base activa se combina luego con otros materiales, como materiales inertes, para proporcionar el polvo de la presente invención.

50 Seguidamente se describe más detalladamente la invención únicamente a modo de ejemplo y haciendo referencia a los siguientes ejemplos y figuras:

55 Figura 1 es una representación esquemática de la prueba de penetrabilidad descrita aquí.

Fig 1 muestra un tubo de ensayo 1 que contiene una capa acuosa 2 y una capa de polvo hemostático 3. La distancia que recorre la capa acuosa 2 se muestra mediante la banda 4.

Ejemplo 1 – Proceso del polvo

5 Se mezclan el etanol (o cualquier otro disolvente en el cual no se disuelva el chitosan) y el agua. Se disuelve el ácido en la combinación de etanol y agua. Se disuelve el surfactante en la misma solución.
El polvo de chitosan sin diluir se añade a la solución y se mezcla en un mezclador amasador durante 15 minutos.

La mezcla resultante se seca a 60° C, para eliminar el etanol y el agua.

10 Los sólidos resultantes se pasan por un molino de trituración, para producir el tamaño de partícula necesario.

Esta sal de chitosan puede mezclarse y combinarse con el polvo inerte seco para producir la sustancia hemostática final.

Ejemplo 2 – Recubrimiento de fibra

15 Se prepara una solución de chitosan en agua con el ácido necesario. Se pueden añadir surfactantes y/o plastificantes.

Esto se puede luego aplicar, mediante pulverización o recubrimiento, sobre un tejido, como por ejemplo gasa.

20 Se seca el tejido resultante.

Se puede utilizar un proceso final de texturizado para suavizar el tejido.

Ejemplo 3 – El tejido de chitosan

25 Se mezclan etanol (o cualquier otro disolvente en el cual no se disuelva el chitosan) con agua. Se disuelve el ácido en la combinación de etanol y agua. Se disuelve el surfactante/plastificante en la misma solución.

30 La solución resultante se aplica sobre fibra o sobre un tejido hecho de fibras o sobre una combinación de fibra de chitosan y otras fibras.

La masa húmeda de fibra se seca para eliminar el etanol y el agua.

En caso de necesidad se puede utilizar un proceso final de texturizado para suavizar cualquier tejido resultante.

35 La tabla 1 muestra algunas de las diversas combinaciones preparadas, así como su eficacia hemostática y su penetrabilidad.

La “Base Activa 15” se prepara formando una premezcla de 59% de chitosan y 41% de ácido succínico en una solución 80:20 de etanol:agua. Después se elimina el disolvente secándola a 60° C.

40 Tabla 1

Base Activa 15	Chitosan insoluble	Quitina	Harina de maiz	Alginato de calcio	Aquasorb A400 CMC	Eficacia hemostática (mls necesarios)	Penetrabilidad (cm de altura)
100	-	-	-	-	-	0,15	0,3
50	50	-	-	-	-	0,2	1,5
50	-	5	-	-	-	0,2	2,5
25	-	75	-	-	-	0,35	3,0
50	-	-	5	-	-	0,25	3,0
50	-	-	-	50	-	0,2	3,0

25	-	-	-	75	0,4	3,0	
75	-	-	-	25	0,2	2,5	
50	-	-	-	-	50	0,3	2,5

La eficacia hemostática y las propiedades de penetrabilidad de la presente invención se han determinado mediante la prueba siguiente:

5 **Penetrabilidad**

Se añadieron 5 mls de agua destilada a un tubo de ensayo. Se añadió al agua una gota de colorante alimentario rojo. Se vertieron suavemente 3g de polvo hemostático sobre el agua, formando así una capa (ver fig. 1)

10 Después de 1 minuto se midió la distancia recorrida por el agua penetrando en el polvo hemostático.

La muestra se supervisó para el bloqueo de gel

15 Una distancia de 0,5 cm o más indica una substancia hemostática efectivo para el objetivo de la presente invención.

Eficacia hemostática

La capacidad de una substancia hemostática para unirse a partículas como bentonita es una medida de su eficacia hemostática.

20 A un contenedor con 30 ml de agua destilada se ha añadido 0,5 g de polvo hemostático. La mezcla se ha revuelto moderadamente durante 3 minutos utilizando una barra agitadora y un agitador magnéticos. La mezcla resultante se ha filtrado seguidamente a través de un papel de filtro Whatman #1.

25 Se ha determinado la cantidad de filtrado necesario para flocular 50ml de una solución precipitada de 0,5% de Bentonite®

El uso de menos de 1 ml de filtrado indica una substancia hemostática efectiva para el objetivo de la presente invención.

30 La siguiente tabla 2 muestra varias composiciones de bases activas junto con los resultados de las pruebas de penetrabilidad y eficacia hemostática:

Tabla 2

Muestra	Chitosan	Acido succínico	Surfactante	Test de penetrabilidad (cm altura)	Eficacia hemostática (mls necesarios)
A	58,93	41,07	Ninguno	1,5	0,25
B	58,93	41,07	Ninguno	1,4	0,25
C	58,90	41,04	0,06 ácido láurico	3,5	0,15
D	58,59	40,83	0,58 Pluronic F58	3,3	0,15

35 Se entiende, por supuesto, que la presente invención no pretende restringirse a los ejemplos anteriores que han sido descritos solo como ejemplo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Polvo compuesto por sal de chitosan junto con al menos un surfactante médico para uso en el control de hemorragias.
2. Polvo según la reivindicación 1, en el cual la sal de chitosan comprende uno o varios compuestos comprendidos entre los siguientes: acetato de chitosan, lactato de chitosan, succinato de chitosan, malato de chitosan, sulfato de chitosan y acrilato de chitosan.
- 10 3. Polvo según las reivindicaciones 1 y 2, en el cual la sal de chitosan representa al menos el 5% en peso, y más particularmente al menos el 20% en peso del polvo.
- 15 4. Polvo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el al menos un surfactante médico se compone de uno o más copolímeros de bloqueo a base de óxido de etileno y óxido de propileno, ácidos grasos, sales de ácido graso, surfactantes a base de silicona y emulsionantes y preferiblemente comprende un ácido graso seleccionado entre el ácido láurico y el ácido oléico.
- 20 5. Polvo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el al menos un surfactante médico constituye del 0,001 al 10% en peso, y más particularmente del 0,5 al 1% en peso del polvo
6. Polvo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la sal de chitosan comprende partículas que pasarán por un tamiz de malla 5 pero quedarán retenidas por un tamiz de malla 80, y más particularmente comprende partículas que pasarán por un tamiz de malla 20 y serán retenidas por un tamiz de malla 50.
- 25 7. Polvo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el tamaño de partícula de la sal de chitosan y el tamaño de partícula del al menos un surfactante médico, son sustancialmente equivalentes.
- 30 8. Polvo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende al menos un material inerte, dicho al menos un material inerte comprendiendo preferiblemente uno o varios de los siguientes compuestos: chitosan, quitina, celulosa, harina de maíz molida.
- 35 9. Polvo según la reivindicación 8, en el cual el material inerte representa hasta el 95% en peso del polvo y, en particular hasta el 90% en peso del polvo.
10. Polvo según la reivindicación 9, en el cual el material inerte representa hasta el 80% en peso del polvo.
11. Polvo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene un pH de 3.5 a 6.
- 40 12. Polvo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en la fabricación de un apósito hemostático para heridas destinado al control de hemorragias
13. Un apósito hemostático para heridas que comprende un polvo, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en el control de hemorragias
- 45 14. Un método para la fabricación de un polvo hemostático que comprende las siguientes fases:
- Preparar una mezcla de chitosan y un ácido en un disolvente, en el cual el chitosan sea insoluble, mezclar al menos un surfactante médico en dicha mezcla para formar una suspensión que contenga el disolvente, el surfactante médico, el ácido y el chitosan insoluble, y evaporar el disolvente.
- 50 15. Procedimiento según la reivindicación 14, por el cual el procedimiento incluye la fase de añadir al menos un material inerte.

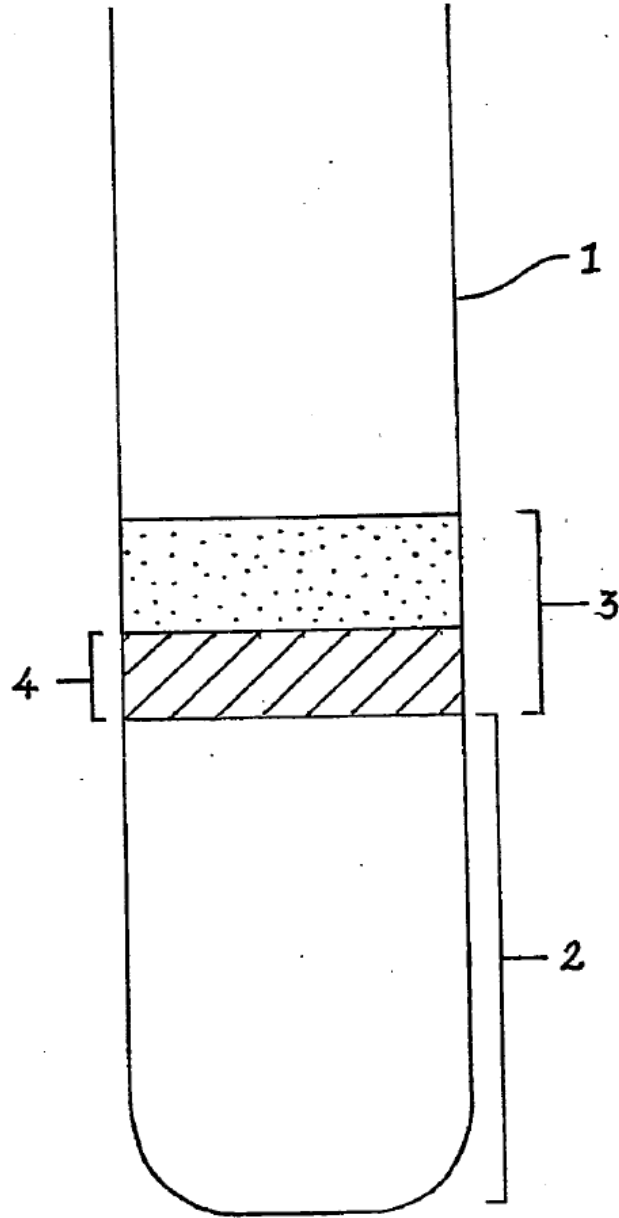


FIG. 1