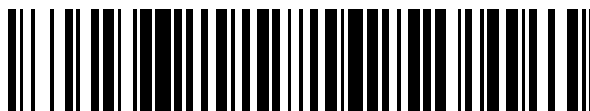


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 144**

51 Int. Cl.:

A61L 15/42 (2006.01)

A61L 15/28 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2004 E 04727003 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 1615674**

54 Título: **Agente hemostático reabsorbible autoadhesivo**

30 Prioridad:

17.04.2003 DE 10318802

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

29.10.2013

73 Titular/es:

**AESCULAP AG (100.0%)
Am Aesculap-Platz
78532 Tuttlingen, DE**

72 Inventor/es:

**ODERMATT, ERICH K.;
WEGMANN, JÜRGEN;
BLENDER, BERND y
DUFFNER, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 427 144 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

Agente hemostático reabsorbible autoadhesivo

- 5 [0001] La invención se refiere a un agente hemostático reabsorbible autoadhesivo al tejido animal o humano, esencialmente a partir de al menos un polímero que contiene grupos aldehído libres, cuyos grupos aldehído pueden reaccionar con grupos nucleófilos del tejido, donde el agente hemostático se encuentra en forma sólida, seca, porosa y absorbente, así como un procedimiento para su fabricación.
- 10 [0002] En la cirugía moderna es cada vez más frecuente el uso de adhesivos tisulares para cerrar heridas internas y externas en el tejido de cuerpo y para la unión de dos partes de tejido separadas, sobre todo en la cirugía invasiva mínima, como se describe por ejemplo en el documento US 6,156,488 o en el documento DE 101 52 407. Sin embargo, estos adhesivos tisulares líquidos conllevan dificultades en determinadas aplicaciones, como en la adhesión de una herida plana, en partes de tejido curvadas a reparar y en heridas de difícil acceso, así como en el cierre de heridas
- 15 internas en intervenciones quirúrgicas invasivas mínimas, puesto que los adhesivos tisulares líquidos no son aplicables uniformemente a cualquier punto de las heridas a cerrar o partes de tejido a unir.
- [0003] También se conoce el uso de vellones de colágeno para la hemostasia en heridas internas. Dichos agentes hemostáticos de tipo vellón están disponibles, por ejemplo, con el nombre comercial de TachoComb H de NYCOMED y con el nombre comercial Lyostypt de B. Braun-Melsungen AG. Con respecto a los adhesivos tisulares líquidos, estos agentes hemostáticos de tipo vellón presentan la ventaja de poder aplicarse también de forma uniforme en heridas internas con superficies irregulares sobre la superficie de la herida. Para garantizar la permanencia sobre la herida y evitar un desprendimiento o caída, en el caso del vellón de colágeno TachoComb H se añade un adhesivo de dos componentes al material de vellón durante la fabricación, para garantizar la eficacia del adhesivo de tejido del vellón hemostático en la superficie de tejido. Los vellones de colágeno hemostáticos de este tipo sin un componente adhesivo de tejido basado generalmente en adhesivos de fibrina poseen sólo un poder de adherencia muy pequeño en las superficies tisulares sangrantes. Los componentes adhesivos consisten generalmente en trombina y fibrinógeno, interviniendo de forma activa la trombina y el fibrinógeno a este respecto en la cascada de coagulación de la sangre. Una gran desventaja de los agentes hemostáticos de colágeno o de fibrinógenos y trombina se pueden observar en el origen animal, sobre todo bovino, porcino o equino, u origen humano del colágeno, de la trombina y del fibrinógeno. Con estos datos, particularmente de la problemática de la EEB y el VIH, no se debe descartar el riesgo de infección a través de la aplicación de material quirúrgico de origen animal y humano. Además, en los vellones hemostáticos de origen animal actualmente disponibles es necesario añadir un componente que provea adhesividad en forma de un adhesivo de dos componentes, que debe ser incorporado en el vellón. Estos componentes de adhesión en forma de trombina y fibrinógeno representan, sin embargo, una intervención en la cascada de coagulación de la sangre.
- 20 [0004] La solicitud de patente europea EP 815 879 de Johnson & Johnson Medical Incorporation describe un material bioabsorbible, el cual a partir de polisacáridos oxidados en forma de esponja liofilizada se puede aplicar en intervenciones quirúrgicas para la hemostasis y la prevención de la adhesión. El material bioabsorbible consiste en un derivado de la celulosa soluble en agua que presenta grupos de alcoholes primarios oxidados a ácido orgánico en el rango de 3 hasta 12%. Este material bioabsorbible, que está disponible a la venta con el nombre comercial TABOTAMP, se aplica sobre todo para impedir hemorragias después de intervenciones quirúrgicas y, por lo tanto, según su objetivo subyacente no dispone de características adhesivas con respecto al tejido o partes de tejido.
- 25 [0005] Del documento EP 693 291 de United States Surgical Corporation, EE.UU., se conoce una composición de una herida en forma de un polvo o junto con un vehículo de transmisión en forma de un fluido o pasta a partir de un polisacárido reticulado oxidado para el tratamiento de una herida. Las composiciones de tratamiento de herida de este tipo son conocidas también con el nombre comercial Debrisan para la absorción de exudado de la herida y para la eliminación de cuerpos extraños de las heridas en el tejido. El polisacárido reticulado oxidado del documento EP 693 291 posee monosacáridos con grupos hidroxilo oxidados a ácido orgánico. Esta composición también plantea la misma problemática que los adhesivos tisulares líquidos en referencia a la aplicación uniforme sobre heridas desiguales y curvadas o tejido o partes de tejido. No es posible cubrir uniformemente una herida con una composición pulverulenta o líquida de este tipo. Además, para cerrar la herida del tejido después del cuidado de las heridas mediante la composición de tratamiento de herida con polvos es necesario cerrar la herida mediante otro producto auxiliar en forma de cinta de cierre de la herida, puesto que la composición en sí no presenta características de adhesión.
- 30 [0006] El documento EP 1 424 085 A1 describe un vendaje hemostático en forma de vellón o gel y su aplicación para el cuidado hemostático de una herida. El vendaje presenta un substrato abierto, que presenta un polisacárido modificado con aldehído, donde los grupos de aldehído de los polisacáridos pueden formar enlaces covalentes con materiales biológicos que poseen grupos amínicos.
- 35 [0007] Del documento US 3,868,955 se conocen materiales que contienen polisacáridos con grupos aldehídos, especialmente para la prevención de olores corporales desagradables.
- 40 [0008] Okuyama H. et al. (Laparoscopic rectopexy for rectal prolapse in children, Pediatric Endosurgery and Innovative Techniques, 2002, 6 (4): 285 - 288) describe la aplicación de oxixelulosa como adhesivo y agente hemostático en la

rectopexia laparoscópica de prolapsos rectales en niños, donde la oxixelulosa se deja en el volumen retrorectal después de la intervención quirúrgica.

5 [0009] Por lo tanto, es conveniente un agente hemostático de origen no animal o humano que pueda aplicarse de forma uniforme independientemente del tipo y superficie de la herida y no requiera productos auxiliares adicionales para la fijación de la herida o para el cierre de la herida, así como un procedimiento para su fabricación.

10 [0010] La invención resuelve esta tarea mediante un agente hemostático reabsorbible autoadhesivo al tejido humano o animal, esencialmente al menos un polímero que contiene grupos de aldehído libres, cuyos grupos de aldehído pueden reaccionar con los grupos nucleófilos del tejido, donde el agente hemostático se encuentra en una forma sólida, porosa y absorbente según la reivindicación independiente 1. En las reivindicaciones 2 hasta 14 y 16 hasta 19 se describen perfeccionamientos ventajosos.

15 [0011] Otra solución consiste en un procedimiento para la fabricación de un agente hemostático según la reivindicación independiente 15. El texto de todas reivindicaciones se hace mediante referencia al contenido de la descripción.

20 [0012] El agente hemostático según la invención se encuentra generalmente en forma seca. Sin embargo, también puede existir de forma húmeda. Ventajosamente posee una estructura fibrosa y se presenta particularmente como vellón.

25 [0013] Una ventaja del agente hemostático según la invención consiste en que permite la adherencia sin otros métodos de fijación o componentes de pegamento sobre la superficie de la herida y a través de su forma porosa y absorbente forma un cierre instantáneo de una herida con sangrado considerable. En este caso, el agente hemostático no es desplazable de nuevo cuando se ha colocado una vez sobre la herida. Otra ventaja consiste en la forma preferiblemente sólida y, no obstante, comprimible elásticamente del agente hemostático, que se puede aplicar también en intervenciones quirúrgicas invasivas mínimas en heridas internas de difícil acceso con un espesor uniforme por toda la superficie de la herida.

30 [0014] Otra ventaja consiste en el origen no bovino o humano del material inicial del agente hemostático según la invención, lo cual excluye una posible infección en cuanto a la problemática de Creutzfeldt-Jakob, de la EEB y el VIH.

35 [0015] El agente hemostático según la invención consiste esencialmente en, al menos, un polímero que contiene grupos de aldehído libres, cuyos grupos de aldehído pueden reaccionar con los grupos nucleófilos, particularmente grupos amínicos, grupos SH y grupos OH del tejido humano o animal. El agente hemostático es autoadherente al tejido humano o animal, es decir, que es aplicable sobre la superficie de una herida sin otros medios de fijación. Es reabsorbible, es decir, se descompone completamente en el cuerpo humano o animal después de un tiempo.

40 [0016] El agente hemostático se encuentra en una forma sólida, particularmente seca y posee preferiblemente una estructura porosa esponjosa o de tipo fibra. El agente hemostático presenta características fuertemente absorbentes, lo cual produce una alta concentración de plaquetas sanguíneas en la superficie y en el interior del agente hemostático.

45 [0017] El agente hemostático forma un enlace adhesivo, particularmente a través de enlaces imínicos, entre los grupos de aldehído del polímero y los grupos amínicos de la sangre, sueros y sobre todo del tejido corporal circundante. Con estos enlaces imínicos se trata de ligamentos covalentes reversibles que son más fuertes que los ligamentos iónicos puros y, por lo tanto, permiten una buena adhesión entre el agente hemostático y el tejido. En el caso de los grupos SH o OH, el agente hemostático según la invención forma enlaces adhesivos en forma de enlace acetal o tioacetal, que se comportan conforme a los enlaces imínicos. Mediante el agente hemostático según la invención no sólo se obliga a la sangre a permanecer en la herida a través del efecto absorbente, sino que el agente hemostático actúa mediante la gelificación incipiente también como barrera mecánica, impidiendo la salida de sangre. Además, gracias a sus características de adhesión cierra la zona de tejido a reparar y, gracias a este cierre de la herida, refuerza adicionalmente su efecto hemostático e impide así también posibles coalescencias. Gracias al agente hemostático según la invención, se obliga a la sangre, con medios físico-químicos puros, a no intervenir en la cascada de coagulación de la sangre como en el caso de los fibrinógenos y la trombina. El agente hemostático según la invención no se trata de un producto farmacéutico.

55 [0018] El polialdehído de dextrano dispone de reticulaciones, mediante las cuales se ajusta la estabilidad y dureza del agente hemostático. El tiempo de degradación se puede ajustar o ralentizar igualmente mediante la adición de agentes reticuladores. El polialdehído de dextrano del agente hemostático se encuentra preferiblemente en forma no reticulada.

60 [0019] También es concebible que este agente hemostático contenga aditivos, particularmente plastificantes. En una forma de realización el agente hemostático contiene glicerina como plastificante. Además, también es concebible que este agente hemostático contenga sustancias farmacológicamente eficaces, que son suministradas del agente hemostático al tejido circundante y los fluidos corporales.

65 [0020] El agente hemostático puede contener también un aditivo para el aumento de la fuerza de absorción. Por fuerza de absorción se entiende a este respecto tanto la velocidad de absorción del fluido como también la cantidad absoluta

admitida. De esta manera, el tiempo para la detención de una hemorragia se acorta adicionalmente y se reduce el riesgo de desangramiento del agente hemostático. En una forma de realización especial se utiliza carboximetilcelulosa (CMC) como complemento para el aumento de la capacidad de absorción.

5 [0021] El agente hemostático según la invención puede ser comprimible de forma elástica. En una forma de realización para la mejora de la elasticidad después de la fabricación, el agente hemostático es particularmente comprimido de forma esencialmente reversible con una fuerza de 0,3-0,4 mm mediante un dispositivo de presión. Mediante el
10 prensado, la flexibilidad del agente hemostático aumenta de manera notable. El ángulo de acodamiento del agente hemostático al plegar el plano en estado seco asciende ventajosamente a 10° con el agente hemostático no comprimido y ventajosamente a 30° con el agente hemostático comprimido. De este modo, es posible un mejor y más ligero modelado del agente hemostático sobre la herida, sin que rompa el agente hemostático.

[0022] En una forma de realización el agente hemostático posee la forma de un cuerpo tridimensional y se encuentra preferiblemente en forma de placas.
15

[0023] En una forma de realización especial, el agente hemostático se encuentra en forma fibrosa, preferiblemente en forma de un vellón, particularmente tridimensional, con una estructura de tipo fibra, la cual posee una superficie total, que es múltiplemente mayor que la superficie del vellón.

20 [0024] También es posible que este agente hemostático se presente en forma de espuma con poros. Esta espuma posee una superficie interna mucho más grande en relación a la superficie del agente hemostático.

[0025] Según otras formas de realización, el agente hemostático se encuentra en forma de un granulado o un polvo de partículas absorbentes.
25

[0026] En otra forma de realización se encuentra el agente hemostático en forma de membrana o de lámina. La lámina o membrana se puede obtener mediante la compresión o el apisonamiento de una espuma o liofilizado o al derramar una solución y sucesivamente secar dicha solución. Es posible también fabricar una lámina mediante el raspado de una solución de aldehído de dextrano.
30

[0027] El agente hemostático según la invención puede existir en formaciones tridimensionales diferentes. Puede concebirse que el agente hemostático se presente en forma de un parche discoidal o en forma de un anillo. Puede imaginarse también que el agente hemostático esté formado de forma tubular elástica o indeformable.

35 [0028] Ventajosamente, el polialdehído de dextrano y, preferiblemente, todo el agente hemostático son solubles en agua. De tal modo, el agente hemostático según la invención es completamente soluble en los diversos líquidos corporales acuosos. El tiempo de disolución en el cuerpo se puede ajustar a través de los grados la reticulación. El agente hemostático puede presentarse también en forma húmeda y particularmente en casos especiales en forma de solución, preferiblemente en una inyección de una cámara, o en forma de gel, preferiblemente en una jeringuilla de doble cámara, y se utilizan preferiblemente de esta forma. En este caso, se suprimen las particularidades de la forma sólida, seca y absorbente.
40

[0029] El polímero que contiene grupos aldehídos es un polisacárido oxidado, particularmente bioabsorbible, donde el polisacárido es un polialdehído de dextrano.
45

[0030] El polialdehído de dextrano posee una proporción de unidades de glucosa oxidadas a aldehído de al menos el 20%, preferiblemente del 35 al 100% y particularmente entre el 60 y el 80%. Mediante una proporción alta de unidades de glucosa oxidadas a aldehído, mediante la multitud de enlaces covalentes, particularmente enlaces imínicos, se logra un enlace de adhesión fuerte del agente hemostático al tejido del cuerpo.
50

[0031] Según una forma de realización, el agente hemostático según la invención se puede obtener a través de la liofilización de una solución de, al menos, un polialdehído de dextrano. También es concebible que el agente hemostático pueda obtenerse a partir de una solución de, al menos, un polialdehído de dextrano mediante espumación. Se obtiene una superficie notablemente mayor y una estructura más ligera del agente hemostático a través de la adición de hielo triturado.
55

[0032] Según una forma de realización, el agente hemostático se obtiene de una solución del 0,5% hasta el 20%, preferiblemente del 1% hasta el 15% de, al menos, un polialdehído de dextrano. En una forma de realización especialmente preferida se obtiene el agente hemostático a partir de una solución del 1% hasta el 10%, particularmente el 2,5% de, al menos, un polialdehído de dextrano.
60

[0033] El agente hemostático según la invención puede absorber, gracias a su estructura esponjiforme y porosidad y su carácter hidrófilo, al menos 30 veces su propio peso en líquido. En una forma de realización especial, en la cual se comprime adicionalmente el agente hemostático después de la fabricación, la capacidad de hinchamiento o la capacidad de absorción de agua pueden verse reducidas. Esta reducción de la absorción de agua a un máx. de 20 veces el propio peso se puede compensar parcialmente mediante el aditivo para el aumento de la fuerza de absorción y
65

sigue siendo suficiente para tapar heridas con mucho sangrado. La elasticidad aumentada al comprimir el agente hemostático y la mejor adaptación a la superficie relacionada con esto, compensa de nuevo más o menos este efecto de compresión. Además, el agente hemostático es capaz de absorber al menos 3 veces su propio peso en hemoglobina.

5 [0034] Al menos un polímero que contiene grupos de aldehído está reticulado antes de su aplicación en parte con un medio reticulador, preferiblemente quitosano. Sin embargo, también son pensables otros agentes reticuladores en forma de aminas bifuncionales, particularmente los aminoácidos de lisina, ornitina, arginina o trietilenglicoldiamina, de aminas multifuncionales, particularmente el ácido poliamínico de polilisina, de moléculas que contienen grupos SH o NH₂ bifuncionales o multifuncionales, particularmente cisteína o policisteína, o tioles bifuncionales o multifuncionales, así como péptidos.

15 [0035] En una forma de realización especial, el agente hemostático posee al menos una superficie unilateralmente estructurada. La superficie estructurada mejora la adherencia del agente hemostático sobre el tejido. La estructuración se puede aplicar de forma unilateral o de ambos lados. Se conciben formas diferentes de estructuración, como una estructura cuadrada, dentada, entretejida, tejida o espiraliforme. Mediante la estructuración, aumenta el rozamiento mecánico entre tejido y agente hemostático a través de la superficie agrandada y el agente hemostático se sostiene mejor en la posición aplicada después de la aplicación. Además, es posible aplicar una estructura en forma de perforaciones, particularmente mediante troquelado o compresión de una tabla de agujas sobre el agente hemostático. En este caso, la superficie cerrada primaria es accesible de forma más fácil para el líquido a absorber y generalmente aumentan tanto el tiempo de la hemostasia como también la capacidad de absorción.

25 [0036] El agente hemostático está poblado de células preferiblemente ya después de unos pocos días. De este modo crecen, por ejemplo, las células de hígado ya después de 7 días en la estructura del agente hemostático. Así se garantiza una curación rápida de la herida y una restauración de la total funcionalidad del tejido.

[0037] El agente hemostático según la invención se encuentra preferiblemente esterilizado, particularmente en un embalaje esterilizado.

30 [0038] La invención comprende, además, un procedimiento para la fabricación de un agente hemostático, el cual comprende la traslación de un polialdehído de dextrano que se encuentra en estado de solución y/o de gel en una forma seca resistente mediante liofilización, dicho polialdehído de dextrano se reticula en parte con un agente reticulador. Como medio de solución se usa preferentemente agua o una solución de CaCl₂ acuosa.

35 [0039] Una estructuración se puede montar ya sea a través de cubetas de liofilización correspondientemente estructuradas o mediante la presión inmediatamente después de la fabricación del vellón sobre al menos una superficie.

[0040] El agente hemostático puede emplearse para una aplicación preferiblemente interna en un organismo humano o animal, particularmente para heridas.

40 [0041] En una realización ventajosa, el agente hemostático se puede utilizar para el cierre preferiblemente de heridas internas.

45 [0042] Otro aspecto comprende la puesta a disposición del agente hemostático en una resección o rotura, particularmente en el hígado, riñón, bazo o páncreas. Para otras posibilidades de empleo véase la figura 20.

[0043] Otro aspecto comprende la puesta a disposición del agente hemostático en forma de un anillo para la anastomosis.

50 [0044] Otro aspecto comprende la puesta a disposición del agente hemostático en forma de un vellón, una membrana o una lámina para la profilaxis de adherencia o como barrera.

55 [0045] A continuación se explica la presente invención mediante la descripción detallada de una forma de realización especial y a través de las figuras. En esta forma de realización se pueden llevar a cabo características individuales de la invención solas o en combinación con otras características. La forma de realización especial descrita sirve para la aclaración y para la mejor comprensión de la invención y no se debe entender de ninguna manera como restrictiva.

Descripción de las figuras

60 [0046]
Figura 1: muestra un agrandamiento de un vellón de aldehído de dextrano de una solución de aldehído de dextrano del 1%

Figura 2: muestra un agrandamiento de un vellón de aldehído de dextrano de una solución de aldehído de dextrano del 2%

65 Figura 3: muestra un agrandamiento de un vellón de aldehído de dextrano de una solución de aldehído de dextrano del 3,5%

Figura 4: muestra un agrandamiento de un vellón de aldehído de dextrano de una solución de aldehído de dextrano del

- 5%
- Figura 5: muestra un agrandamiento de un vellón de aldehído de dextrano de una solución de aldehído de dextrano del 7,5%
- Figura 6: muestra los resultados de una prueba de coagulación Lee White
- 5 Figura 7: muestra una resección de hígado
- Figura 8: muestra el sellado después de una resección de hígado
- Figura 9: muestra la traumatización de un hígado a través de la sección en cruz
- Figura 10: muestra la hemostasia del hígado traumatizado de la figura 9
- Figuras 11 hasta 14: muestran la utilización del agente hemostático en forma de un anillo de anastomosis
- 10 Figura 15: muestra el agente hemostático en forma de un vellón
- Figura 16a: muestra el agente hemostático en forma de un anillo de anastomosis; figura 16b: muestra un agrandamiento en detalle de la figura 16a.
- Figura 17: muestra la aplicación de una membrana de aldehído de dextrano
- Figura 18: muestra la síntesis de un espaciador
- 15 Figura 19: muestra el enlace de un espaciador
- Figura 20: muestra las posibilidades de preparación del agente hemostático en una resección o rotura.
- Figura 21: muestra un hígado traumatizado a través de una sección en cruz
- Figura 22: muestra el modelado de un agente hemostático
- Figura 23: muestra los hígados traumatizados después de la cura con el agente hemostático
- 20 Figura 24: muestra una sección a través del hígado traumatizado

[0047] Las figuras 1 hasta 5 muestran respectivamente la ampliaciones de cien veces la estructura de vellón de aldehído de dextrano producida de soluciones de aldehído de dextrano de las concentraciones 1%, 2%, 3,5%, 5% y 7,5% correspondiéndose con los vellones 2 hasta 6 en la tabla 1. Con concentración creciente de la solución de aldehído de dextrano, la estructura del vellón de aldehído de dextrano con la misma altura de llenado de la solución a liofilizar es considerablemente más densa y muestra una estructura fibrosa en el rango de 1% a 2%. A partir de una concentración de aldehído de dextrano del 3,5% hasta el 7,5% se puede reconocer una estructura esponjosa con estructuras tubulares y que forman cavidades.

25

[0048] La figura 6 muestra los resultados de un estudio de tiempo de coagulación Lee White para la coagulación de una solución acuosa del 15% de aldehído de dextrano y un vellón de aldehído de dextrano (producido a partir de una solución acuosa del 2% de aldehído de dextrano). Tanto para la solución de aldehído de dextrano como también para el vellón de aldehído de dextrano se representa el resultado con la sustancia de prueba respectiva (rayada) y la reacción de control paralela sin sustancia de prueba (sin rayado). El tiempo de coagulación Lee White comprendió 5 minutos para la solución de aldehído de dextrano del 15% y 7,8 minutos para el vellón de aldehído de dextrano, producido a partir de la solución de aldehído de dextrano acuosa del 2%. El tiempo de coagulación para las reacciones de control sin sustancias de prueba sumaban 12 minutos en ambos casos, de modo que para el vellón de aldehído de dextrano se podía obtener una reducción del tiempo de coagulación de la sangre de aprox. 30%.

30

35

[0049] La figura 7 muestra una resección de hígado en un hígado de cerdo, en el cual fue interrumpido el suministro de sangre mediante una maniobra de Pringle y cierre de parénquima.

40

[0050] La figura 8 muestra la fijación realizada en los vasos del hígado a continuación de esta resección de hígado (ver figura 7) con material de sutura y posterior sellado de los vasos con el vellón de polialdehído.

45

[0051] La figura 9 muestra la traumatización de un hígado de cerdo mediante una sección en cruz de 2 x 3 cm de longitud y 5 cm de profundidad en caso de suministro de sangre intacto del hígado.

50

[0052] La figura 10 muestra el suministro de la sección en cruz (ver figura 9) en caso de suministro de sangre intacto del hígado. Al humedecer un vellón de polialdehído mediante una compresa humedecida para la detención de las hemorragias hepáticas. El sangramiento del hígado traumatizado podría detenerse completamente a este respecto mediante el vellón humedecido.

55

[0053] La figura 11 hasta la figura 14 muestran la utilización del agente hemostático como anillo de anastomosis. A este respecto, el agente hemostático se encuentra en forma tubular. La figura 11 muestra una primera sección de vaso sanguíneo 1 con los extremos libres 8 conectados, donde sobre el lado externo 4 de la sección de vaso sanguíneo se empuja el agente hemostático tubular 2, de modo que está distanciado hacia el extremo libre 8.

60

[0054] La figura 12 muestra una sección transversal a lo largo de la primera sección de vaso sanguíneo 1, a través de la cual se pone por encima un agente hemostático tubular 2 distanciado hacia el extremo libre 8. Ambas flechas muestran cómo se invierte el extremo libre 8 de la primera sección de vaso sanguíneo 1 hacia fuera del agente hemostático tubular 2 y por ello da la vuelta hacia fuera a la íntima/lado interno 3 de los vasos sanguíneos.

65

[0055] La figura 13 y la figura 14 muestran el extremo libre 10 de la segunda sección de vaso sanguíneo 9 tapado por fuera con el extremo del primer vaso sanguíneo 1, donde confluyen ambas partes internas 3 de la primera y segunda sección de vaso sanguíneo 1, 9. Después de retirar, como se representa en la figura 11 y 12, el agente hemostático en

5 forma de un anillo de anastomosis 2 del primer vaso sanguíneo 1, el extremo libre, como indican ambas flechas en la figura 12, se sobrepone hacia fuera sobre el anillo de anastomosis 2, de modo que se cubre una parte del anillo de anastomosis con el extremo libre 8 de la primera sección de vaso sanguíneo 1 y, por ello, el lado interior 3 del primer vaso sanguíneo 1 está vuelto del revés. A continuación, se retira un segundo vaso sanguíneo 9 del extremo vuelto del revés del vaso sanguíneo 1 tan lejos que el extremo libre 10 de la segunda sección de vaso sanguíneo 9 se introduce mediante la parte del anillo de anastomosis 2 no cubierta todavía por el extremo libre 8 de la primera sección de vaso sanguíneo 2. Mediante el solapamiento de la primera y segunda sección de vaso sanguíneo en la zona que se solapa resulta un contacto recíproco de ambas partes internas del vaso que, después de la intervención, conlleva una adherencia rápida y sin complicaciones de ambas secciones de vasos sanguíneos y favorece una conformación compacta de la íntima.

15 [0056] La figura 15 muestra una vista desde arriba sobre la sección transversal de un agente hemostático discooidal tridimensional en forma de un vellón 11, que ha sido liofilizado de una solución de aldehído de dextrano. En la vista desde arriba, son visibles las estructuras fibrosas del aldehído de dextrano liofilizado, que completan de forma desordenada la superficie total del agente hemostático. La altura del vellón se determina, a este respecto, a través de la altura de llenado de la solución de aldehído de dextrano antes de la liofilización y no se modifica en el transcurso de la liofilización de la solución de aldehído de dextrano. La proporción de aldehído de dextrano fibroso en esta vista desde arriba muestra claramente la alta proporción de cavidades entre las estructuras de aldehído de dextrano fibrosas, por lo cual está condicionada la alta capacidad de absorción del vellón.

20 [0057] La figura 16 muestra el agente hemostático en forma de un anillo de anastomosis, cuya aplicación se representa en las figuras 11 hasta 14. La figura 16a muestra la vista desde arriba de la sección transversal a través del agente hemostático 2 en forma de anillo. La figura 16b muestra un agrandamiento en detalle de la figura 16a, en la que se puede ver claramente la estructura fibrosa de aldehído de dextrano del anillo de anastomosis 2.

25 [0058] La figura 17 muestra la aplicación de una membrana de aldehído de dextrano 16 como profilaxis de adherencia en una pared abdominal traumatizada de un conejo (modelo Rabbit Side Wall).

30 [0059] La figura 18 muestra la síntesis de un espaciador para la inserción entre el polímero y la función de grupos aldehído (véase también ejemplo)

[0060] La figura 19 muestra el enlace de un espaciador, en primer lugar, al polímero y la representación sucesiva de la función de aldehído (véase ejemplo)

35 [0061] La figura 20 muestra las posibilidades de preparación del agente hemostático con una resección o rotura.

[0062] La figura 21 muestra un hígado traumatizado de una rata mediante una sección en cruz.

40 [0063] La figura 22 muestra el modelado de un agente hemostático comprimido según el ejemplo 7 sobre el hígado traumatizado del dibujo 21.

[0064] La figura 23 muestra el hígado traumatizado tras el cuidado y una hemostasia eficaz con el agente hemostático según el ejemplo 7.

45 [0065] La figura 24 muestra una sección patológica por el hígado traumatizado del dibujo 21, que fue tomada 7 días después de la operación. En este caso son (1) parénquima del hígado, (2) cápsula fibrosa, (3) tejido regenerativo del hígado, (4) material de vellón, (5) capa de tejido conjuntivo externa.

50 Ejemplos

1. Fabricación de un agente hemostático en forma de vellón:

55 [0066] El aldehído de dextrano se disuelve en agua bidestilada a 50 °C. La solución se vierte en cubetas y se liofiliza, donde la altura de llenado de las cubetas con la solución de aldehído de dextrano determina el espesor del vellón hemostático. Se han fabricado vellones a partir de soluciones con concentraciones diferentes de aldehído de dextrano. El peso por unidad de superficie de los vellones se puede ajustar mediante el espesor y la concentración del vellón. De la solución de aldehído de dextrano al 0,5% no se ha obtenido ningún vellón continuo mediante liofilización. El liofilizado consistía en fragmentos individuales. Con la concentración creciente de aldehído de dextrano, la estructura del vellón hemostático fibroso es más densa (ver figura 1 hasta figura 5). Con la creciente concentración y densidad de la estructura se obtienen vellones cada vez más duros y más estables a la presión, que pierden elasticidad.

Tabla 1: variación de la concentración de aldehído de dextrano

Número de vellón	Concentración de la solución de salida (peso/vol)	Altura de llenado de las cubetas (cm)	Espesor del vellón (cm)	Peso por unidad de superficie (g/m ²)
1	0,5%	0,6	No determinable, fragmentos individuales	No determinable
2	1%	0,6	Espesor irregular	59
3	2%	0,6	0,6	140
4	3,5%	0,6	0,6	240
5	5%	0,6	0,6	340
6	7,5%	0,6	0,6	527

2. Prueba de coagulación Lee White:

5 [0067] Con ayuda de la prueba de coagulación Lee White se han examinado las características hemostáticas de los modelos de prueba siguientes: solución acuosa de aldehído de dextrano del 15% y vellón de aldehído de dextrano (fabricado a partir de una solución acuosa del 2%).

10 [0068] La sangre recién extraída de un perro se ha repartido en tres tubos de ensayo, en los cuales se ha pesado aprox. 0,5 g de la sustancia de prueba. Los tubos se almacenan a 37 °C. 3 minutos después de la extracción de sangre se toma el primer tubo del bloque térmico, se gira 90° y se vuelve a colocar en el bloque térmico. Entre periodos de 30 segundos se repite el procedimiento y se mide el tiempo hasta la coagulación de la sangre. Una vez se haya coagulado la sangre en el primer tubo, se comprueba el tubo siguiente. Con el tiempo de coagulación Lee White se define el tiempo, en el que la sangre se coagula en los tres tubos. Como método de control, se determina paralelamente el tiempo de coagulación Lee White de la sangre sin sustancia de prueba. El resultado se representa de forma gráfica en la figura 6 y muestra el tiempo del control de coagulación Lee White junto al tiempo de coagulación Lee White para la sustancia de prueba respectiva.

20 [0069] La solución de aldehído de dextrano, así como el vellón de aldehído de dextrano reducen de forma unívoca el tiempo de coagulación Lee White y, con ello, muestran el efecto hemostático esperado, donde la solución de aldehído de dextrano pura influye de forma especialmente notable sobre la coagulación de la sangre mediante la concentración más alta y rápida. Con el vellón de aldehído de dextrano a partir de la solución de aldehído de dextrano acuosa del 2%, el tiempo podía reducirse hasta la coagulación de la sangre aprox. un 33% en comparación con la reacción de control sin sustancia de prueba.

3. Experimentación con animales en el cerdo (hígado) para la eficacia del vellón hemostático:

30 [0070] La eficacia del vellón hemostático para la detención de sangrados de parénquima considerables ha sido constatada mediante un experimento en el cerdo. El vellón hemostático fue utilizado para la detención y curación de resecciones en el hígado y secciones en cruz en el hígado.

a) Resecciones en el hígado

35 [0071] El flujo de sangre del hígado ha sido interrumpido antes de la resección temporal mediante la maniobra de Pringle, con la que se constriñen los vasos del ligamento hepatoduodenal. Los vasos en el lóbulo del hígado a reseccionar se han constreñido con una pinza de parénquima y, a continuación, se ha llevado a cabo la resección mediante cauterización monopolar (electrocirugía) (figura 7). Los vasos sanguíneos voluminosos fueron fijados mediante material de sutura y se cubre la superficie de la herida con un vellón húmedo.

40 Tras el desbloqueo de la circulación de la sangre, la herida estaba lo suficientemente curada y no han aparecido sangrados posteriores (figura 8).

b) Sección en cruz

45 [0072] La superficie del hígado ha sido traumatizada mediante secciones en cruz (3 cm de longitud, 0,5 cm de profundidad, figura 9). Al contrario que las resecciones, el flujo de sangre del hígado no ha sido interrumpido durante la traumatización.

50 El vellón (liofilizado a partir de una solución de aldehído de dextrano del 2%) ha sido depositado en estado seco sobre la herida de sección y se ha modulado con presión ligera mediante una compresa húmeda sobre la herida. El sangramiento ha cesado y la herida ha sido curada como se requiere (figura 10).

4. Síntesis del espaciador entre polímero y función de aldehído (figura 18)

[0073] El espaciador es sintetizado a partir de un N-carboxialquilaldehído 17. Para la protección del grupo aldehído se disuelve 17 en un excedente de etilenglicol 18 y se introduce en el acetal correspondiente 19 por reflujo. La

5 acetalización se realiza en un ambiente ácido, como catalizador se pueden utilizar ácido p-toluenosulfónico o ácido fosfórico al 85%. A causa de la reacción de equilibrio, el acetal se puede trasladar de nuevo al aldehído después del enlace del espaciador al polímero. Los acetales son estables en el medio neutro y alcalino. La transformación del grupo carboxilo en un éster activo 21 tiene lugar en DMSO anhidro mediante dicitohexilcarbodiimida (DCC) y N-hidroxisuccinimida 20 a temperatura ambiente y pH 7. Como alternativa, es posible la transformación del grupo carboxilo con halogenuros de tionilo (SOCl_2 o SOBr_2) en un cloruro de ácido.

5. Enlace del espaciador en el polímero y representación de la función de aldehído (figura 19)

10 [0074] El enlace del espaciador 21a en forma de un éster activado o un cloruro de ácido en el polímero 22 se lleva a cabo, a su vez, en DMSO seco mediante disociación de N-hidroxisuccinimida o del haluro. El rendimiento se puede sostener mediante la adición de una base (p. ej., piridina). En la última fase, se disocia el etilenglicol 18 en el exfoliado ácido que regenera grupos de aldehído y representa el polímero con espaciadores y con función de aldehído 24.

15 6. Composición de un agente hemostático con agente reticulador y plastificante

Composición 1: C 0/70

20 [0075]

70 mL solución: aldehído de dextrano (DA), quitosano y glicerina	
Proporción molar: grupos de aldehído (en DA) a grupos amínicos (quitosano)	28 : 1
Proporción molar: grupos de aldehído (en DA) a glicerina	10 : 1

25 [0076] En 35 mL de agua bidestilada se disuelven 1,17 g de DA (3,34% peso/volumen) y 0,17 g de glicerina (0,49% peso/volumen). Paralelamente a esto, se disuelven 0,15 g (0,432% peso/volumen) de Protasan UP 213 Cl® (FMC-BioPolymer AS Oslo; Noruega, sal de quitosano con cloruro como contraión) en 35 mL de agua bidestilada. Ambas soluciones se combinan (70 mL), se agitan, se vierten en cubetas de liofilización (150 x 110 mm) y, finalmente, se liofilizan. El espesor de los vellones después de la liofilización es de 3,5 mm. Para mejorar la elasticidad, los vellones se introducen a presión mediante un dispositivo de presión de un espesor de 0,3-0,4 mm.

30 7. Composición de un agente hemostático con agente reticulador, plastificante y aditivo para la mejora la fuerza de absorción

35 Composición 2: C 5/70

[0077]

70 mL solución: aldehído de dextrano (DA), quitosano, glicerina y carboximetilcelulosa (CMC)	
Proporción molar: grupo aldehído (en DA) a grupos amínicos (quitosano)	28 : 1
Proporción molar: grupo aldehído (en DA) a glicerina	10 : 1
proporción molar de grupo aldehído (en DA) a unidad monomérica CMC	1000 : 5

45 [0078] En 32,8 mL de agua bidestilada se disuelven 1,17 g de DA (3,56% peso/volumen) y 0,17 g de glicerina (0,52% peso/volumen). Paralelamente a esto, se disuelven 0,15 g (0,432% peso/volumen) de Protasan UP 213 Cl® en 35 ml y 22 mg de CMC (1% peso/volumen) en 2,2 mL agua bidestilada. Las soluciones se combinan (70 ml), se agitan, se vierten en cubetas de liofilización (150 x 110 mm) y, finalmente, se liofilizan. El espesor de los vellones después de la liofilización es de 3,5 mm. Para mejorar la elasticidad, los vellones se introducen a presión mediante un dispositivo de presión de un espesor de 0,3-0,4 mm.

50 8. Características y aplicación en la experimentación con animales de los vellones C 0/70 y C 5/70

[0079] El grado de hinchamiento de los vellones se determina como sigue:

55 Los vellones se cortan en estado comprimido y no comprimido con un tamaño de 20 x 20 mm, se determina su peso en seco (W_{tr}) y se sumerge en 100 mL de solución tamponada de Sørensen (pH 7,4) durante 5 s. Según un tiempo de escurrido de 10 segundos se determina el peso en húmedo (W_{aq}). El grado de hinchamiento se puede calcular según la fórmula siguiente.

$$Q[\%] = \frac{W_{aq} - W_{tr}}{W_{tr}} \times 100$$

60

Tabla 2: grado de hinchamiento de los vellones C 0/70 y C 5/70 en estado comprimido y no comprimido

Producto	Grado de hinchamiento
C 0/70 no comprimido	2901%
C 0/70 comprimido	1688%
C 5/70 no comprimido	4124%
C 5/70 comprimido	1946%

5 [0080] La CMC mejora la fuerza de absorción de los vellones y facilita, por consiguiente, el modelado durante la operación. Con la presión, el grado de hinchamiento en agua disminuye un poco, sin embargo sigue siendo muy alto con 1700-2000% y suficiente para la hemostasia de tejidos con fuertes hemorragias.

10 [0081] La eficacia de los vellones comprimidos C 0/70 y C 5/70 fue comprobada para la detención de sangrados difusos de parénquima en ratas y comparada con la eficacia de Lyostypt® (vellones de colágeno de B/Braun Aesculap Tuttlingen).

15 La traumatización del hígado se realizó mediante una incisión en cruz de 1,5 cm de largo y 0,3 cm de profundidad (dibujo 21). Los vellones de polisacárido se aplicaron en estado seco sobre la herida y se modelaron sobre el tejido con ayuda de una compresa bañada en una solución de sal común fisiológica (dibujo 23). Lyostypt se aplicó (según las instrucciones de empleo) seco con presión manual sobre la herida. Los tres objetos de control se adherían muy bien al tejido y el operador ya no podía desplazarlas más (dibujo 23). Una comparación del tiempo de aplicación del objeto de control hasta la detención del sangramiento (compárese tabla 3) confirma la alta efectividad de los vellones de polisacárido. En total, los 27 animales (9 animales para cada producto) han sobrevivido a la operación. Como mucho a los 4 días después de la operación, todos los animales mostraban un comportamiento normal. Los diagnósticos de sección después de 7, 14 o 21 días presentan un buen proceso de curación de la herida en todos los animales. Los objetos de control cubrían el trauma. Al contrario que Lyostypt, los vellones de polisacárido no presentaban pegaduras de los lóbulos del hígado, de modo que estos previenen también adhesiones indeseadas. Después de 14 días se podían apreciar proliferaciones de vasos en los vellones de polisacárido. Los diagnósticos de sección macroscópicos fueron confirmados mediante exámenes histopatológicos (dibujo 24). Después de 7 días ya aparecieron capas de células de tejido conjuntivo en los vellones de polisacárido. El espacio de la herida cicatrizó muy bien, en los 7 primeros días ya se formó tejido de regeneración de hígado nuevo.

25

Tabla 3: comparación de los tiempos de aplicación de los agentes hemostáticos hasta la detención del sangrado (respectivamente 9 animales de experimentación por producto).

Producto	Tiempo hasta la hemostasia
C 5/70	32 s
C 0/70	38 s
Lyostypt®	62 s

REIVINDICACIONES

- 5 1. Agente hemostático reabsorbible autoadhesivo a tejido humano o animal, esencialmente a partir de al menos un polímero que contiene grupos aldehído libres, cuyos grupos aldehídos pueden reaccionar con grupos nucleófilos del tejido, donde el agente hemostático se encuentra en forma porosa y absorbente y el polímero que contiene grupos aldehídos es un polisacárido oxidado, donde el polisacárido oxidado es un polialdehído de dextrano, **caracterizado por el hecho de que** la proporción de unidades de glucosa oxidadas a aldehído en el polialdehído de dextrano es, al menos, del 20% y por que está reticulado en parte con un agente reticulador.
- 10 2. Agente hemostático según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** se encuentra en forma de un cuerpo tridimensional, particularmente de una placa.
3. Agente hemostático según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por el hecho de que** se presenta en forma de un vellón, particularmente tridimensional.
- 15 4. Agente hemostático según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por el hecho de que** se encuentra en forma de una espuma de poros abiertos.
- 20 5. Agente hemostático según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** se encuentra en forma de granulado o polvo de partículas absorbentes.
6. Agente hemostático según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el polialdehído de dextrano, preferiblemente el agente hemostático entero, es soluble en agua.
- 25 7. Agente hemostático según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la proporción de unidades de glucosa oxidadas a aldehído en el polialdehído de dextrano es, al menos, del 35% hasta el 100%, particularmente del 60% hasta el 80%.
- 30 8. Agente hemostático según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** se puede obtener a través de la liofilización de una solución del polialdehído de dextrano.
9. Agente hemostático según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** se puede obtener a partir de una solución del polialdehído de dextrano del 0,5 - 20%, preferiblemente del 1 - 15%, particularmente del 1 - 10%, preferiblemente del 2%.
- 35 10. Agente hemostático según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** puede absorber al menos 30 veces su peso en líquido debido a su carácter hidrófilo y su porosidad.
- 40 11. Agente hemostático según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el agente reticulador es al menos uno de los del grupo que consisten en quitosano, aminas bifuncionales o multifuncionales, moléculas con grupos -SH y -NH₂ bifuncionales o multifuncionales y tioles bifuncionales o multifuncionales, preferiblemente quitosano.
- 45 12. Agente hemostático según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** contiene al menos un aditivo para el aumento de la fuerza de absorción.
13. Agente hemostático según la reivindicación 12, **caracterizado por el hecho de que** el medio para el aumento de la fuerza de absorción es carboximetilcelulosa (CMC).
- 50 14. Agente hemostático según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** presenta una superficie estructurada al menos unilateralmente.
- 55 15. Procedimiento para la fabricación de un agente hemostático según las reivindicaciones 1 hasta 14, **caracterizado por el hecho de que** al menos un polialdehído de dextrano que se encuentra en estado de gel y/o en solución, siendo dicho polialdehído de dextrano reticulado parcialmente con un agente reticulador, se transforma mediante liofilización en una forma seca resistente.
- 60 16. Agente hemostático según una de las reivindicaciones 1 hasta 14 para una aplicación preferiblemente interna en un organismo, particularmente en heridas.
17. Agente hemostático según una de las reivindicaciones 1 hasta 14 para el cierre de la herida, preferiblemente heridas internas.

18. Agente hemostático según una de las reivindicaciones 1 hasta 14 para la hemostasia en caso de resección o rotura de un órgano.

19. Agente hemostático según una de las reivindicaciones 1 hasta 14 en forma de un anillo para anastomosis.

5

Figura 1

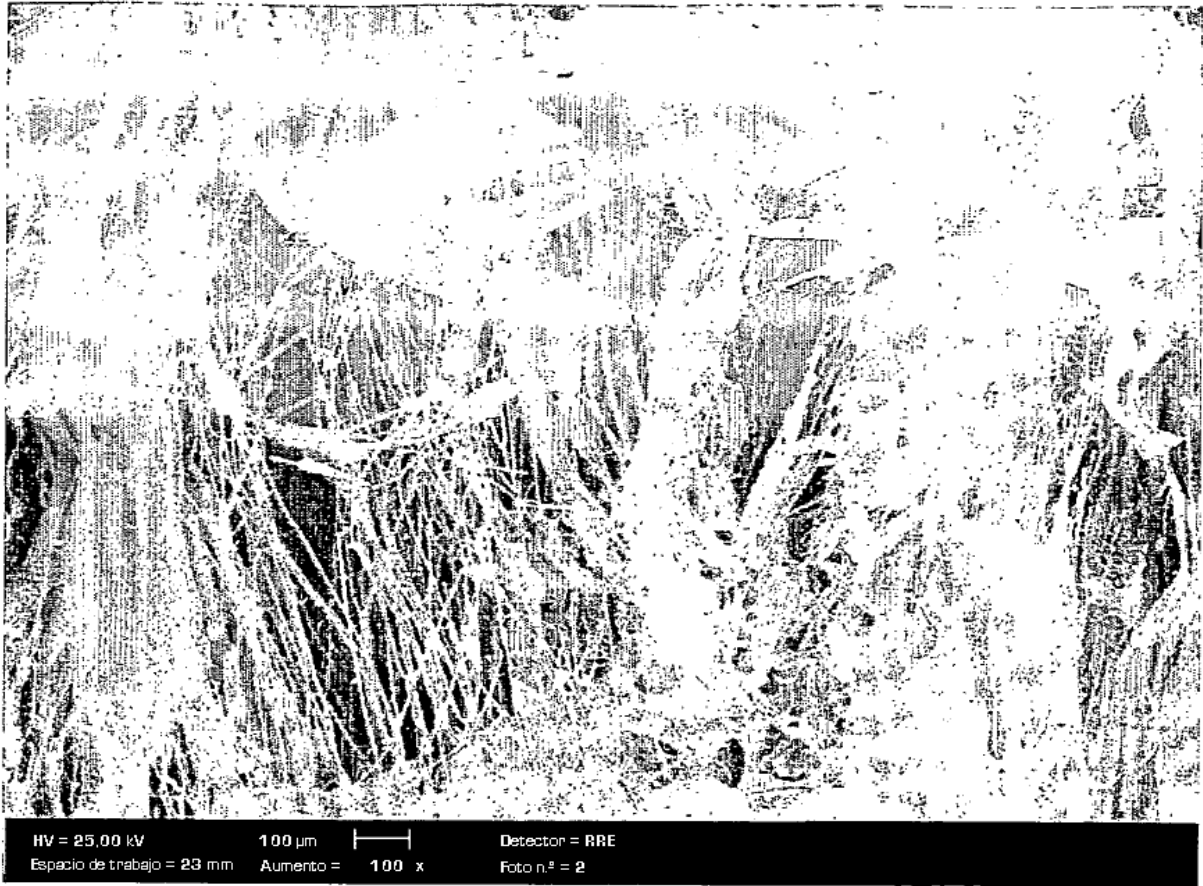


Figura 2



Figura 3

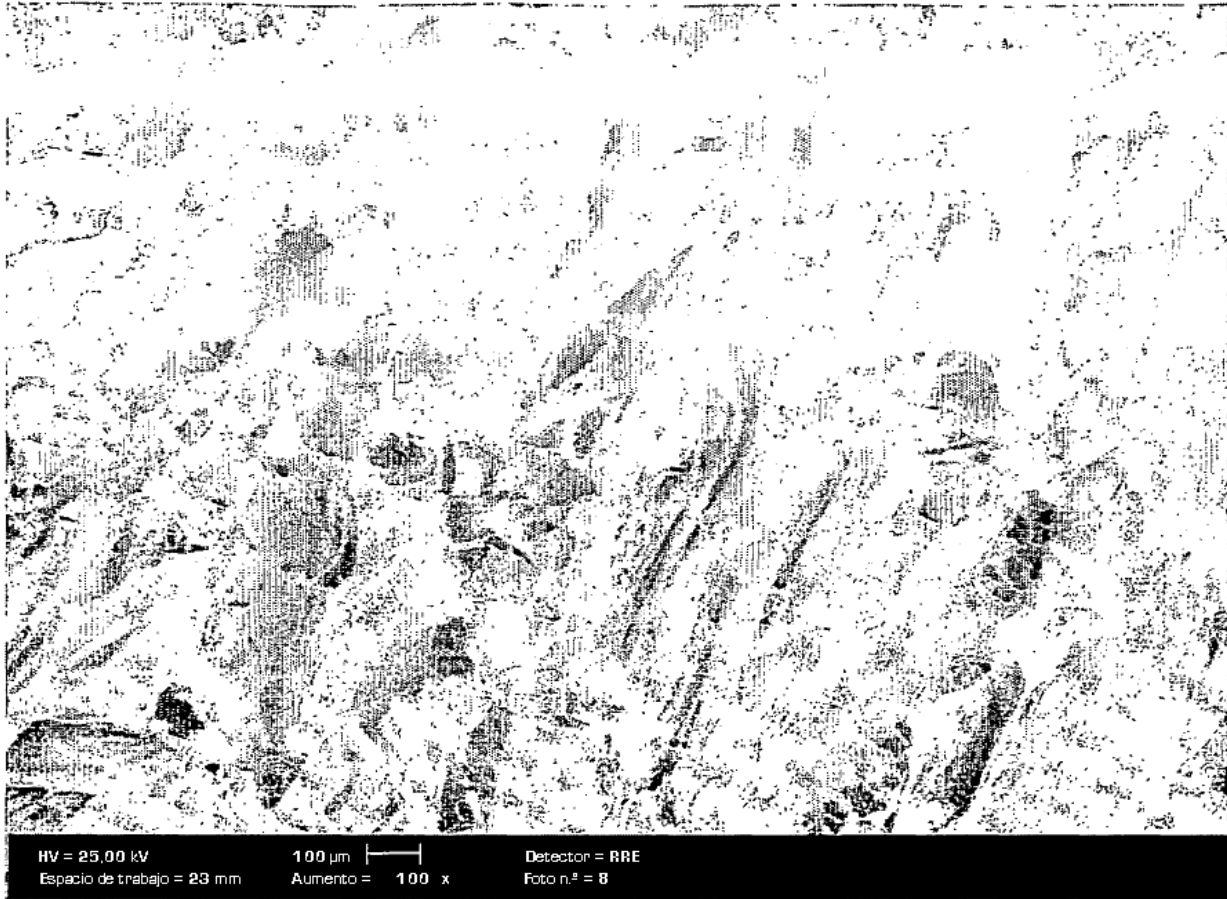


Figura 4

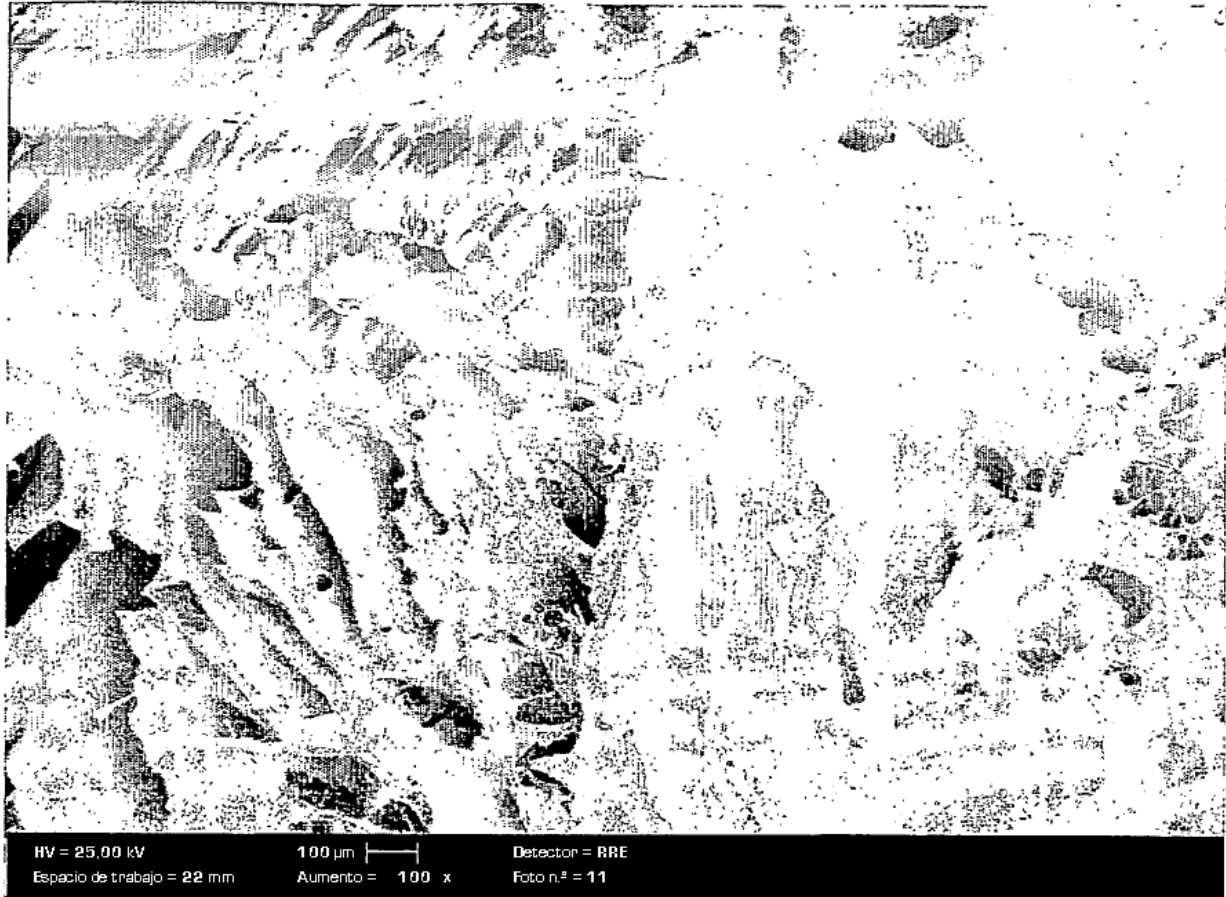


Figura 5

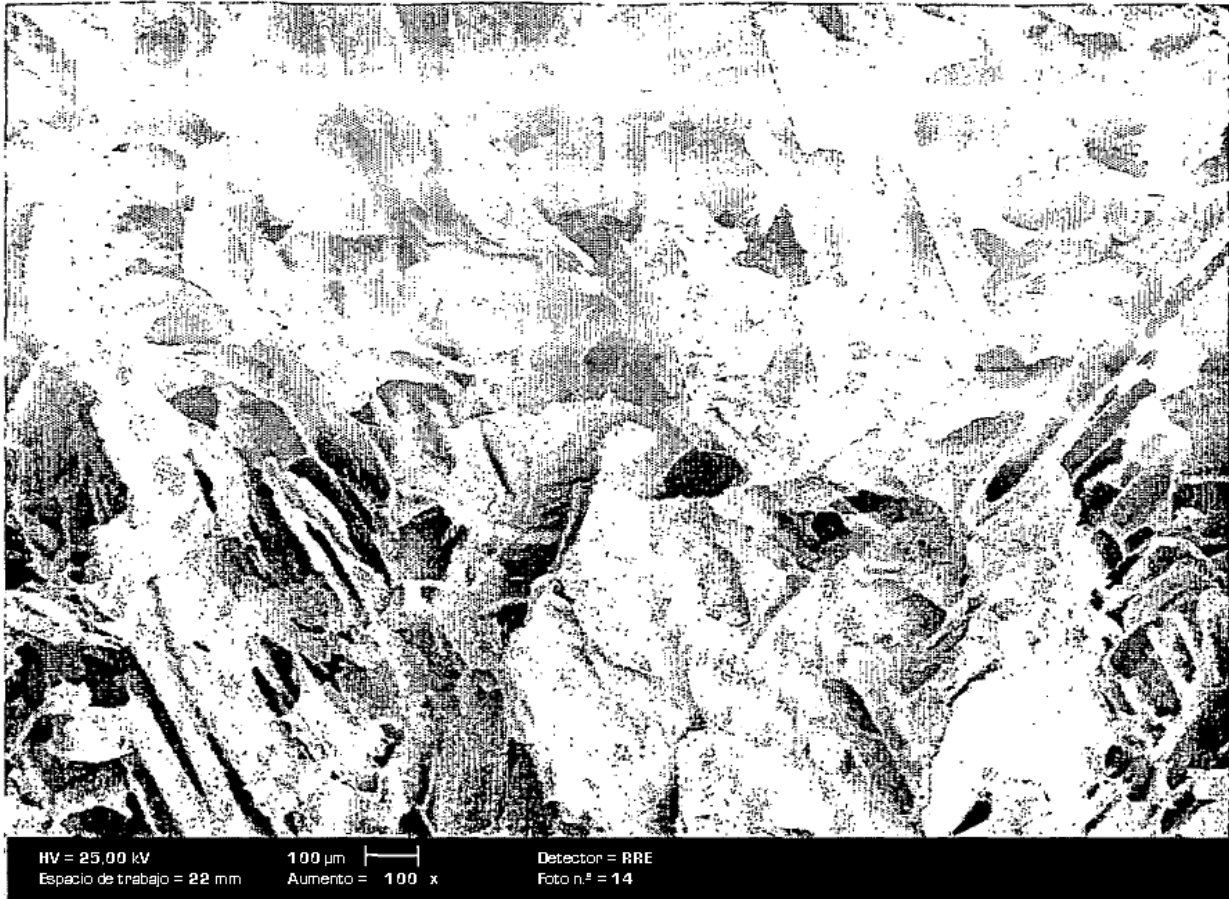


Figura 6

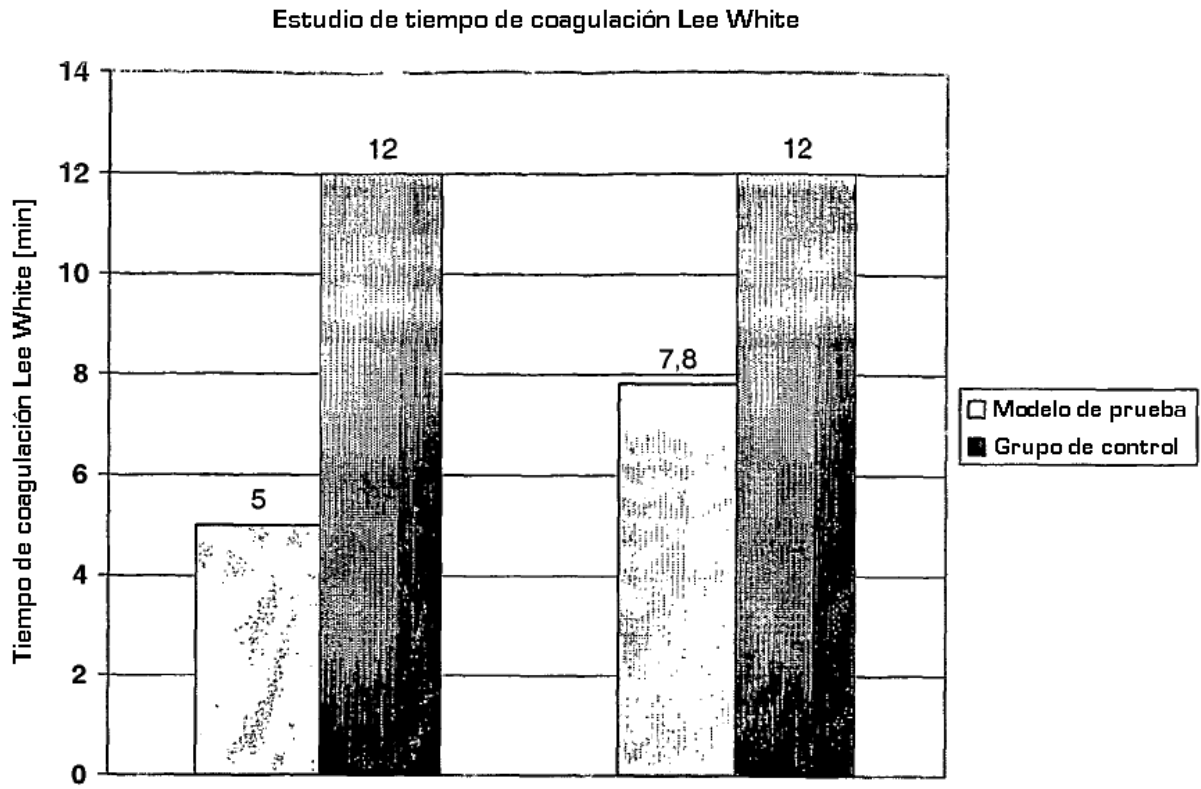


Figura 7



12

13

Figura 8

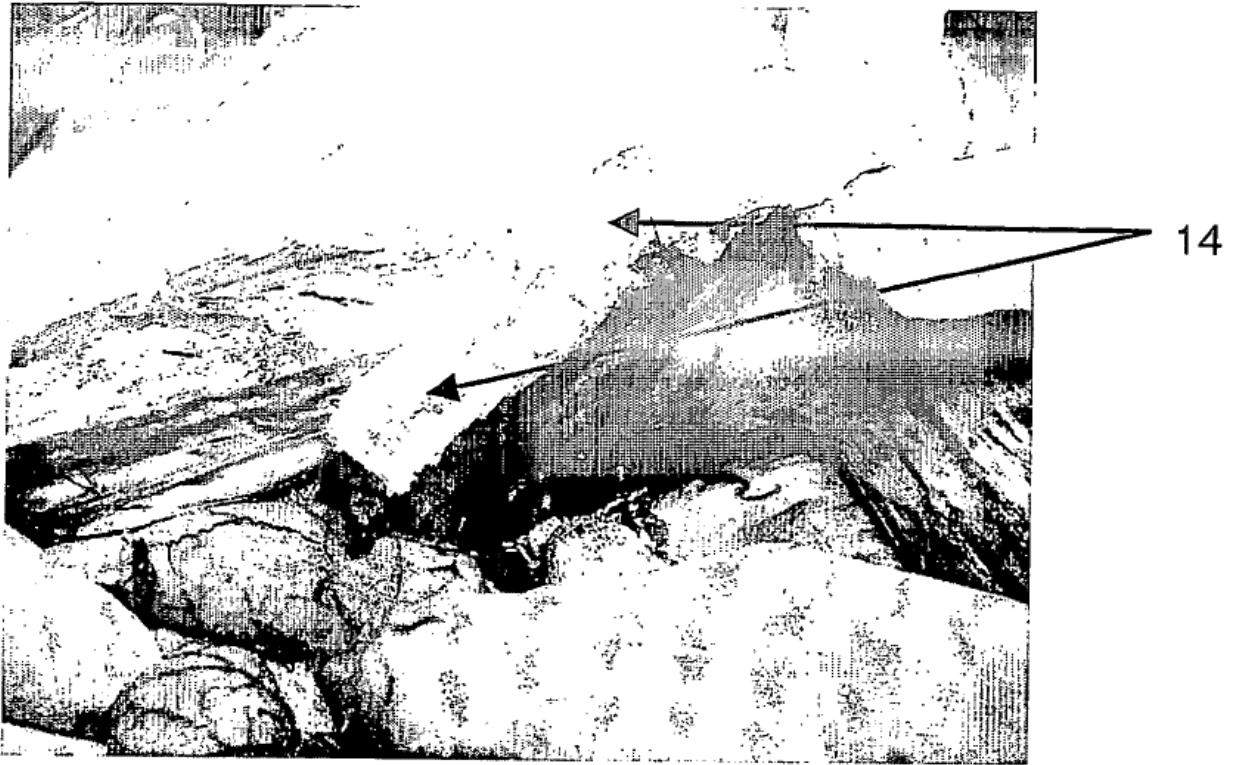
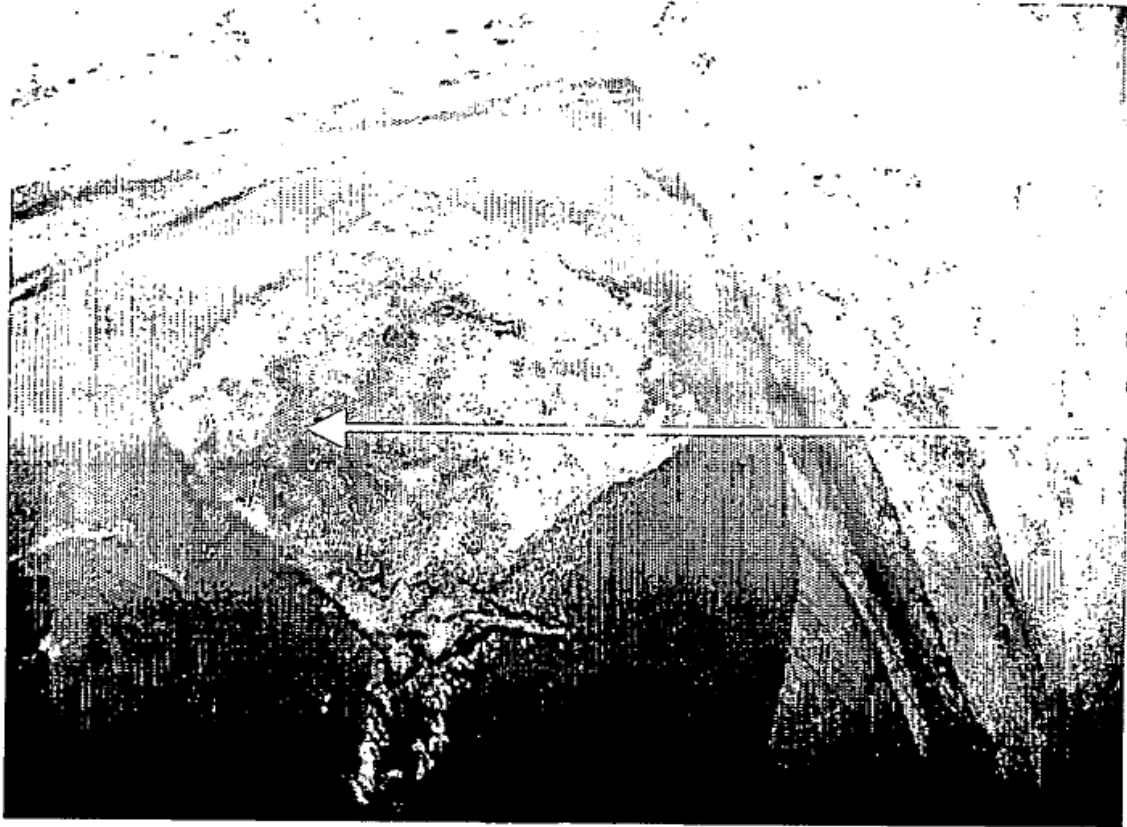


Figura 9

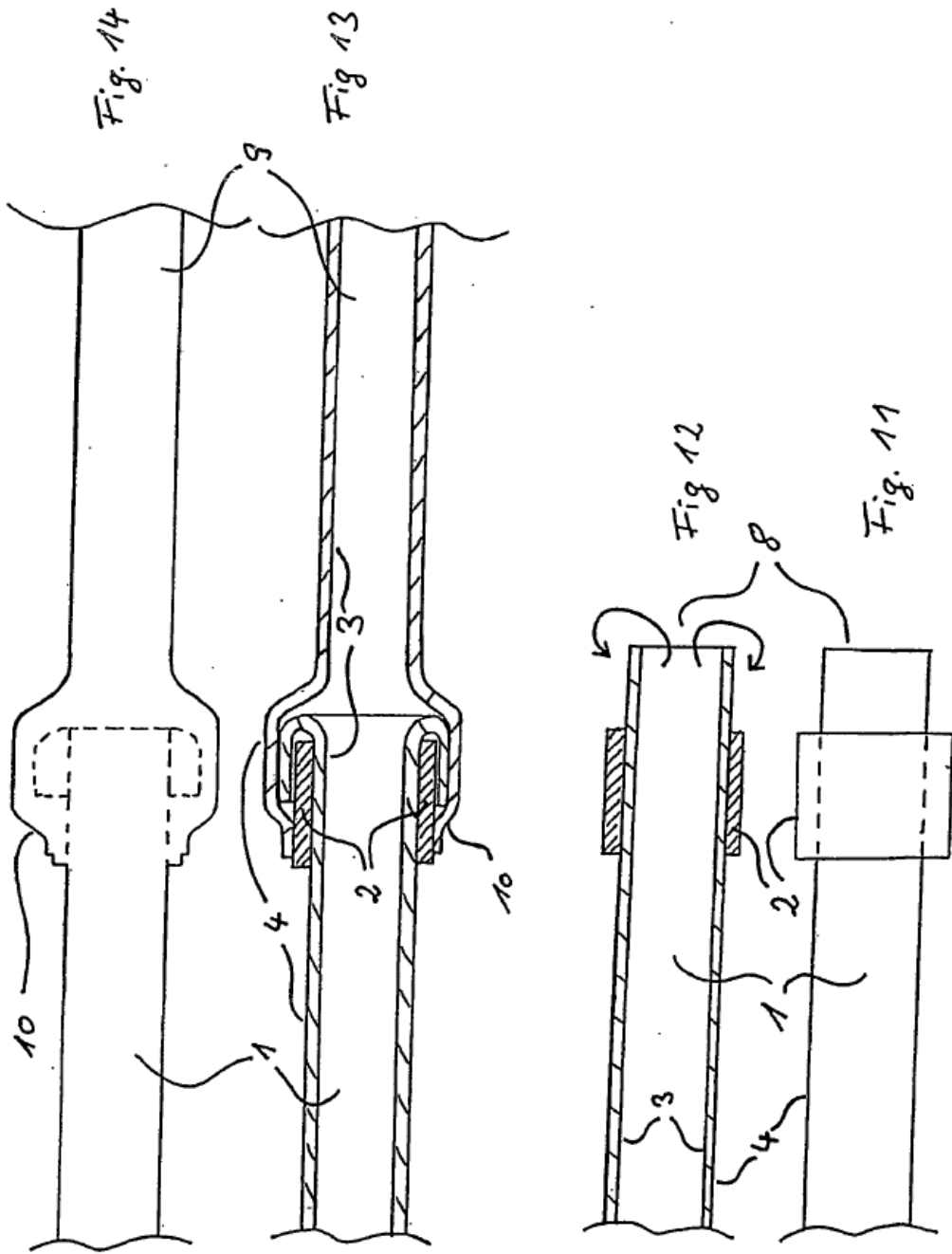


15

Figura 10



14



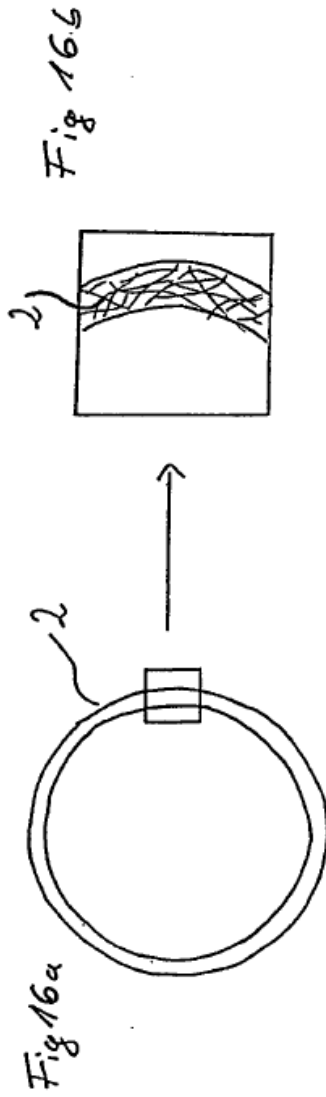
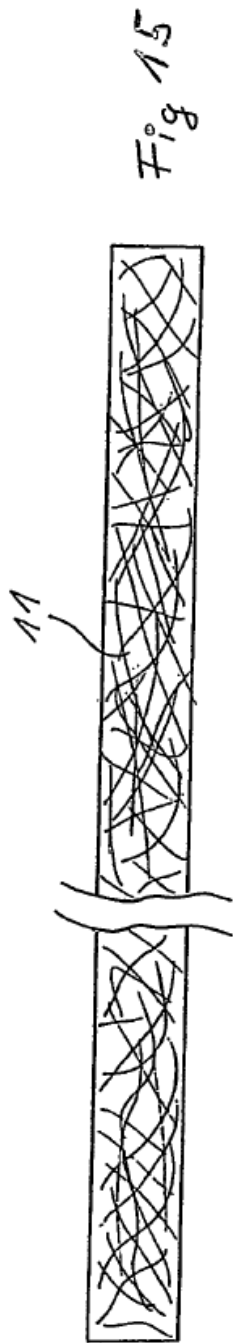


Figura 17



16

Figura 18

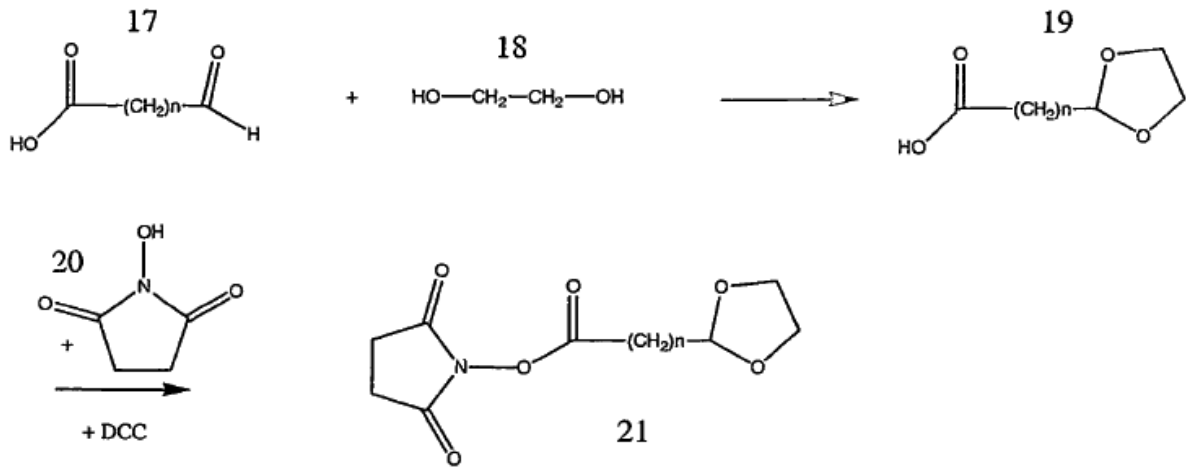


Figura 19

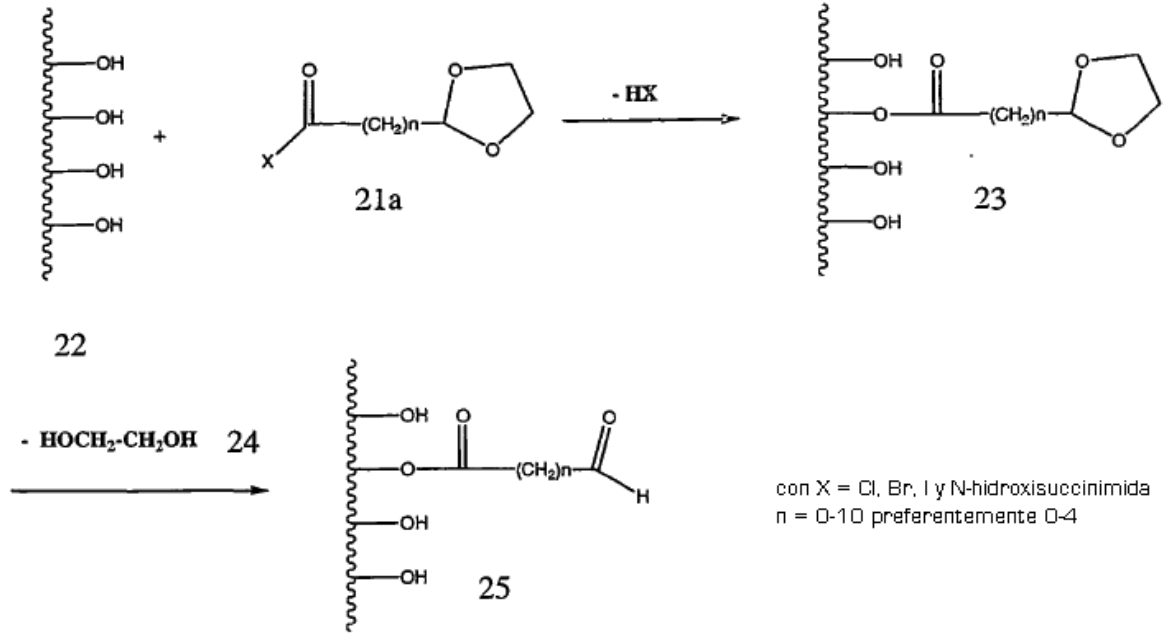


Figura 20

Ejemplos de preparación para resecciones o roturas en órganos

Bazo

- Rotura del bazo
- Esplenectomía
- Quistes en el bazo

Hígado

- Roturas traumáticas
- Tumor hepático
- Metástasis hepática
- Resecciones hepáticas

Páncreas

- Roturas traumáticas
- Nesidioblastoma
- Tratamiento de pseudoquistes
- Legrado de tumores

Riñones

- Roturas traumáticas
- Legrado de tumores
- Nefrectomía

Intestino

- Insuficiencia anastomótica
- Plegadura intestinal

Pulmones

- Roturas traumáticas
- Tumor/metástasis
- Resecciones pulmonares
- Pleurodesis

Laparoscopia/cirugía invasiva mínima

- Quistes ováricos

Próstata

- Prostatectomía
- Tumor prostático

Figura 21



Figura 22

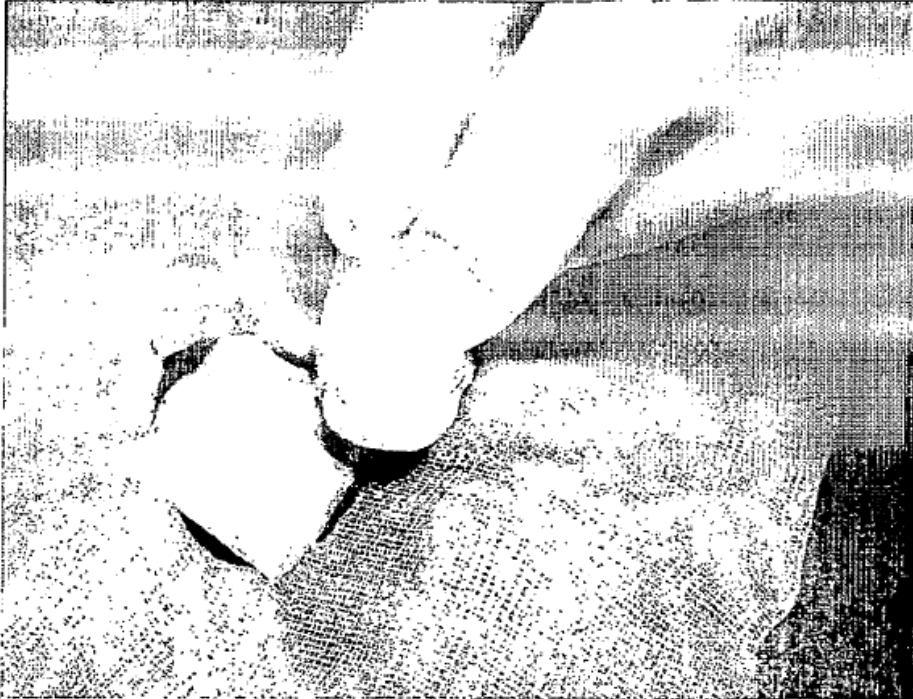


Figura 23

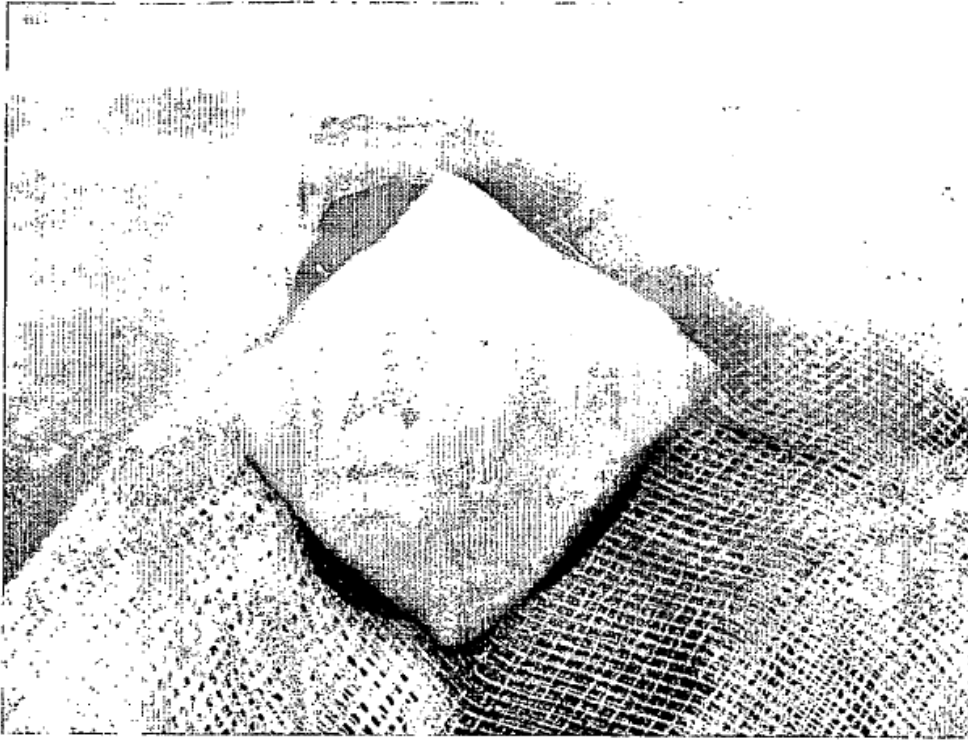


Figura 24

