

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 949**

51 Int. Cl.:

A61L 15/38 (2006.01)

A61L 15/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008** **E 08861869 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014** **EP 2219690**

54 Título: **Dispositivo hemostático**

30 Prioridad:

18.12.2007 US 958796

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

02.02.2015

73 Titular/es:

**ETHICON, INCORPORATED (100.0%)
RT. 22 WEST P.O. BOX 151
SOMERVILLE, NJ 08876-0151, US**

72 Inventor/es:

**VAN HOLTEN, ROBERT W.;
PATEL, JAGDISHCHANDRA C. y
YEADON, STEPHEN C**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 527 949 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

Dispositivo hemostático

La presente invención se dirige a un dispositivo hemostático que comprende un sistema reactivo de dos componentes en un vehículo o portador de administración.

5 El control de la hemorragia así como el sellado del aire y diversos fluidos corporales es esencial y fundamental en procedimientos quirúrgicos para minimizar la pérdida de sangre, para sellar estructuras de tejidos y órganos, para reducir las complicaciones postquirúrgicas, y para reducir la duración de la cirugía en el quirófano.

10 Un sistema adhesivo o sellador reactivo de dos componentes compuesto por componentes que pueden polimerizarse *in situ* para formar un adhesivo o sellador puede utilizarse para controlar dicha hemorragia. Por ejemplo, un sistema adhesivo o sellador que comprende uno o más restos electrófilos y uno o más restos nucleófilos puede ser preparado y administrado en un sitio quirúrgico para controlar la hemorragia, o para sellar estructuras de tejido u órgano. Ejemplos de dichos sistemas adhesivos o selladores se describen en la Solicitud de la Patente de EE.UU en trámite con número de serie 11 / 942.035, presentada el 19 de noviembre de 2007. Ejemplos adicionales de dichos adhesivos incluyen los descritos en las Patentes de Estados Unidos con N° 6.534.591, 6.410.645, 15 6.352.710, 6.217.894, 6.162.241, 6.051.248, 5.900.245, 6.969.400, 6.911.496, 6.833.408, 6.624.245, 6.495.127, 6.458.889 y 6.323.278, concretamente composiciones poliméricas reticuladas que son el producto de reacción de un primer polímero sintético que contiene dos o más grupos nucleófilos y un segundo polímero sintético que contiene 20 dos o más grupos electrófilos capaces de unirse covalentemente con los grupos nucleófilos en el primer polímero sintético. Además de los sistemas adhesivos y selladores sintéticos descritos anteriormente, se han utilizado comercialmente componentes biológicos tales como trombina y fibrinógeno para controlar la hemorragia. Debido a la naturaleza reactiva de estos sistemas adhesivos o selladores reactivos de dos componentes en presencia de humedad, los dos componentes reactivos se mantienen normalmente por separado y se mezclan en forma líquida justo antes de utilizarse en la cirugía para prevenir la polimerización prematura de los componentes. No obstante, uno de los inconvenientes asociados al uso de estos dos componentes es el tiempo requerido para preparar y 25 mezclar los dos componentes reactivos para formar el adhesivo o sellador que se aplica al sitio quirúrgico, y el hecho de que se requieran dos suministros adicionales para facilitar el mezclado. Por tanto, es deseable disponer de un dispositivo hemostático que no requiera preparación alguna y que esté listo para su uso después de la retirada de su 30 embalaje.

Además, se han hecho esfuerzos para proporcionar apósitos con propiedades hemostáticas, adherentes y de sellado tisular mejoradas. Por ejemplo, la trombina y el fibrinógeno se han combinado con portadores o sustratos para apósitos, incluyendo portadores a base de gelatina, portadores a base de polisacáridos, portadores a base de ácido glicólico o ácido láctico y una matriz de colágeno. Ejemplos de dichos apósitos se describen en las Patentes EE.UU con N° 6,762.336, 6.733.774 y la publicación PCT WO 2004 / 064878 A1. La reacción prematura de estos sistemas reactivos de dos componentes se evita ya que los componentes reactivos permanecen en un estado seco en el apósito. No obstante, un problema asociado con el uso de estos componentes en la forma seca en un sustrato es la adherencia de los componentes secos al sustrato. Por tanto, es deseable disponer de un apósito hemostático para heridas con estos dos componentes reactivos inmovilizados en el sustrato para evitar la pérdida de los componentes durante el uso.

45 El documento EP – A – 0275550 describe dispositivos con una capa de soporte y una capa adhesiva. La capa adhesiva es una mezcla de un polímero de ácido acrílico y un derivado de celulosa insoluble en agua, que puede ser ftalato de acetato de celulosa. En la capa adhesiva se puede incluir una amplia variedad de posibles agentes terapéuticos, uno de los cuales es la trombina.

50 El documento EP – A – 1424086 describe apósitos hemostáticos para heridas que comprenden un sustrato formado a partir de un polisacárido modificado con aldehído, preferentemente una celulosa o derivado de celulosa. Los agentes hemostáticos como fibrinógeno, trombina, o mezclas de los mismos pueden dispersarse en el sustrato.

55 El documento WO – A – 2004028547 describe un adhesivo que puede utilizarse para reparar y prevenir endofugas. El adhesivo comprende un polímero hidrófilo, tal como un polímero de polimetacrilato, un componente A con grupos nucleófilos, y un componente B con grupos electrófilos.

El documento WO – A – 2007117237 describe la dispersión de la trombina y el fibrinógeno dentro de o en un tejido que se lamina después a una capa de celulosa oxidada.

60 El documento WO – A – 2004024195 describe apósitos hemostáticos que comprenden una pluralidad de capas que contienen materiales hemostáticos y / o proteínas de coagulación.

65 La presente invención proporciona un dispositivo hemostático que comprende un sistema reactivo de dos componentes, dicho dispositivo hemostático comprende (i) un portador que comprende, al menos, un componente seleccionado entre ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de polivinil acetato, ftalato de acetato de celulosa, acetato de acetaldehído dimetilcelulosa, poli (ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2, poli (ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1, y sales, copolímeros o combinaciones de los mismos;

(ii) una tela no tejida, tejida o tejido de punto, en la que el portador está revestido en una cara del tejido; y (iii) la trombina aplicada en la cara del portador que está opuesto a la cara que es contigua a la tela.

5 El dispositivo descrito en la presente proporciona y mantiene una hemostasia eficaz cuando se aplica a una herida que requiere hemostasia. Hemostasia eficaz, tal como se utiliza en la presente, es la capacidad para controlar y / o reducir la hemorragia capilar, venosa, o arterial en un tiempo eficaz, como reconocen los expertos en la técnica de la hemostasia. Otras indicaciones adicionales de la hemostasia eficaz pueden ser proporcionadas por las normas regulatorias gubernamentales y similares.

10 En ciertas realizaciones, el dispositivo de la presente invención es eficaz para proporcionar y mantener la hemostasia en casos de hemorragia grave o rápida. Como se usa en la presente, la hemorragia grave incluye los casos de hemorragia en los que se pierde relativamente un gran volumen de sangre a una velocidad relativamente alta. Ejemplos de hemorragia grave incluyen, sin limitación, hemorragia debido a una punción arterial, resección hepática, traumatismo hepático contuso, traumatismo del bazo contuso, aneurisma aórtico, hemorragia de pacientes con sobre anticoagulación, o hemorragia de pacientes con coagulopatías, como hemofilia.

15 Como se ha descrito anteriormente, el dispositivo hemostático comprende, al menos, dos componentes reactivos que son capaces de polimerizarse *in situ* para formar un adhesivo o sellador. El primer componente reactivo es trombina mientras que el segundo componente reactivo puede ser fibrinógeno.

20 El vehículo o portador de administración comprende, al menos, un componente seleccionado entre cualquier ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa; derivados entéricos de acetato de ftalato de polivinil acetato, ftalato de acetato de celulosa, acetato de acetaldehído dimetilcelulosa; y derivados entéricos de acrilato de poli (ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2 (disponible comercialmente en Rohm Pharma GMBH bajo el nombre comercial "EUDRAGIT S") y poli (ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1 (disponible comercialmente en Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial "EUDRAGIT L"), sales, copolímeros y combinaciones de los mismos.

25 Opcionalmente, el portador puede incluir componentes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxietilcelulosa.

30 El vehículo de administración o portador tiene una primera y segunda caras, y los dos componentes reactivos pueden dispersarse en el portador o pueden aplicarse en una cara del portador. De manera alternativa, uno de los componentes reactivos puede aplicarse a la primera cara mientras que el segundo componente reactivo puede aplicarse en la segunda cara; o uno de los componentes reactivos puede dispersarse en el portador y el otro componente reactivo puede aplicarse en una de las caras del portador.

35 El dispositivo puede comprender además una tela no tejida, tejida o un tejido de punto con el portador revestido en el mismo o en las dos caras de la tela. Además de servir como portador de los dos componentes, el revestimiento protege los componentes de los restos acídicos que pueden estar presentes en el tejido, por ejemplo en el caso en el que se utilice celulosa oxidada con carboxílico como tejido.

40 El tejido puede estar compuesto de polisacáridos oxidados, en particular celulosa oxidada y derivados neutralizados de la misma. Por ejemplo, la celulosa puede ser celulosa oxidada con carboxílico u oxidada con aldehído. Más preferentemente, los polisacáridos regenerados oxidados que incluyen, aunque sin limitación, celulosa regenerada oxidada pueden utilizarse para preparar la segunda tela tejida o de punto absorbible. Se prefiere la celulosa regenerada debido a un mayor grado de uniformidad en comparación con la celulosa que no se ha regenerado. La celulosa regenerada y una descripción detallada de cómo hacer celulosa regenerada oxidada se describen en las Patentes de EE.UU con N° 3.364.200, 5.180.398 y 4.626.253. Ejemplos de tejidos que pueden utilizarse incluyen, aunque no se limitan a, barrera de adhesión absorbible Interceed®, hemostato absorbible Surgicel®, hemostato absorbible Surgicel Nu – Knit®, y hemostato absorbible fibrilar Surgicel®, cada uno disponible en Johnson & Johnson Wound Management Worldwide o Gynecare Worlwide, cada uno una división de Ethicon, Inc. Somerville, Nueva Jersey.

45 El tejido puede, además, u opcionalmente, estar comprendido de fibras de polímeros de poliéster alifático, copolímeros o mezclas de los mismos. Los poliésteres alifáticos se sintetizan normalmente en una polimerización por apertura de anillo de monómeros que incluyen, aunque no se limitan a, ácido láctico, láctido (incluyendo meso L – y D y mezclas D, L), ácido glicólico, glicólido, ε – caprolactona, p – dioxanona (1, 4 – dioxan – 2 – ona), y carbonato de trimetileno (1, 3 – dioxan – 2 – ona). Preferentemente, el tejido comprende un copolímero de glicólido y láctido, en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 70 y 95 % en base molar de glicólido y el resto láctido.

50 El tejido puede comprender polímeros de poliéster alifático, copolímeros o mezclas de los mismos solo o en combinación con fibras de polisacárido oxidadas.

El tejido puede realizarse tejiendo o con punto o con métodos conocidos para hacer telas no tejidas. El tejido utilizado en la presente invención puede estar tejido o con punto, por ejemplo, como se describe en las Patentes de EE.UU con N° 4.626.253, 5.002.551 y 5.007.916.

5 Por ejemplo, el tejido es un tejido de punto por urdimbre hecho de hilo de rayón brillante que se oxida posteriormente para incluir restos de carboxilo o aldehído en cantidades eficaces para proporcionar tejidos con biodegradabilidad.

10 Se puede preparar una tela no tejida a partir de hilo, mallas, redes o filamentos que han sido hechos por procesos que incluyen tejer y tejer en punto. El hilo, las mallas, las redes y / o los filamentos se rizan para mejorar el entrelazamiento entre sí y se unen al segundo tejido o tejido de punto absorbible. Dichos hilos, mallas, redes y / o filamentos rizados pueden ser cortados después en el elemento básico que es lo suficientemente largo para entrelazarse. El elemento básico puede ser cardado para crear soporte en lámina no tejido, que puede hilarse con punzón o calandrarse después en una tela no tejida. Además, el elemento básico puede ser doblado o apilado.

15 Se pueden utilizar otros métodos conocidos para la producción de telas no tejidas e incluyen procesos tales como airlaying, formación por vía húmeda y unión de fibras. Dichos procedimientos se discuten en general en *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, vol. 10, Págs. 204 – 253 (1987) e *Introduction to Nonwovens* de Albin Turbank (Tappi Press, Atlanta GA 1999).

20 Tal y como se utiliza en la presente, el término “tela no tejida” incluye, aunque no se limita a, tejidos ligados, tejidos formados, o tejidos modificados, que se fabrican mediante procesos diferentes al tejido o tejido con punto. Más específicamente, el término “tela no tejida” se refiere a un material de tipo textil poroso, normalmente con forma de lámina plana, compuesto principalmente o por completo de fibras discontinuas unidas en un corte, lámina o napa. La estructura de la tela no tejida se basa en la disposición de, por ejemplo, fibras discontinuas que se disponen normalmente más o menos al azar. Las propiedades de tracción, estrés – deformación y táctiles de la tela no tejida se derivan normalmente de la fibra a la fibra de fricción creada por el entrelazamiento y refuerzo de, por ejemplo, fibras discontinuas, y / o a partir de la unión adhesiva, química o física. No obstante, las materias primas utilizadas para la fabricación de las telas no tejidas pueden ser hilos, redes, o filamentos hechos mediante procesos que incluyen, tejido y tejido con punto.

30 El tejido puede revestirse en una o dos caras con el portador. Como se describe anteriormente, los dos componentes reactivos pueden ser aplicados a la cara del portador que está opuesto a la cara que es contigua al tejido; o uno de los componentes reactivos puede ser dispersado en el portador mientras que el otro componente reactivo puede ser aplicado a la cara del portador opuesto a la cara contigua al tejido.

35 Opcionalmente, el dispositivo puede tener un componente activo seleccionado entre albúmina, ancrodo, batroxobina, ecarina, elastina, epinefrina, Factor X / Xa, Factor VII / VIIa, Factor XI / XIa, Factor XII / XIIa, fibrina, ficolina, fibronectina, gelatina, globina, haptoglobina, hemoglobina, heparinasa, inhibina, insulina, interleucina, laminina, trombina, glicoproteínas de la superficie de plaquetas, protrombina, selectina, transferina, Factor von Willebrand, vasopresina, análogos de vasopresina, veneno procoagulante, agentes activadores de plaquetas y péptidos sintéticos que tienen actividad termostática. Uno o más de estos componentes activos pueden utilizarse en el dispositivo en combinación con los dos componentes reactivos.

45 El dispositivo descrito en la presente puede ser utilizado como un auxiliar de dispositivos de cierre para heridas principales, tales como los dispositivos de cierre arterial, grapas, y suturas, para sellar posibles pérdidas de gases, líquidos, o sólidos así como para proporcionar hemostasia. Por ejemplo, el dispositivo puede ser utilizado para sellar el aire del tejido o fluidos de órganos o tejidos, incluyendo, aunque no se limita a, bilis, linfa, líquido cefalorraquídeo, fluido gastrointestinal, fluido intersticial y orina.

50 El dispositivo descrito en la presente tiene aplicaciones médicas adicionales y puede utilizarse para una variedad de funciones clínicas, incluyendo, aunque no se limita al, refuerzo y apoyo tisular, es decir, para anastomosis gastrointestinal o vascular, aproximación, es decir, para conectar anastomosis que son difíciles de realizar (es decir, bajo tensión), y tensión de liberación. El dispositivo puede favorecer además y mejorar posiblemente el proceso de curación del tejido natural en todos los eventos anteriores. Este dispositivo puede ser utilizado internamente en muchos tipos de cirugía, incluyendo, pero no se limita a, cirugía cardiovascular, vascular periférica, cardioráica, ginecológica, neurológica y general. El dispositivo puede utilizarse también para unir dispositivos médicos (por ejemplo, mallas, clips y películas) a los tejidos, tejido a tejido, o dispositivo médico a dispositivo médico.

Ejemplo 1

60 Se añadieron 0,2 gramos de ftalato de acetato de celulosa (CAP), 0,2 gramos de hidroxilpropilcelulosa (HPC), 0,1 gramos de glicerol, 4 ml de acetona y 6 ml de etanol a un tubo de ensayo y se mezclaron en un vórtex durante 5 minutos. La mezcla se concentró pasando aire seco sobre su superficie para eliminar la acetona y el etanol. Una vez que la mezcla tuvo la consistencia de miel en frío, la mezcla se aplicó y se extendió sobre la superficie de 12 g cm² de pieza del tejido Surgicel Un – Knit®. El polvo de trombina de 20 UI / mg de polvo se distribuye sobre la superficie del revestimiento en una concentración de 50 UI / cm de tejido.

Ejemplo 2

Se realizó una lesión aórtica por disección de la aorta abdominal infrarrenal de un cerdo, para obtener un punzón de 4 mm en la aorta. Un cuadrado de aproximadamente 6,45 cm² del dispositivo hecho en el Ejemplo 1 se colocó sobre el borde de la lesión sangrante y se aplica una presión directa con un taponamiento de tres minutos sin mover o girar el dispositivo hemostático. La hemorragia se detuvo a los tres minutos y el dispositivo se aseguró fijándolo al sitio de lesión, siendo observado un pulso fuerte a través del dispositivo hemostático.

El tejido Surgicel Un – Knit® puede retirarse para observar la herida, por ejemplo, irrigando el área con solución salina estéril y separando el tejido del coágulo, sin alterar el coágulo y dejando una película transparente para la inspección del sitio de hemorragia.

Mientras los ejemplos demuestran ciertas realizaciones de la invención, no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención, sino más bien como contribuyentes para una descripción completa de las invenciones como se define en las reivindicaciones adjuntas.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

- 5 1. Un dispositivo hemostático que comprende un sistema reactivo de dos componentes, dicho dispositivo hemostático comprende (i) un portador en forma de lámina que comprende, al menos, un componente seleccionado entre ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de polivinil acetato, ftalato de acetato de celulosa, acetato de acetaldehído dimetilcelulosa, poli (ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2, poli (ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1, y sales, copolímeros o combinaciones de los mismos; (ii) una tela no tejida, tejida o tejida de punto, en la que el portador está revestido en una cara de la tela; y (iii) la trombina aplicada en la cara del portador que está opuesto a la cara que es contigua a la tela.
- 10 2. El dispositivo hemostático de la reivindicación 1, que comprende además (iv) fibrinógeno.
- 15 3. El dispositivo hemostático de la reivindicación 2, en el que el componente del portador es ftalato de acetato de celulosa.
- 20 4. El dispositivo hemostático de la reivindicación 3, en el que el fibrinógeno y la trombina están en una cara del portador.
- 25 5. El dispositivo hemostático de la reivindicación 3, en el que el portador de ftalato de acetato de celulosa tiene una primera y segunda caras, y el fibrinógeno es adyacente a la primera cara mientras que la trombina es adyacente a la segunda cara.
- 30 6. El dispositivo hemostático de la reivindicación 3, en el que el fibrinógeno se dispersa en el portador de ftalato de acetato de celulosa, que tiene una primera y segunda caras, y la trombina es adyacente a la primera cara.
- 35 7. El dispositivo hemostático de la reivindicación 1, en el que el tejido comprende fibras compuestas por polisacáridos oxidados, polímeros de poliéster alifáticos y / o copolímeros de uno o más monómeros seleccionados entre ácido láctico, láctido, ácido glicólico, glicólido, ϵ - caprolactona, p - dioxanona y carbonato de trimetileno.
- 40 8. El dispositivo hemostático según la reivindicación 1 o 7, en el que dicho tejido es un tejido de celulosa oxidada con carboxílico y dicho portador está recubierto en una o las dos superficies de dicho tejido.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65