

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 019**

51 Int. Cl.:

A61L 26/00 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2011 E 11787959 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2632502**

54 Título: **Costra artificial para uso en una vía respiratoria**

30 Prioridad:

27.10.2010 US 407391 P

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

14.08.2015

73 Titular/es:

**MEDTRONIC, INC. (100.0%)
710 Medtronic Parkway NE
Minneapolis, MN 55432, US**

72 Inventor/es:

**HISSONG, JAMES B.;
MYNTTI, MATTHEW F. y
MEDINA, JENNIFER G.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 543 019 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

Costra artificial para uso en una vía respiratoria

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a materiales para su uso en tratar heridas y sitios quirúrgicos en la garganta, las fosas nasales y otros sitios en el aparato respiratorio.

10 Antecedentes

Los adenoides (amígdalas faríngeas) y amígdalas (amígdalas palatinas) están implicadas en un número de enfermedades del oído, nariz y garganta incluyendo otitis media crónica supurativa (COME), otitis media aguda recurrente (RAOM), adenoiditis, sinusitis crónica pediátrica, amigdalitis, apnea del sueño obstructiva (OSA) pediátrica, OSA adulta, y amigdalitis estreptocócica crónica. Las amígdalas linguales se pueden infectar y pueden producir o agravar el dolor de garganta. El tratamiento inicial para estas varias afecciones normalmente implica la administración de medicamentos orales o, en el caso de apnea del sueño pediátrica y adulta, el uso de un dispositivo de presión en las vías respiratorias positiva continua (CPAP). La otitis media se puede tratar usando cirugía de tubo de ventilación. Los índices de éxito del tratamiento con frecuencia son menos que óptimos, y en muchos casos las amígdalas, amígdalas faríngeas u otro tejido de la garganta finalmente se pueden eliminar quirúrgicamente. Sin embargo, tales cirugías son dolorosas, típicamente requieren la administración de anestesia y periodos de recuperación posoperatorios largos, y pueden estar acompañados por complicaciones tal como hemorragia posoperatoria, deshidratación, pérdida de peso, abscesos periamigdalinos, tortícolis (rigidez del cuello), recrecimiento de tejido, cirugía repetida para abordar la eliminación de tejido incompleta anterior, COME o RAOM continuadas, OSA continuada, y ocasionalmente la muerte. Los tratamientos posquirúrgicos existentes generalmente proporcionan solo alivio limitado, y pueden incluir limitaciones alimenticias, enjuagues y administración de medicamentos analgésicos o antibióticos orales para reducir el dolor y las infecciones posoperatorios.

30 Compendio de la invención

La solicitud de patente en EE UU No. US 2008/0195037 A1 describe un sellador formador de película polimérico. La solicitud de patente en EE UU No. US 2009/0270346 A1 describe una composición fluida de dos partes hecha de quitosano y polisacárido oxidado. La solicitud de patente en EE UU No. US 2009/0291912 A1 describe una composición fluida de dos partes rociable hecha de un polisacárido parcialmente entrecruzado y un entrecruzador adicional para el polisacárido, en donde el polisacárido o entrecruzador adicional comprenden quitosano y la composición cuando se hidrata y mezcla se puede administrar como un fluido a través de un aplicador de aerosol para proporcionar una capa protectora conformada, fina sobre una superficie de piel sustancialmente vertical a temperatura corporal. El documento WO 2009/132225 divulga composiciones que comprenden partículas rehidratables y esponjas rehidratables hechas de una mezcla de quitosano y un polisacárido oxidado. Las partículas y esponjas se pueden rehidratar mediante la adición de un líquido de rehidratación externamente suministrado, mediante la captación de líquidos endógenos, o ambos y puede fomentar la cicatrización. En general, el fin en estas solicitudes de patente (todas las cuales están cedidas al cesionario de la presente invención) es la formación de una capa de hidrogel protectora cohesiva, homogénea, una película barrera o una esponja protectora cohesiva, homogénea en el sitio de tratamiento. Aunque útiles para muchos tipos de cirugía, tal capa de hidrogel o película barrera puede, cuando se aplica en una vía respiratoria, causar obstrucción de la vía respiratoria accidental y asfixia u otros riesgos si la capa de hidrogel o película barrera se cae o desprende de otra forma del sitio de tratamiento. Pueden surgir problemas similares cuando se usan otros apósitos de heridas que forman películas incluyendo cianoacrilatos.

La presente invención proporciona, en un aspecto, una composición que comprende una mezcla en polvo suelta, sustancialmente seca de partículas de quitosano al menos parcialmente solvables y partículas de polisacárido oxidado al menos parcialmente solvables, mezcla que se adhiere a un sitio quirúrgico o herida humedecido con fluidos corporales y forma de esta manera un cuerpo de tipo lámina sólido, incohesivo, inhomogéneo, que se rompe en trozos más pequeños si se desprende del sitio quirúrgico o herida.

La invención proporciona en otro aspecto una costra artificial que comprende un cuerpo de tipo lámina sólido, incohesivo, inhomogéneo adherido a un sitio quirúrgico o herida, el cuerpo comprende una mezcla granular de partículas de quitosano y polisacárido que se rompe en trozos más pequeños cuando se desprende del sitio quirúrgico o herida.

La invención proporciona en aún otro aspecto un método que comprende

- a) aplicar una mezcla en polvo suelta, sustancialmente seca de partículas de quitosano al menos parcialmente solvables y partículas de polisacárido oxidado al menos parcialmente solvables a un sitio quirúrgico o herida en una vía respiratoria humedecido con sangre, otros fluidos corporales o agua; y

- b) formar una costra artificial que comprende un cuerpo de tipo lámina sólido, incohesivo, inhomogéneo adherido al tejido o estructura, el cuerpo comprende una mezcla granular de partículas de quitosano y polisacárido que se rompe en trozos más pequeños cuando se desprende del sitio quirúrgico o herida.

5 La composición, costra artificial y método divulgados son especialmente útiles para procedimientos de amigdalectomía, adenoidectomía y uvulopalatofaringoplastia (UPFP).

Breve descripción de la figura

10 La **figura 1** es una vista en perspectiva de un dosificador para la composición divulgada que se puede usar en el método divulgado. Los elementos en el dibujo no están a escala.

Descripción detallada

15 La siguiente descripción detallada describe ciertas formas de realización y no se debe tomar en un sentido limitante. Todas las cantidades, porcentajes, proporciones son en peso, a menos que se indique específicamente de otra manera. Todos los términos mostrados posteriormente tienen los siguientes significados:

20 El término "vía respiratoria" significa una vía de respiración de mamífero, por ejemplo, formada por la boca, nariz, garganta y tráquea.

25 El término "antimicrobiano" se refiere a una capacidad de producir una reducción numérica mayor del 90% (*viz.*, al menos una reducción de 1 orden logarítmico) en una población de uno o más de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza* o *Moraxella catarrhalis*.

El término "biocompatible" cuando se usa en referencia a una sustancia significa que la sustancia no presenta efectos perjudiciales o adversos significativos en el cuerpo.

30 El término "biodegradable" cuando se usa en referencia a una sustancia significa que la sustancia se degradará o erosionará *in vivo* para formar especies químicas o físicas más pequeñas. Tal proceso de degradación puede ser enzimático, químico o físico.

35 El término "biorreabsorbible" cuando se usa en referencia a una sustancia significa que la sustancia es capaz de ser absorbida por el cuerpo.

El término "triturado" cuando se usa en referencia a un material particulado significa que las partículas se han fracturado y reducido de tamaño cortando, moliendo, pulverizando, triturando u otro proceso de fracturación de partículas que emplea fuerza externamente aplicada.

40 El término "conformado" cuando se usa en referencia a una composición aplicada a un sitio quirúrgico o herida significa que la composición puede formar una capa sustancialmente continua sobre un área al que se ha aplicado la composición.

45 El término "hemostático" significa un dispositivo o material que para el flujo sanguíneo o fomenta la coagulación.

El término "homogéneo" cuando se usa en referencia a un dispositivo o sustancia significa que el dispositivo o sustancia cuando se observa a aumentos normales tiene una composición y estructura física sustancialmente uniforme en todas partes. A modo de ejemplo, harina, leche y zumo de naranja si pulpa son homogéneos.

50 El término "hidratable" cuando se usa en referencia a un dispositivo o sustancia significa que el dispositivo o sustancia puede coger agua de hidratación (*viz.* agua químicamente unida). Un dispositivo o sustancia "completamente hidratado" es incapaz de coger agua de hidratación adicional. Un dispositivo o sustancia "parcialmente hidratado" contiene agua de hidratación y es capaz de coger agua de hidratación adicional.

55 El término "inhomogéneo" cuando se usa en referencia a un dispositivo o sustancia significa que el dispositivo o sustancia cuando se observa a aumentos normales no tiene una composición y estructura física sustancialmente uniforme en todas partes. A modo de ejemplo, el pan de nueces y dátiles, helado con trocitos de chocolate y zumo de naranja con pulpa son inhomogéneos.

60 El término "mucoadhesivo" cuando se usa en referencia a un dispositivo o sustancia significa que el dispositivo o sustancia sea adherirá al moco que cubre el epitelio.

65 El término "fosas nasales o sinusales" se refiere a los varios tejidos que definen las vías y cámaras normalmente llenas de aire en la nariz y senos incluyendo, pero no limitado a narinas u orificios nasales, los cornetes nasales, los senos frontal, etmoidal, esfenoidal y maxilar, la desembocadura de los senos y la nasofaringe.

- 5 El término “polisacárido” incluye derivados de polisacáridos y polisacáridos modificados, así como derivados de especies individuales de polisacáridos y especies individuales de polisacáridos modificados. Por ejemplo, el término “carboximetilcelulosa” incluye derivados de carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosas modificadas, el término “quitosano” incluye derivados de quitosano y quitosanos modificados, el término “almidón” incluye derivados de almidón y almidones modificados.
- 10 El término “protector” cuando se usa en referencia a un material encima de un sitio quirúrgico o herida significa que el material puede ayudar a devolver una superficie de tejido lesionado o inflamado, quirúrgicamente reparado a un estado normal, por ejemplo, mediante uno o más mecanismos de curación tal como modulación de una respuesta inflamatoria, fagocitosis, remodelado de mucosa, reciliación u otra reparación completa o parcial de función normal.
- 15 El término “tiempo de residencia” cuando se usa en referencia a un material protector encima de un sitio quirúrgico o una herida significa el periodo de tiempo durante el que el material o parte del mismo permanece en su lugar *in vivo* bajo observación macroscópica.
- 20 El término “solvable” cuando se usa en referencia a una sustancia o dispositivo significa que la sustancia o dispositivo se puede disolver o ser disuelta en agua para formar una solución, por ejemplo, por formación o liberación de iones.
- 25 El término “sustancialmente libre de colágeno” significa que contiene una cantidad suficientemente baja de colágeno de modo que no plantea un riesgo potencial de transmisión de o infección con encefalopatía bovina esponjiforme (BSE) o enfermedad de Creutzfeld-Jakob variante (vCJD).
- El término “sustancialmente seco” cuando se usa en referencia a un polvo solvable significa que el polvo contiene una cantidad suficientemente baja de agua para estar suelto, por ejemplo, menos del 10% o menos del 5% de agua.
- El término “temporal” cuando se usa en referencia a un material protector encima de un sitio quirúrgico o herida significa que el material tiene un tiempo de residencia menor de un mes.
- 30 El término “incohesivo” cuando se usa en referencia a un material en la superficie de un sitio quirúrgico o herida significa que el material tiene una fuerza cohesiva suficientemente menor que la fuerza cohesiva de la mezcla respecto al sitio quirúrgico o herida de modo que el material se rompe en trozos más pequeños si se desprende del sitio quirúrgico o herida.
- 35 Con respecto a la **figura 1**, la composición divulgada se puede proporcionar en un dosificador de tipo fuelle **1** que como se muestra se mantiene en un ángulo oblicuo dirigido hacia abajo por la mano enguantada orientada hacia arriba **2** de un cirujano, asido entre el pulgar **4** y un primer y segundo dedos **6** y **8**. Presionando en la parte superior **10** del fuelle **12**, el material de costra artificial en polvo **16** se puede arrojar a través de un conducto **18** como una corriente en polvo **20** y aplicar sobre el sitio quirúrgico **22**. La tapa retirable **24** se puede usar para cubrir el extremo abierto del conducto **18**. El fuelle **12** y el conducto **18** pueden estar hechos de una variedad de materiales flexibles, por ejemplo, de polietileno translúcido. Cuando se emplean materiales transparentes o translucidos, el polvo **16** que viaja a través del conducto **18** puede ser visible a través de la pared lateral del conducto **18**, y el nivel de polvo **16** dentro del fuelle **12** también puede ser visible a través de la pared lateral del fuelle **12**. El fuelle **12** deseablemente está dimensionado de modo que lo puede mantener cómodamente un usuario mientras se dosifica una cantidad normalmente deseada de polvo **16** en un sitio quirúrgico o herida deseado en una vía respiratoria. Asimismo el conducto **18** deseablemente se dimensiona de modo que se pueda mantener fuera de la boca de un paciente y usarse para dosificar una cantidad normalmente deseada de polvo **16**. El conducto **18** puede tener, por ejemplo, aproximadamente 120 mm de longitud con un DI de 2 mm y un DE de 4 mm.
- 40
- 45
- 50 Los expertos en la materia apreciarán que la composición divulgada se puede aplicar usando métodos o dispositivos diferentes de los discutidos anteriormente. Otros métodos ejemplares incluyen dejar caer (por ejemplo, salpicar) la composición en el sitio. Otros dispositivos ejemplares incluyen cucharas, esponjas, nebulizadores y jeringas.
- 55 En uso, la composición divulgada pasa a través de una serie de fases que se pueden analizar usando una nomenclatura **A, B, C, D**. En la primera fase, la composición se “aplica” o “administra” depositando la mezcla en polvo divulgada en un sitio quirúrgico o herida deseada. En el camino al sitio quirúrgico o herida, las partículas de polvo sustancialmente seco pueden, por ejemplo, viajar a través del aire, y tras aterrizar deseablemente se adhieren tenazmente al tejido y entre sí. La adhesión al tejido y a otras partículas estará ayudada por el efecto humectante de la sangre y otros fluidos corporales presentes en o sobre el sitio quirúrgico o herida, o por el efecto humectante del agua u otros líquidos añadidos al sitio quirúrgico o herida. Las partículas de polvo deseablemente se aplican en una capa relativamente fina, y si se necesita con diferentes espesores a lo largo de la capa, pero preferiblemente en suficiente espesor para proporcionar cobertura completa del sitio quirúrgico o herida y una costra artificial final suficientemente robusta.
- 60
- 65 En la segunda fase, el polvo depositado de esta manera experimenta “unión” (“Bonding”, en inglés) o “solvatación por fluidos corporales” al solvatare al menos parcialmente por la sangre u otros fluidos corporales. En algunos

casos, por ejemplo, cuando un sitio quirúrgico se ha cauterizado por completo y por tanto está relativamente seco, puede ser deseable aumentar o acelerar la solvatación añadiendo una pequeña cantidad de agua (por ejemplo, como una solución salina estéril) al sitio quirúrgico antes, durante o después del depósito de polvo. Las partículas aplicadas se adhieren tanto al tejido en el sitio quirúrgico o herida como entre sí. Comparado con un hidrogel formado aplicando una solución de quitosano y polisacárido oxidado, o comparado con un hidrogel *in situ* formado aplicando soluciones separadas de quitosano y polisacárido oxidado, las partículas secas aplicadas parecen lograr adhesión al tejido aumentada. Este aumento puede ser debido a un retraso en la reacción de entrecruzamiento entre partículas competitiva proporcionado por la aplicación del quitosano y polisacárido oxidado como partículas en polvo mezcladas pero sustancialmente secas más que como una especie completamente disuelta. El grado de adhesión al tejido inicial deseablemente es lo suficientemente alto de modo que el polvo aplicado se pueda irrigar suavemente (por ejemplo, usando una solución salina alimentada por gravedad dosificada a través de una cánula o jeringa) poco después (por ejemplo, 1 o 2 minutos) de la aplicación del polvo sin eliminar cantidades significativas del polvo aplicado del sitio quirúrgico o herida. Durante la fase de unión o solvatación por fluidos corporales, tiene lugar algún grado de hidratación. También se pueden formar cuerpos de gel según las partes externas de las partículas en polvo de quitosano o polisacárido oxidado se solvatan al menos parcialmente y reaccionan al menos parcialmente entre sí. Sin embargo, deseablemente las partículas en polvo no se solvatan todas por completo, *viz.*, no se disuelven para formar una solución uniforme, y en su lugar retienen al menos parte de la porción central de su estructura particulada original en forma sólida, sin disolver. Además, las partículas en polvo deseablemente no forman un gel uniforme y en su lugar retienen una estructura granular, inhomogénea que contiene regiones líquidas o de cuerpos de gel por todas partes que se entremezclan con regiones sólidas. La estructura inhomogénea resultante ayuda a debilitar el cuerpo de tipo lámina resultante y asiste a romperlo en trozos pequeños más que separarse del sitio quirúrgico o herida como un único trozo grande, reduciendo de esta manera el riesgo de oclusión por aspiración.

En la tercera fase, la composición solvatada o parcialmente solvatada experimenta "consolidación" o "formulación de corteza" y forma una costra artificial sólida de tipo lámina inhomogénea, incohesiva (por ejemplo, ligeramente cohesiva) adherida al sitio quirúrgico o herida. La velocidad a la que tiene lugar la tercera fase está asistida por la coagulación sanguínea, el ciclo respiratorio, y en muchos sitios quirúrgicos típicos por su orientación vertical. La costra artificial resultante puede tener una superficie sólida y rigidez no presentes cuando se forma un hidrogel, y un aspecto de superficie inhomogénea y estructura interna inhomogénea no presentes cuando se forma una película polimérica uniforme. La estructura inhomogénea de la costra artificial la debilita y ayuda a que la costra se rompa en trozos más pequeños si se desprende o separa de otra manera del sitio quirúrgico o herida. La costra artificial deseablemente resiste la separación u otra desorganización hasta que tiene lugar la degradación natural o reabsorción. Mientras tanto se pueden observar uno o más beneficios terapéuticamente deseables proporcionados por costras naturales incluyendo, pero no limitado a, hemostasia, cicatrización mejorada, dolor reducido, protección de tejido, reducción en la inflamación, y formación reducida de adhesiones a estructuras anatómicas próximas. La costra artificial puede ofrecer ventajas adicionales, potencialmente menos fácilmente observables incluyendo, pero no limitadas a, repelencia a la adhesión bacteriana, propiedades antiinfecciosas, modulación inmunitaria local, optimización de un medio favorable para el recrecimiento ciliar, y similares.

En la cuarta fase, la costra artificial experimenta "disgregación" o "desaparición" lentamente degradándose, reabsorbiéndose o rompiéndose en trozos pequeños, no dañinos que tienen riesgo mínimo de oclusión por aspiración. Esto tiene lugar durante un tiempo de residencia *in vivo* de, por ejemplo, un día a unos pocos (por ejemplo, 2, 3 o 4) días o semanas, y deseablemente se extiende pasado el periodo durante el cual un paciente de amigdalectomía típico puede experimentar dolor al comer o beber alimentos o bebidas típicos.

Se pueden emplear una amplia variedad de quitosanos solvatables en la composición, costra artificial y método divulgados. Se prefieren sales de quitosano incluyendo, pero no limitadas a, sales de citrato, nitrato, lactato, fosfato, cloruro y glutamato. Los quitosanos sin modificar y las sales de quitosano ejemplares se pueden obtener de una variedad de fuentes comerciales incluyendo Fluka Chemie AG, KitoZyme S.A, Heppe Medical Chitosan GmbH, la unidad NovaMatrix de FMC BioPolymer AS y Sigma-Aldrich Co. También se puede sintetizar el quitosano por desacetilación de quitina (poli-N-acetil-D-glucosamina) para eliminar grupos acetilo en el átomo de nitrógeno por hidrólisis. El polímero resultante tiene una pluralidad de unidades repetitivas (por ejemplo, de aproximadamente 30 a aproximadamente 3000 unidades repetitivas, de aproximadamente 60 hasta aproximadamente 600 unidades repetitivas, o tal otra cantidad como se pueda desear para el uso final elegido) algunas o todas de las cuales contienen grupos amino desacetilados (por ejemplo, desde aproximadamente el 30 hasta aproximadamente el 100% o desde aproximadamente el 60 hasta aproximadamente el 95% de las unidades repetitivas totales), con las restantes unidades repetitivas (si hay alguna) que contienen grupos amino acetilados. El polímero es catiónico y se puede considerar como que está compuesto de monómeros de glucosamina. Los grupos amino reaccionarán con grupos aldehído presentes en un polisacárido oxidado. El quitosano elegido puede tener una variedad de pesos moleculares medios en número, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 2000 kDa, de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 kDa, o de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 kDa. El quitosano puede ser, por ejemplo, un material de peso molecular ultrabajo que tiene un peso molecular medio en número de menos de aproximadamente 50 kDa, un material de peso molecular bajo que tiene un peso molecular medio en número de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 kDa, un material de peso molecular medio que tiene un peso molecular medio en número de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 kDa o un material de peso molecular alto que tiene un peso molecular medio en número de más de aproximadamente 500 kDa, siendo

preferidos los materiales con un alto peso molecular. También se pueden emplear derivados de quitosano, por ejemplo, derivados en los uno o más grupos hidroxilo o amino se han modificado para el fin de alterar las características de solubilidad o mucoadhesión del derivado. Los derivados ejemplares incluyen quitosanos tiolados, y derivados de quitosano no tiolados tal como quitosanos acetilados, alquilados o sulfonados (por ejemplo, éteres O-alquilicos, ésteres O-acílicos, trimetilquitosanos cationizados y quitosanos modificados con polietilenglicol). Los derivados de quitosano se pueden obtener de una variedad de fuentes. Por ejemplo, los quitosanos tiolados se pueden obtener de ThioMatrix Forschungs Beratungs GmbH y Mucibiomer Biotechnologische Forschungs- und Entwicklungs GmbH o preparar por reacción de quitosano con un reactivo tiolado adecuado, por ejemplo, como se describe en la solicitud PCT publicada No. WO 03/020771 A1 o en Roldo et al., *Mucoadhesive thiolated chitosans as platforms for oral controlled drug delivery: synthesis and in vitro evaluation*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 57, 115-121 (2004), Krauland et al., *Viscoelastic Properties of a New in situ Gelling Thiolated Chitosan Conjugate*, Drug Development And Industrial Pharmacy, 31, 885-893 (2005), Bernkop-Schnürch, *Thiomers: A new generation of mucoadhesive polymers*, Advanced Drug Delivery Reviews, 57, 1569-1582 (2005), Bernkop-Schnürch et al., *Thiomers: Preparation and in vitro evaluation of a mucoadhesive nanoparticulate drug delivery system*, International Journal of Pharmaceutics, 317, 76-81 (2006) y Weng et al., *Rheological Characterization of in Situ Crosslinkable Hydrogels Formulated from Oxidized Dextran and N-Carboxyethyl Chitosan*, Biomacromolecules, 8, 1109-1115 (2007).

Se puede emplear una amplia variedad de polisacáridos oxidados en la composición, costra artificial y métodos divulgados. Los polisacáridos ejemplares incluyen agares, alginatos, carragenanos, celulosas, quitinas, quitosano (permitiendo de esta manera que el quitosano se entrecruce usando su equivalente oxidado), sulfatos de condroitina, dextranos, galactomananos, glucógenos, ácidos hialurónicos, almidones y otros polisacáridos biocompatibles capaces de ser oxidados. Los polisacáridos oxidados tal como celulosa, quitina, quitosano, sulfato de condroitina, dextrano, glucógeno, ácido hialurónico y almidón oxidados son preferidos, y almidón oxidado es particularmente preferido. El polisacárido deseablemente se oxida a un grado suficiente para proporcionar grupos aldehído capaces de fomentar la formación de la costra artificial inhomogénea, incohesiva, temporal divulgada. Los agentes o técnicas oxidantes representativos incluyen el uso de a) peryodato de sodio, b) ion hipoclorito en presencia de catalizadores di-tert-alquilnitroxilo, c) oxidación catalizada por metal, usando por ejemplo, rutenio, d) oxidación anhidrida usando, por ejemplo, dióxido de nitrógeno en por ejemplo, un halocarbono, e) oxidación enzimática o quimio-enzimática de almidón, goma guar y otros polisacáridos, y otros agentes y técnicas de oxidación que conocerán los expertos en la materia. Dependiente del agente o técnica de oxidación seleccionada, se pueden emplear una variedad de grados de oxidación, grados de polimerización y sitios de oxidación. Por ejemplo, la oxidación se puede dirigir a un grupo hidroxilo primario (por ejemplo, el grupo 6-hidroxilo en las unidades de anhidroglucosa de los glucanos), produciendo carboxil-polisacáridos con estructuras de anillo conservadas. La oxidación también se puede dirigir a una función diol vecinal presente en un anillo de monosacárido (por ejemplo, el sitio C2-C3 en unidades de anhidroglucosa), produciendo el corte de las unidades de monosacárido y la producción de grupos funcionales dialdehído o dicarboxilo. El contenido en dialdehído de tal polisacárido oxidado puede variar de un grado de oxidación de, por ejemplo, el 2% a virtualmente el 100%, por ejemplo, más del 30% o más del 50% de los sitios de oxidación disponibles. El polisacárido oxidado también puede contener otros grupos funcionales, por ejemplo, grupos hidroxialquilo, grupos catiónicos, grupos carboxilo, y otros grupos ácido. Como una generalización, se pueden emplear cantidades reducidas de polisacárido oxidado en la composición, costra artificial y método divulgados según aumenta el grado de oxidación del polisacárido. Se pueden obtener polisacáridos oxidados ejemplares de una variedad de fuentes comerciales incluyendo CarboMer Inc., Monomer-Polymer and Dajac Labs, Inc. y Sigma-Aldrich Co.

Tanto el quitosano como el polisacárido oxidado se obtienen deseablemente en forma particulada seca, por ejemplo, como gránulos sueltos cuyo diámetro medio de partícula es menor de aproximadamente 1 mm, menor de aproximadamente 100 μm , de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 80 μm , o menor de 1 μm . Alguno o ambos del quitosano y polisacárido oxidado pueden estar triturados, liofilizados o cristalinos si se desea. El quitosano y polisacárido oxidado deseablemente se mezclan estrechamente antes del envío a los usuarios finales, de modo que no se requiera mezclar en el punto de uso. Las cantidades recomendadas de quitosano y polisacárido oxidado en la mezcla en polvo resultante típicamente dependerá de las respectivas funcionalidades y pesos moleculares del quitosano y polisacárido oxidado, por ejemplo, basado en el grado de oxidación del/de los polisacárido(s) oxidado(s). Como una generalización, se pueden usar cantidades menores de polisacárido oxidado cuando se emplean polisacáridos más oxidados. Para algunas aplicaciones, la cantidad de quitosano será preferiblemente tan alta como sea posible para proporcionar buenas propiedades antimicrobianas, y en tales casos será preferible usar una baja cantidad de un polisacárido muy oxidado de modo que se obtenga rápida formación de costra artificial. El quitosano y el polisacárido oxidado pueden ser cada uno, por ejemplo, de aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 90%, de aproximadamente el 20 hasta aproximadamente el 80% o de aproximadamente el 30 hasta aproximadamente el 70% de la mezcla en polvo. Expresado como una proporción, el quitosano y el polisacárido oxidado se pueden, por ejemplo, combinar en una proporción de aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 1:20, de aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:10, o de aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:5.

Comparado al entrecruzamiento usando un aldehído de bajo peso molecular tal como glutaraldehído o genipina, los polisacáridos oxidados parecen proporcionar la formación de costra artificial más rápida al tiempo que evitan el uso

de aldehídos líquidos de bajo peso molecular. Además de su capacidad para reaccionar con grupos amino en el quitosano, los grupos aldehído en el polisacárido oxidado también pueden aumentar la mucoadhesión. Los polisacáridos oxidados pueden proporcionar beneficios adicionales incluyendo biodegradabilidad controlada, biorreabsorbilidad, administración de fármacos o propiedades hemostáticas mejoradas o mejores. La presencia de 5 iones fosfato parece acelerar la reacción de entrecruzamiento. El fosfato se puede proporcionar añadiendo un fosfato en polvo adecuado a la mezcla en polvo de quitosano/polisacárido oxidado.

Las composiciones divulgadas deseablemente están sustancialmente libres de colágeno. Preferiblemente, las composiciones están lo suficientemente libres de colágeno (por ejemplo, no contienen colágeno en absoluto) de 10 modo que sea vendible en todo el mundo para su uso sin restricción en seres humanos.

Las composiciones divulgadas pueden incluir opcionalmente una variedad de otros ingredientes secos. Otros ingredientes ejemplares incluyen ácidos, bases, agentes tamponantes, agentes antimicrobianos, agentes terapéuticos y otros adyuvantes adecuados. Un ácido, base o agente tamponante puede, por ejemplo, ayudar a 15 mantener la composición a un pH apropiado para entrar en contacto con tejido humano, por ejemplo, un pH mayor de 5, un pH casi neutro, o un pH menor de 8,5. Los agentes tamponantes ejemplares incluyen, barbital sódico, glicinamida, glicina, cloruro de potasio, fosfato de potasio, hidrogenofalato de potasio, acetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio y sus ácidos conjugados.

Las composiciones divulgadas deseablemente son inherentemente antimicrobianas sin requerir la adición de un agente antimicrobiano separado. La actividad antimicrobiana puede estar influida por la proporción de quitosano en la composición (proporciones mayores de quitosano tienden a proporcionar mayor actividad antimicrobiana) y por el número de átomos de hidrógeno de amina de quitosano disponibles. Según esto, el uso de derivados de quitosano que contienen bajos números de átomos de hidrógeno de amina disponibles (tal como los derivados N-carboxietilo 20 deseados en el artículo de Wenger et al., mencionado anteriormente) puede estar contraindicado. En cualquier caso, se puede emplear un agente antimicrobiano separado si se desea. Se puede encontrar una lista útil de tales agentes antimicrobianos, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente en EE UU No. US 2007/0264310 A1.

Los agentes terapéuticos ejemplares que se pueden emplear en las composiciones divulgadas incluyen cualquier material adecuado para su uso en los sitios de tratamiento deseados incluyendo analgésicos, anticolinérgicos, 30 agentes antifúngicos, antihistaminas, agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos, agentes antiparasitarios, agentes antivíricos, composiciones biostáticas, agentes quimioterapéuticos/antineoplásicos, citoquinas, descongestionantes, agentes hemostáticos adicionales además de los ya proporcionados por la mezcla en polvo divulgada misma (por ejemplo, trombina), inmunosupresores, mucolíticos, ácidos nucleicos, péptidos, proteínas, esteroides, vasoconstrictores, vitaminas, mezclas de los mismos, y otros materiales terapéuticos que conocerán los expertos en la materia. Se puede encontrar una lista útil de tales agentes terapéuticos, por ejemplo, 35 en la anteriormente mencionada publicación de solicitud de patente en EE UU No. US 2007/0264310 A1.

Otros adyuvantes que se pueden incluir en las composiciones divulgadas incluyen, tintes, pigmentos y otros colorantes (por ejemplo, Rojo No. 3 de FD & C, Rojo No. 20 de FD & C, Amarillo No. 6 de FD & C, Azul No. 2 de FD & C, Verde No. 5 de D & C, Naranja No. 4 de D & C, Rojo No. 8 de D & C, caramelo, dióxido de titanio, colorantes de frutas o verduras tal como polvo de remolacha o beta-caroteno, cúrcuma, pimentón y otros materiales que 40 conocerán los expertos en la materia); indicadores; agentes saborizantes o edulcorantes incluyendo, pero no limitado a aceite de anís, cereza, aceite de canela, aceite de cítrico (por ejemplo, aceite de limón, lima o naranja), cacao, eucalipto, aromáticos herbarios (por ejemplo, aceite de clavo, aceite de salvia o aceite de casia), lactosa, maltosa, mentol, aceite de hierbabuena, sacarina, ciclamato sódico, aceite de menta, sorbitol, sacarosa, vainilla, aceite de gaulteria, xilitol y mezclas de los mismos; antioxidantes y agentes antiespumantes, Las composiciones divulgadas deseablemente no contienen ingredientes que podrían potencialmente dañar los tejidos o estructuras de la mucosa. 50

En esos casos donde es deseable eliminar agua del tejido, por ejemplo, para eliminar líquido de pólipos o tejido edematoso, se puede emplear un agente hiperosmolar en las composiciones divulgadas. Los agentes hiperosmolares ejemplares incluyen furosemida, cloruro de sodio y otras sales que sacan agua del tejido. Cuando es deseable la liberación sostenida o liberación retrasada de un agente terapéutico, también se puede incluir un 55 modificador de la liberación del agente.

La composición divulgada típicamente se someterá a esterilización y se colocará en embalajes sellados adecuados antes del envío a un usuario final. Se puede llevar a cabo personalización propietaria adicional usando un procedimiento de esterilización tal como radiación gamma o procesamiento por haz de electrones (haz de E) para producir la escisión de cadena controlada. La esterilización por radiación ionizante fría (por ejemplo, esterilización por haz de E frío) se puede emplear para limitar el grado de escisión de cadena, como se discute en la solicitud PCT publicada No. WO 2009/132229 A2. 60

La invención se ilustra además en los siguientes ejemplos no limitantes.

65 Ejemplo 1

Se preparó una mezcla en polvo a partir de una mezcla 50:50 de glutamato de quitosano (PROTASAN™ UP G 213 de la unidad NovaMatrix de FMC BioPolymer AS) y almidón oxidado (P9265 dialdehído polimérico de Sigma-Aldrich). La mezcla, identificada posteriormente como carrera No. 1, se evaluó para la mucoadhesión *in vivo* usando un modelo de abazón de hámster en la que dos sitios en cada abazón se sacaron hacia fuera usando papel de lija, seguido por la aplicación de la muestra de prueba a la superficie expuesta. Los animales se ataron por el cuello para prevenir que se arrojara la muestra, y el tiempo de residencia se valuó por inspección visual 1, 3, 5 y 7 días después de la colocación. La mezcla de polvo también se aplicó a un trozo de tripa de salchicha húmeda y se evaluó subjetivamente por un panel de médicos para valorar el riesgo de oclusión de las vías respiratorias según envejecía la mezcla. Se realizaron evaluaciones similares de la mucoadhesión y oclusión de las vías respiratorias en una muestra (carrera No. 2) hecha usando almidón dialdehído 9056 de Monomer-Polymer and Dajac Labs, Inc., como el almidón oxidado, esterilizado por haz de e frío como se describe en la solicitud PCT publicada No. WO 2009/132229 A2. Se evaluaron de forma similar otros siete selladores comercial o experimentalmente disponibles (carrera No. 3 a 9). Los resultados se muestran a continuación.

Tabla 1

Carrera No.	Material	Suministrador	Tiempo de residencia	¿Riesgo de oclusión de aire?
1	Glutamato de quitosano/Mezcla en polvo de almidón oxidado	--	4 de 6 sitios el día 7	No
2	Glutamato de quitosano esterilizado por haz de E frío/Mezcla en polvo de almidón oxidado	--	4 de 4 sitios el día 7	No
3	Polietilenglicol CT3™/sellador de colágeno	AngioTech Pharmaceuticals	0 sitios adheridos en cualquier tiempo	No evaluado
4	Agente de unión líquido DERMABOND™ (un cianoacrilato de octilo)	Ethicon, Inc.	1 de 4 sitios el día 7	sí
5	derma+flex QS™ cianoacrilato de 2-octilo	Chemence Medical Products, Inc.	0 de 4 sitios el día 3	sí
6	Cianoacrilato de 2-butilo HENKEL™	Henkel Corporation	1 de 4 sitios el día 5	sí
7	MEDHESIVE-E™ (derivado adhesivo de moluscos)	Nerites Corporation	1 de 4 sitios el día 7	sí
8	PPTI™ elastina de seda/sellador de polietilenglicol	Protein Polymer Technologies, Inc.	0 sitios adheridos en cualquier tiempo	No evaluado
9	sellador de tejido SANGUIBOND (una mezcla de seroalbúmina bovina/glutaraldehído)	Southeastern Medical Technologies	1 de 4 sitios el día 7	sí

Los resultados en la tabla 1 muestran que los materiales de la carrera No. 1 y la carrera No. 2 proporcionaron tiempo de residencia mucho mejor que los otros materiales probados y en opinión de los médicos evaluadores no presentaron un riesgo de oclusión de aire. Los sitios tratados con los materiales de la carrera No. 1 y la carrera No. 2 también tenían un aspecto inicial diferente que los sitios tratados con los otros materiales ensayados. Los sitios tratados con los materiales de la carrea No.1 y la carrera No. 2 parecían como si una capa fina pero generalmente continua de sal de mesa se hubiera echado sobre el sitio, mientras que los sitios tratados con los otros materiales tenían un recubrimiento líquido translucido o transparente. Era muy fácil determinar donde se habían aplicado los materiales de la carrera No. 1 y la carrera No. 2 y valorar el grado de cobertura y solvatación del polvo inicial.

Ejemplo 2

Se evaluó la mezcla en polvo de la carrera 1, del ejemplo 1 usando un modelo de amigdalectomía canina y se encontró a través de análisis histológico que era no irritante comparado con un control sin tratar. Se realizó un segundo estudio de amigdalectomía canina para valorar el control de hemorragia usando varios ajustes de escisión por electrocauterización y un paso de irrigación realizado poco después de la aplicación del polvo. Se encontró que la mezcla de polvo se adhería bien y controlaba la hemorragia en todos los sitios independientemente del ajuste de electrocauterización. La mezcla de polvo aplicada permaneció en su sitio incluso después de ser irrigada. También se examinó la cicatrización de la fosa amigdalina, y los resultados mostraron que cuanto más bajo era el ajuste de electrocauterización, mejor era la cicatrización observada.

Ejemplo 3

Se evaluó la mezcla en polvo de la carrera 1, del ejemplo 1 en un modelo de hemostasia en biopsia en sacabocados en hígado de cerdo. La mezcla se calificó como hemostática, con rendimientos similares a los proporcionados por la venda HemCon™ de HemCon Medical Technologies, Inc., que es un material hemostático basado en quitosano sobre un refuerzo flexible.

5

Ejemplo 4

Se realizó un tercer estudio de amigdalectomía canina para valorar la eficacia de cicatrización. Diez días después de la aplicación, los sitios de heridas tratadas con la mezcla de polvo de la carrera No. 2, del ejemplo 1 eran aproximadamente el 50% más pequeños que los sitios controles sin tratar.

10

Basado en los estudios realizados y los datos asociados, la mezcla de polvo de quitosano/polisacárido oxidado se adhirió bien a los sitios de heridas, proporcionó hemostasia intraoperativa y proporcionó cicatrización mejorada. La mezcla también parecía ser no irritante, ser adhesiva a la mucosa pero no cohesiva a sí misma, y no era un riesgo de oclusión.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende una mezcla en polvo sustancialmente seca, suelta de partículas de quitosano al menos parcialmente solvables y partículas de polisacárido oxidado al menos parcialmente solvables, mezcla que se adhiere a un sitio quirúrgico o herida humedecida con fluidos corporales y por tanto forma un cuerpo de tipo lámina, sólido, inhomogéneo, incohesivo que se rompe en trozos más pequeños si se desprende del sitio quirúrgico o herida.
- 10 2. Una costra artificial que comprende un cuerpo de tipo lámina, sólido, inhomogéneo, incohesivo adherido a un sitio quirúrgico o herida, el cuerpo comprende una mezcla granular de partículas de quitosano y polisacárido que se rompe en trozos más pequeños si se desprende del sitio quirúrgico o herida.
- 15 3. Una composición según la reivindicación 1 o costra artificial según la reivindicación 2 en donde el quitosano tiene un peso molecular medio en número mayor que 500 kDa.
- 20 4. Una composición según la reivindicación 1 o costra artificial según la reivindicación 2 en donde el quitosano comprende una sal.
- 25 5. Una composición según la reivindicación 1 o costra artificial según la reivindicación 2 en donde el quitosano comprende una sal de glutamato.
- 30 6. Una composición según la reivindicación 1 o costra artificial según la reivindicación 2 en donde el polisacárido comprende celulosa, quitina, quitosano, sulfato de condroitina, dextrano, glucógeno o ácido hialurónico.
- 35 7. Una composición según la reivindicación 1 o costra artificial según la reivindicación 2 en donde el polisacárido comprende almidón.
- 40 8. Una composición según la reivindicación 1 que contiene del 10 al 90% en peso de quitosano y del 90 al 10% en peso del polisacárido oxidado.
- 45 9. Una composición según la reivindicación 1 que contiene del 30 al 70% en peso de quitosano y del 70 al 30% en peso del polisacárido oxidado.
- 50 10. Una composición según la reivindicación 1 o costra artificial según la reivindicación 2 que comprende además un agente antimicrobiano.
11. Una composición según la reivindicación 1 o costra artificial según la reivindicación 2 que comprende además un analgésico, anticolinérgico, agente antifúngico, antihistamina, agente antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo, agente antiparasitario, agente antivírico, composición biostática, agente quimioterapéutico o antineoplásico, citoquina, descongestionante, agente hemostático adicional, inmunosupresor, mucolítico, ácido nucleico, péptido, proteína, esteroide, vasoconstrictor, vitamina o mezcla de los mismos.
12. Una costra artificial según la reivindicación 2 en donde el sitio quirúrgico o herida está en una vía respiratoria.
13. Una costra artificial según la reivindicación 2 que tiene un tiempo de residencia mayor de 1 día.
14. Una costra artificial según la reivindicación 2 que tiene un tiempo de residencia menor de 2 semanas.
15. Una composición según la reivindicación 1 en donde la mezcla en polvo suelta, sustancialmente seca contiene menos del 10% en peso de agua.

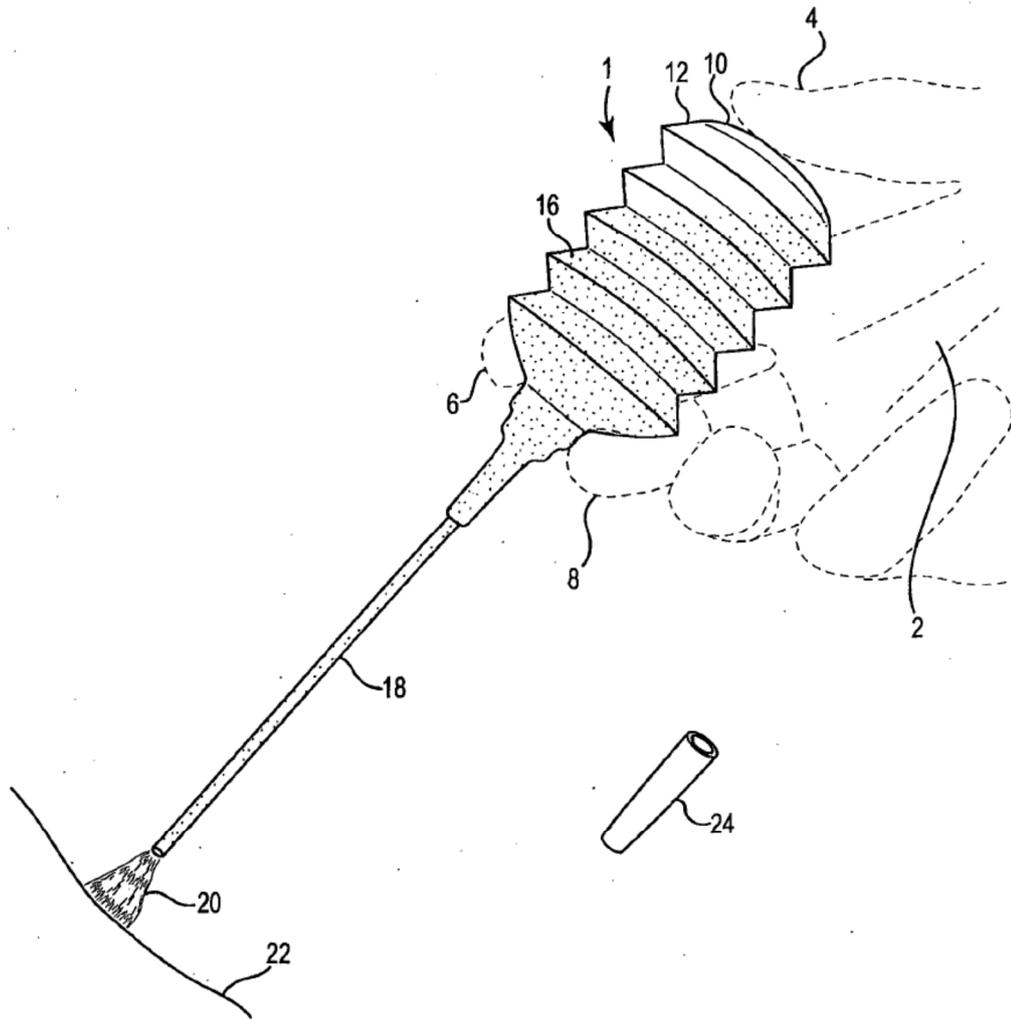


Fig. 1