

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 946**

51 Int. Cl.:

A61K 36/11

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011** **E 11808467 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016** **EP 2654764**

54 Título: **Preparación hemostática que contiene un extracto de musgo de oro**

30 Prioridad:

22.12.2010 US 975589

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

03.06.2016

73 Titular/es:

ETHICON, INC. (100.0%)

U.S. Route 22

Somerville, NJ 08876, US

72 Inventor/es:

WANG, YI-LAN y

MING, XINTIAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 572 946 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).

Preparación hemostática que contiene un extracto de musgo de oro**Descripción****5 Área del Invento**

10 [0001] Este invento se refiere, en general, a agentes y dispositivos para promover la hemostasis y, más particularmente, para el uso de un extracto de un producto "medicinal tradicional chino" que se basa en plantas y los dispositivos que incorporan a dichos agentes extraídos que se basan en plantas para su suministro a heridas sangrantes.

Antecedentes

15 [0002] La sangre es un tejido líquido que incluye glóbulos rojos, glóbulos blancos, corpúsculos y plaquetas dispersas en una fase líquida. La fase líquida es plasma, que incluye a ácidos, lípidos, electrolitos disueltos, y proteínas. Una proteína particular suspendida en la fase líquida es fibrinógeno. Cuando ocurren sangrados, el fibrinógeno reacciona con agua y trombina (una enzima) para formar fibrina, que es insoluble en agua y se polimeriza para formar coágulos.

20 [0003] En una amplia variedad de circunstancias, animales, incluyendo a humanos, pueden sufrir de sangrado debido a heridas o durante procedimientos quirúrgicos. En algunas circunstancias, el sangrado es relativamente menor, y las funciones normales de coagulación de la sangre adicionalmente a la aplicación de primeros auxilios simples es todo lo que se necesita. En otras circunstancias, sangrado sustancial puede ocurrir. Para esta situación se requieren, usualmente, equipos y materiales especializados, así como personal capacitado para administrar el

25 auxilio apropiado.

[0004] En un esfuerzo para solucionar los problemas que se acaban de describir, se han desarrollado materiales para controlar sangrados excesivos.

30 [0005] Los materiales que se han conocido previamente, tales como gelatinas, colágenos, celulosas oxidadas, trombinas, fibrinógenos, y otros materiales han sido utilizados, pero cada una de estas composiciones tiene sus limitaciones. Por ejemplo, un tipo de material para aglutinamiento de la sangre que es conocido en la industria son las proteínas o enzimas derivadas de la sangre, incluyendo el fibrinógeno y/o la trombina, los cuales son caros, necesitan condiciones de almacenamiento especializadas, y requieren purificaciones excesivas para eliminar el

35 potencial de transmisión de infecciones de la sangre.

[0006] La Medicina Tradicional China (TCM - Traditional Chinese Medicine) que se basa en compuestos que son comúnmente herbales o preparaciones que se basan en plantas que han sido utilizados por cientos de años y en muchos casos se basan en usos tradicionales. A pesar de eso, estos medicamentos no necesariamente son

40 apoyados por estudios modernos controlados.

[0007] Las medicinas chinas tradicionales hemostáticas son medicinas tradicionales chinas utilizadas para detener sangrados internos o externos. Algunas de aquellas medicinas han declarado por separado las acciones de "cooling the blood and stopping bleeding by the astringent property, by removing obstructions and by warming channels"

45 ("enfriar la sangre y detener el sangrado debido a una propiedad astringente, al remover obstrucciones y al calentar los canales") y son sugeridos para sangrados en todas las partes del cuerpo, tales como hemoptisis, hematemesis, epistaxis, hematuria, heces con sangre, metrorragia y metrostaxis, sangrado púrpura y traumático. Ejemplos de hierbas chinas que han demostrado tener habilidades hemostáticas, tales como la Daji Radix Cirsii Japonici, la Xiaoji Herba Cephalanoploris y la Heuihua Flos Sophorae.

50

[0008] Algunas preparaciones de TCM son hechas por métodos de infusiones a largo plazo a temperatura ambiente de soluciones alcohólicas que se hacen sobre materiales de TCM que se basan en plantas. Aquellas infusiones son realizadas comúnmente a la temperatura ambiente y son utilizadas como soluciones de etanol.

55 [0009] El Musgo de Oro (Golden Moss) es considerado Medicina Tradicional China (TCM - Traditional Chinese Medicine) que se basa en plantas que ha sido utilizado para el tratamiento de reumatismo, de lumbago, de ciática y de disuria. Cibotium barometz (también llamado Musgo Dorado, Helecho de Cordero de Tartaria (Fern Lamb of Tartary), o Gou-Ji) ha sido usado tradicionalmente como un antiinflamatorio y un analgésico [Q. Wu & X.-W. Yang, J. Ethnopharm 2009, 125, 417-422]. Los pelos amarillos del suelo de sus ribosomas han sido utilizados en

60 cataplasmas en heridas para detener heridas debido a su amplia superficie de contacto. Sin embargo, no hay enseñanzas que presenten que un extracto de Cibotium barometz puede ser usado para aplicaciones hemostáticas y antimicrobianas.

65 [0010] La aplicación publicada número CN 101317916A presenta a una medicina para curar sangrados uterinos, que contiene a los componentes con las siguientes porciones de masa: 3 a 7 porciones de Cibotium barometz, 7 a 12 porciones de Angélica, 5 a 8 porciones de raíz de escutelaria baical, de 8 a 12 porciones de ribosomas de

rehmania preparada, de 4 a 8 porciones de pulpa de longan, de 4 a 8 porciones de pelo carbonizado humano, de 4 a 7 porciones de ribosoma coridalis, de 6 a 10 porciones de raíz de notopterygium y de 7 a 12 porciones de raíz de paeoniflorina. El método de preparación incluye la decocción de los materiales crudos y luego triturarlos para llenar a las bolsas medicinales. Sin embargo, esta preparación es colocada en un líquido para su administración oral, no como un tratamiento hemostático tópico.

Resumen del invento

[0011] Este invento es dirigido a una preparación hemostática, preferiblemente para su uso tópico, que comprende un extracto de los ribosomas del Musgo Dorado, un componente de gelatina y una solución salina. El componente de gelatina es preferiblemente una matriz hemostática de polvo absorbible, y más preferiblemente, la gelatina y el extracto pueden ser mezclados sustancialmente en una forma homóloga en combinación con una solución salina en forma de una fase líquida.

[0012] El extracto de ribosomas de Musgo Dorado es, en una sección, un producto hemostático de una extracción de etanol. La preparación hemostática puede contener alrededor de 1% a alrededor de 2.5 por ciento del extracto de etanol que es efectivo hemostáticamente del Musgo Dorado.

[0013] El extracto de ribosomas del Musgo Dorado es, en otra sección, un producto hemostático de una extracción de agua. La preparación hemostática puede contener alrededor del 0.25 por ciento a alrededor de 2.5 por ciento del extracto de agua que es efectivo hemostáticamente de Musgo Dorado.

[0014] La preparación hemostática puede contener además montos efectivos de uno o más aditivos o compuestos seleccionados de un grupo que consiste de agentes antimicrobianos, surfactantes, antioxidantes, humectantes, agentes humidificadores, lubricantes, espesantes, diluyentes, estabilizadores de irradiación, por ejemplo, eliminadores radicales, plastificantes, y estabilizadores, más particularmente incluyendo un monto mejorador de extrusión de glicerol, y preferiblemente donde el glicerol está presente en un monto que va desde alrededor de 1% a alrededor del 20% masa, basándose en la masa de la fase líquida de la preparación hemostática general.

[0015] Este invento se refiere adicionalmente a un método para suministrar un tratamiento hemostático a un lugar sangrante, que comprende los pasos de formar una preparación hemostática descrita anteriormente, y aplicarla al lugar que está sangrando.

[0016] Este invento se refiere además a un método para elaborar una preparación hemostática semi-líquida que comprende los pasos de hervir los ribosomas del Musgo Dorado en un solvente durante por lo menos una hora, preferiblemente durante por lo menos 48 horas, remover sustancialmente todo el solvente a través de evaporación al vacío para formar un extracto de Musgo Dorado, y mezclar el producto de extracto hemostático del Musgo Dorado con una solución salina y polvo de gelatina. El solvente puede ser un alcohol de masa molecular baja, tal como el etanol o un solvente acuoso. El polvo de gelatina puede estar en la forma de una matriz de polvo hemostático absorbible, y preferiblemente cuando la gelatina y el producto del extracto hemostático son mezclados sustancialmente en forma homogénea en combinación con una solución salina en forma de una fase líquida. El producto de extracto hemostático es, preferiblemente, sustancialmente libre de etanol.

Descripción breve de las figuras

[0017]

La figura 1 ilustra los resultados *in vivo* del estudio A de eficacia hemostática, con los tiempos de hemostasis en minutos graficados para algunos artículos de prueba que contenían agentes y controles hemostáticos.

La figura 2 ilustra los resultados *in vivo* del estudio B de eficacia hemostática, con los tiempos de hemostasis en minutos graficados para algunos artículos de prueba que contenían agentes y controles hemostáticos.

Descripción detallada del invento

[0018] Este invento es dirigido hacia una pinza hemostática hecha de un extracto de un producto TCM que se basa en plantas, preferiblemente un extracto de una planta que se conoce comúnmente como Musgo Dorado, y una matriz de gelatina absorbible, que tiene propiedades anti microbianas y hemostáticas.

[0019] Los inventores descubrieron que, en una sección, un extracto de etanol de Musgo Dorado, un componente de Medicina Tradicional China (TCM - Traditional Chinese Medicine), también se conoce como *Cibotium Barometz de Medicina Tradicional China, también conocido como* Cordero Vegetal de Tartaria, o Gou-Ji, puede combinarse con pasta de gelatina, tal como SURGIFLO™, para producir un material hemostático que tiene una alta eficacia, comparable a la combinación de trombina humana y SURGIFLO™.

[0020] Ventajosamente, el agente hemostático descubierto tiene propiedades anti microbianas. Ventajosamente, el

agente hemostático descubierto tiene una estabilidad mejorada y es efectivo en cuanto a costos en comparación de los agentes hemostáticos derivados de sangre convencionales.

[0021] Preparación del extracto GM. Ribosomas secos del suelo de *Cibotium barometz* (Jinzhou, China) pueden ser sujetos a un proceso de extracción utilizando ya sea, agua desionizada (DI) o, preferiblemente, una solución con un 95% de etanol que se mantiene bajo condiciones de reflujo durante por lo menos 48 horas. Para propósitos de esta aplicación, un ribosoma es un tallo característicamente horizontal de una planta de *Cibotium barometz* que usualmente se encuentra bajo tierra, a menudo enviando sus raíces y brotes de sus nodos. La *Cibotium barometz*, a veces referida como Helecho de Gallina Dorada, Helecho Lanoso, es una especie de helecho en la familia de helechos de Dicksoniaceae. *C. barometz* es nativo de partes de China y de la parte occidental de la península malaya.

[0022] En un método, el matraz de vidrio que contiene ribosomas secos de suelo de Musgo Dorado (D-GM - dry ground rhizomes of Golden Moss) es colocado en un baño de agua caliente que se mantiene a temperaturas de entre 85 °C y 100 °C, más preferiblemente alrededor de 100 °C. Agua de enfriamiento circula en la camisa de refrigeración del tubo de reflujo a una temperatura de aproximadamente 4 °C para que el solvente se condense y regrese al matraz de vidrio en una forma convencional.

[0023] Después de realizar la extracción, el material del extracto solvente es liofilizado mediante un proceso de liofilización estándar conocido en la industria, el producto liofilizado es designado a continuación como GM-W. El extracto puede ser concentrado a una temperatura elevada, tal como más que 50 °C, preferiblemente alrededor de 60 °C y bajo presión reducida para eliminar sustancialmente a todo el solvente, ya sea etanol o agua, y obtener un extracto con un 6.8 por ciento de producción (basándose en el peso de los ribosomas secos de suelo iniciales), el producto es designado a continuación como TCM-GM-E. Los estratos fueron hechos en una solución de trabajo a un 10% y a un 1% para pruebas in vitro e in vivo. Un ultra-sonicador puede ser utilizado para hacer soluciones homogéneas.

Descripción de portadores de gelatina.

[0024] el material de gelatina de este invento es preferiblemente una esponja o pasta que se basa en gelatina insoluble en agua permeable a líquidos. La gelatina, que está en una forma desnaturalizada de colágeno proteínico, ha sido utilizada en una variedad de recubrimientos de heridas. Puesto que los geles de gelatina tienen un punto de derretimiento relativamente pequeño, no son muy estables a la temperatura del cuerpo. Por lo tanto, es imperativo estabilizar estos geles para establecer enlaces transversales entre las cadenas proteínicas. En la práctica, esto se obtiene usualmente al tratar a la gelatina con glutaraldehído o formaldehído. Por lo tanto, la gelatina enlazada transversalmente puede ser fabricada en esponja secas que son útiles para inducir hemostasis en heridas sangrantes o triturarse en una forma específica.

[0025] El término "gel" es utilizado en este documento para denotar a una red polimérica hidratada expandida que es esencialmente continua en todo su volumen. Un gel proteínico es compuesto de una red esencialmente continua de moléculas proteínicas enlazadas y un solvente líquido (comúnmente acuoso), que llena el espacio dentro de la matriz proteínica. La matriz proteínica ejerce una resistencia viscosa fuerte en las moléculas solventes, evitando que fluya libremente. Las moléculas componentes que conforman a la red de gel podrían estar enlazadas con enlaces iónicos, hidrofóbicos, metálicos o covalentes. El enlace covalente es el más térmicamente estable de estos enlaces.

[0026] En una sección, composiciones esterilizadas de este invento pueden contener partículas sólidas, porosas o no porosas o un polímero biocompatible adecuado para su uso en hemostasis, un líquido biocompatible y el extracto hemostático tal como se describió anteriormente como sus 3 componentes primarios. Extractos en partículas, líquidos y hemostáticos son combinados y mezclados bajo condiciones efectivas para suministrar una composición hemostática sustancialmente homogénea comprendida de una fase líquida continua conformada del extracto hemostático y que tiene partículas poliméricas sólidas que están dispersadas homogéneamente en la sustancia. El monto y el diámetro promedio de las partículas contenidas en la composición y los montos relativos del extracto sólido, líquido y hemostático son efectivos para suministrar la composición con las propiedades hemostáticas y físicas, tal como se describe en este documento más adelante.

[0027] Tal como se utiliza aquí, los términos "continuo" y "discontinuo" son utilizados en el sentido normal de aquellas palabras en el contexto de la nomenclatura estándar utilizada para definir y describir dispersiones.

[0028] Tal como se utiliza aquí, el término "sustancialmente homogéneo" denota que el estado físico de las composiciones o de las pastas en las que partículas sólidas están dispersadas uniformemente a lo largo de la fase líquida continua tal como la tasa de sólido:líquido y la densidad de cualquier porción o sección transversal de la composición o de la pasta son sustancialmente las mismas.

[0029] Tal como se utiliza aquí, el término "estéril" se refiere sustancialmente a libre de gérmenes y/o microorganismos vivos tal como se reconoce y se describe más adelante de acuerdo a estándares gubernamentales relacionados con composiciones y dispositivos médicos descritos y declarados en este documento.

[0030] Tal como se utiliza aquí, el término “hemostático” o “propiedades hemostáticas”, se refieren a la capacidad de detener o minimizar el sangrado, tal como entendería una persona con conocimiento en la industria de hemostasis, tal como se describirá más adelante en varios ejemplos de la especificación.

[0031] Una variedad de polímeros naturales, semi - sintéticos o sintéticos biocompatibles podrían ser utilizados para preparar las partículas sólidas utilizadas en las composiciones de este invento. El polímero seleccionado deberá ser sustancialmente insoluble en el líquido escogido para la composición particular. Preferiblemente, son utilizados polímeros biodegradables insolubles en agua que suministran actividades mecánicas, químicas y/o biológicas. Los polímeros que podrían ser utilizados incluyen, sin limitarse, a proteínas y polisacáridos. Los polisacáridos podrían ser utilizados son celulosa oxidada, quitosano, quitina, alginato, alginato oxidado y levadura oxidada. Polímeros biocompatibles utilizados para preparar a las partículas, preferiblemente en una proteína desnaturalizada o con enlaces transversales, tal como gelatinas, colágenos, fibrinógenos, o fibronectinas. Un polvo preferido de gelatina es un polvo de gelatina parcialmente reticulado preparado por medio de una esponja de trituración de gelatina con partículas que tienen un diámetro promedio de desde alrededor de 40 micrones a hasta alrededor de 1200 micrones, más preferiblemente desde alrededor de 100 micrones a alrededor de 1000 micrones, tal como se determina mediante difracción laser.

[0032] Las composiciones estériles de este invento comprenden preferiblemente a una fase líquida continua en la cual el extracto hemostático y las partículas que se basan en gelatina sólida son dispersadas. Dependiendo del dispositivo médico específico y su uso, el líquido podría ser acuoso o no acuoso. Preferiblemente, la fase líquida es acuosa. Líquidos acuosos podrían incluir, sin limitarse, a soluciones acuosas biocompatibles tales como el cloruro de calcio y sustancias salinas. Más preferiblemente, la fase líquida comprende a una sustancia salina. La fase líquida y la fase de partículas sólidas están presentes en montos efectivos relativos para suministrar una composición, de, por ejemplo, una pasta, o un líquido espeso, adecuado para ser utilizado para suministrar hemostasis. En ciertas secciones, la tasa de la masa de las partículas sólidas en relación al líquido estuvo generalmente en desde alrededor de 1:1 a alrededor de 1:12, o desde alrededor de 1:3 alrededor de 1:8 o incluso a alrededor de 1:5.

[0033] Composiciones de este invento incluyen a composiciones aquí descritas que son estériles, y que han sido irradiadas con un nivel de, por ejemplo, irradiación de ionización. Aquella irradiación podría incluir irradiación con un rayo e o gama. El nivel de irradiación y las condiciones de esterilización, incluyendo el tiempo en el cual las composiciones son irradiadas, son aquellas que suministran composiciones estériles, tal como se define en este documento. Una vez que se tiene el beneficio de esta presentación, una persona con conocimiento en la industria podrá determinar fácilmente el nivel necesario de irradiación para suministrar a composiciones estériles.

[0034] Las composiciones hemostáticas podrían comprender además montos efectivos de uno o más aditivos o compuestos, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, surfactantes, antioxidantes, humectantes, agentes humidificadores, lubricantes, espesantes, diluyentes, estabilizadores de irradiación, por ejemplo, eliminadores radicales, plastificadores, y estabilizadores. Por ejemplo, el glicerol podría ser agregado para mejorar la capacidad de extrusión o de inyección de la composición. Cuando es utilizado, el glicerol podría estar presente en las composiciones en alrededor de un 0% a alrededor de un 20% masa, basándose en la masa de la fase líquida. Preferiblemente, la composición podría comprender a desde alrededor de 1% a alrededor del 10% masa de glicerol, basándose en la masa de la fase líquida. Más preferiblemente, las composiciones podrían comprender a desde alrededor de 1% a alrededor del 5% masa de glicerol, basándose en la masa de la fase líquida.

[0035] Adicionalmente, aminos cuaternarias podrían ser utilizadas para suministrar propiedades mejoradas de las composiciones. Por ejemplo, cloruro de benzalconio, Polibreno u Onámero M podrían ser utilizados a niveles de hasta 1% masa, basándose en la masa de la fase líquida. Preferiblemente, se utiliza cloruro de benzalconio a niveles de desde alrededor de 0.001 por ciento a alrededor de 0.01 por ciento masa, basándose en la masa de la fase líquida. Más preferiblemente, las composiciones podrían comprender a desde alrededor del 0.002 a alrededor de 0.006 por ciento masa de cloruro de benzalconio, basándose en la masa de la fase líquida. Se cree que las aminos cuaternarias podrían realizar funciones múltiples, actuando como un agente antimicrobiano, un agente espumante, un eliminador radical y como una neutralizador de heparina.

[0036] Aquellas composiciones hemostáticas podrían comprender además a neutralizadores de heparina, pro coagulantes adicionales o agentes hemostáticos, tal como el fibrinógeno, la fibrina, el factor Xa o el factor Vila. El término “monto efectivo”, se refiere a aquel monto necesario para suministrar a las composiciones aquellas propiedades para las cuales se está agregando el aditivo. El monto efectivo también es limitado por el monto máximo que puede ser agregado sin causar efectos biológicos negativos.

Métodos para incorporar el extracto a portadores de gelatina.

[0037] En una sección para elaborar composiciones del invento, una pasta sustancialmente homogénea es preparada al mezclar a las partículas con el líquido para formar una pasta uniforme. El líquido incluye el material del extracto hemostático y podría incluir montos efectivos de otros aditivos allí disueltos tal como se describió anteriormente. La mezcla puede lograrse por medio de extrusión o al mezclar en un espacio confinado bajo condiciones efectivas para suministrar una dispersión uniforme de las partículas sólidas en la fase líquida.

[0038] Alternamente, un mezclador, por ejemplo, un mezclador planetario doble, podría ser utilizado para elaborar composiciones de este invento. El líquido que contiene al material del extracto hemostático es agregado al mezclador. El líquido podría incluir montos efectivos de aditivos allí disueltos antes de la adición de partículas en la solución. Por ejemplo, una solución salina que contiene material del extracto hemostático, glicerol y cloruro de benzalconio podría ser preparada y luego agregada al mezclador. Las partículas sólidas son agregadas al mezclador al pasar del tiempo con una mezcla continua hasta que todos los ingredientes han sido agregados. Se continúa con la mezcla hasta el momento en que la composición sustancialmente homogénea es formada conteniendo a las partículas sólidas dispersadas uniformemente a lo largo de la fase líquida continua.

[0039] En una sección alterna, el extracto hemostático es aplicado en forma de aerosol o esparciéndose en una superficie mayor de una esponja sustancialmente seca.

[0040] Las composiciones hemostáticas preparadas tal como se mencionó anteriormente pueden ser esterilizadas para suministrar composiciones estériles que contienen al extracto hemostático. En algunas secciones, las composiciones son transferidas a un dispositivo médico tal como se describió anteriormente y el dispositivo que contiene a la composición hemostática que es esterilizada, preferiblemente, por medio de radiación de ionización. Más preferiblemente, esterilización por medio de irradiación gamma tal como se utiliza de ejemplo en este documento.

[0041] Dispositivos médicos en los cuales las composiciones hemostáticas de este invento podrían utilizarse incluyen a cualquier dispositivo que se está usando actualmente para aplicar una pasta o líquido espeso hemostático que es capaz de fluir o inyectarse a un lugar o herida que requiera hemostasis. Una esponja puede ser aplicada manualmente o por otros medios en una forma convencional. El lugar que requiere hemostasis podría ser el resultado de una lesión o de un procedimiento quirúrgico. Ejemplos de dispositivos o aplicadores incluyen a jeringas tales como las jeringas de Becton Dickinson o Monoject luer. Otros dispositivos son presentados en detalle en la patente de Estados Unidos número 6,045,570.

[0042] EJEMPLO 1. Estudio de coagulación de la sangre in vitro. Los inventores realizaron una prueba de coagulación de la sangre in vitro con 200 µl de cada solución de prueba que fueron agregados a matraces limpios de vidrio que contenían 200 µl de sangre porcina fresca. Los artículos de prueba incluyeron:

Una Sustancia salina Normal
10% de extracto de etanol de TCM-GM-E
10% de extracto de agua de TCM-GM-W
1% de extracto de etanol de TCM-GM-E
1% de extracto de agua de TCM-GM-W

[0043] Después de que los matraces están reposando a la temperatura del cuarto durante 4 minutos, los matraces fueron dados la vuelta de arriba para abajo. Se observó un coágulo de sangre significativo en el matraz que contenía un 10% de extracto de etanol de TCM, en comparación a los otros artículos probados. Por lo tanto, el 10% del extracto de etanol de TCMGM-E mostró una buena eficacia en las pruebas cualitativas in vitro.

[0044] EJEMPLO 2. Estudio A de la eficacia hemostática in vivo. El estudio de actividad hemostática fue realizado utilizando el modelo de perforación de biopsia de bazo porcino, con la herida perforada con una apertura de 6 mm de ancho por 3 mm de profundidad que fue realizada en el bazo y el artículo de prueba fue aplicado al lugar de la herida que se creó recientemente seguido por una presión digital oclusiva (taconado). La presión fue aplicada inicialmente durante 30 segundos y se tomó el tiempo usando temporizador electrónico. Después del taponamiento de 30 segundos, se discontinuó la presión digital; la almohadilla tipo gasa en el artículo fue removida inmediatamente. Se ejecutó un período de evaluación de hemostasis de 30 segundos. Si sangrado de flujo libre no se observaba en 30 segundos, el tiempo para la hemostasis era tomado en cuenta, en un formato de segundos de minutos, y las pruebas concluían para ese artículo. Si se observaba un sangrado libre, la presión y la gasa eran aplicados nuevamente durante 30 segundos adicionales de taponado y con periodos de observación hasta que se haya logrado la hemostasis o hasta que el período de prueba alcanzase los 10 minutos. La hemostasis fue determinada mediante la terminación del sangrado de flujo libre en menos de 10 minutos.

[0045] Refiriéndonos ahora a la figura 1, los tiempos para lograr la hemostasis en minutos fueron graficados para algunos artículos de prueba que contenían agentes y controles hemostáticos. Los artículos de prueba incluyeron mezclas de 6 ml de pastas SURGIFLO® (SFL) que se basan en gelatina con 2 ml de sustancia salina normal. 2 ml de 1-10% de extractos (etanol, agua) de TCM-GM en una solución salina normal.

2 ml de una solución de EVITHROM™ que contiene principalmente a trombina humana (la composición completa de Evithrom® contiene trombina humana (800-1200 IU/mL), cloruro de calcio, albúmina humana, manitol, acetato de sodio y agua para su inyección).

En la prueba, SURGIFLO® fue mezclado cuidadosamente con el material hemostático por medio de los siguientes pasos: 1. Se sacaron 2 ml de la solución de material hemostático en una jeringa vacía; 2. Se mezclaron los 2 componentes al adherir un conector sin fugas a una jeringa pre-llenada y la adherencia de la solución de material hemostático en una matriz pre-llenada; 3. Se continuó mezclando los componentes al empujar al material combinado

hacia atrás y hacia adelante hasta que la consistencia este uniforme), y se aplicó a la herida, haciendo las medidas tal como se indicó anteriormente.

[0046] Tal como puede verse en la figura uno, el extracto de etanol de SFL/ 1% de TCM-GM-E mostró una eficacia similar que SFL/EVITHROM en una prueba in vivo, con un tiempo de hemostasis justo por debajo de un minuto.

[0047] Los resultados con una sustancia salina normal utilizada como control mostraron un tiempo de hemostasis de hasta 4.8 minutos. El SFL/1% de TCMGM-E así como el SFL/1% de TCM-GM-W y el SFL/10% de TCM-GM-W mostraron tiempos para la hemostasis de alrededor de 2.3-2.6 minutos.

[0048] EJEMPLO 3. Estudio B de la eficacia hemostática in vivo. El estudio de la actividad hemostática fue realizado utilizando un modelo de perforación de biopsia de bazo porcino con los parámetros de prueba similares a aquellos descritos en el ejemplo 4, con la apertura de herida perforada de 6 mm de ancho por 3 mm de profundidad y un tiempo de taponamiento de: 30 segundos; tiempo de observación: 30 segundos.

[0049] Refiriéndonos ahora a la figura 2, los tiempos de hemostasis en minutos son graficados para algunos artículos de prueba que contenían a agentes y a controles hemostáticos. Los artículos de prueba incluyeron a mezclas de 6 ml de SURGIFLO® (SFL) en forma de una pasta que se basa en gelatina con 2 ml de una sustancia salina normal.

2 ml de 1-10% de extractos (etanol, agua) de TCM-GM en una sustancia salina normal.

2 ml de una solución de EVITHROM™ que contiene principalmente a trombina humana (la composición completa de Evithrom® contiene trombina humana (800-1200 IU/mL), cloruro de calcio, albúmina humana, manitol, acetato de sodio, y agua para su inyección).

2 ml de 1-10% de YNBY (polvo Yunnan Baiyao), una preparación TCM muy conocida designada especialmente por manuales TCM para su uso como una sustancia hemostática. Las mezclas de prueba también incluyeron mezclas que se basan en polvo de celulosa regenerada oxidada (ORC - oxidized regenerated cellulose), una sustancia hemostática muy conocida y utilizada ampliamente, donde dicho polvo es hecho al triturar al material de ORC.

0.983 g de polvo ORC con

2 ml de sustancia salina normal

2 ml de un 10% de extracto (etanol) de TCM-GM en una sustancia salina normal

2 ml de un 10% de YNBY

En la prueba, el SURGIFLO® o el polvo ORC fueron mezclados cuidadosamente con el material hemostático y aplicados a la herida, realizando las medidas tal como se indicó anteriormente.

[0050] Tal como puede verse en la información presentada en la figura 2, las composiciones que se basan en ORC mostraron periodos más largos para alcanzar la hemostasis, que variaban de desde 8-10 minutos. Los resultados de SFL con sustancias salinas normales utilizadas como control mostraron un tiempo tan largo como 4.5 minutos para alcanzar la hemostasis.

[0051] El SFL/4%-10% de TCM-GM-E mostró tiempos de hemostasis de alrededor de 2.8-3.4 minutos, con los tiempos particularmente rápidos de SFL/6%-10% de TCM-GM-E con 2.8-3.1 minutos, generalmente comparables a la información obtenida con EVITHROM que contiene trombina humana que demostró tiempos de hemostasis de 2.6 minutos.

[0052] Los artículos de prueba que contenían YNBY y concentraciones bajas de un 1%-2% de TCM-GM-E mostraron tiempos largos para alcanzar la hemostasis, que variaban desde 5.2 a 6.7 minutos.

[0053] Basándonos en los resultados presentados en los ejemplos 4 y 5, las mezclas de 2 ml de la pasta SURGIFLO® que se basa en gelatina con un 6%-10% de TCM-GM-E en una sustancia salina mostraron tiempos para alcanzar la hemostasis que eran generalmente comparables a las mezclas de SURGIFLO® con soluciones de trombina humana y significativamente mejor que las mezclas con sustancia salina.

[0052] Basándose en los resultados presentados en el ejemplo 4, las mezclas de la pasta de SURGIFLO® que se basan en gelatina con 2 ml de 1%-10% de TCM-GM-W en sustancia salina o con 2 ml de 1% de TCM-GM-E en sustancia salina mostraron tiempos para alcanzar la hemostasis que generalmente eran mejores que las mezclas de SURGIFLO® con sustancia salina.

[0055] EJEMPLO 4. Refiriéndonos ahora a la tabla 1, se probó la eficacia antibacteriana in vitro probando a las bacterias en el medio de TSB (caldo de soya triptico) que contenía a TCM-GM-E a alrededor de 6 log CFU/ml de inóculo. La eficacia fue evaluada al enumerar bacterias viables después de 24 horas de incubación a 37 °C. El control fue una solución nula de 450 ppm de etanol en un medio de TSB. Los inventores han descubierto inesperadamente una eliminación de 3-5 log a un nivel de 450 ppm para S. aureus y E. coli indicando una eficacia alcanzada de alrededor de 450 ppm para las bacterias G+ y G-.

Tabla 1. Eficacia antibacteriana in vitro

TCM-GM-E (ppm)	S. aureus (CFU/mL)	E. coli (CFU/mL)
Control*	1 x 10 ⁵	2 x 10 ⁵
225 ppm	5 x 10 ⁴	1 x 10 ⁵
450 ppm	<10	35

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. Una preparación hemostática tópica conformada de:

un extracto de ribosomas de Cibotium Barometz,
una gelatina,
y una solución salina

2. La preparación hemostática de la reivindicación 1, donde la gelatina comprende una matriz de polvo hemostático absorbible.

3. La preparación hemostática de la reivindicación 2, donde la gelatina y el extracto lo son mezclados sustancialmente en forma homogénea en combinación con una solución salina en forma de una fase líquida.

4. La preparación hemostática de la reivindicación 3, donde el extracto de ribosomas de Cibotium Barometz es un extracto de etanol, preferiblemente comprendiendo de alrededor de 1% a alrededor del 2.5 por ciento del extracto de etanol de Cibotium Barometz.

5. La preparación hemostática de la reivindicación 3, donde el extracto de Cibotium Barometz es un extracto de agua, preferiblemente que comprende desde alrededor de 0.25 por ciento a alrededor del 2.5 por ciento del extracto de agua de Cibotium Barometz.

6. La preparación hemostática de la reivindicación 1 que comprende además a cantidades efectivas de uno o más aditivos o compuestos seleccionados de un grupo que consiste de agentes antimicrobianos, surfactantes, antioxidantes, humectantes, agentes humidificadores, lubricantes, espesantes, diluyentes, estabilizadores de irradiación, por ejemplo, eliminadores de radicales, plastificadores y estabilizadores.

7. La preparación hemostática de la reivindicación 1 que comprende además una cantidad de mejorador de exclusión de glicerol, preferiblemente donde el glicerol está presente en una cantidad que va desde alrededor del 1% a alrededor del 20% masa, basándose en la masa de la fase líquida.

8. La preparación hemostática de la reivindicación 1 para su uso para suministrar un tratamiento hemostático a un lugar de sangrado, conformado del paso de aplicar la preparación hemostática al lugar sangrante.

9. La preparación hemostática de acuerdo a la reivindicación 8, para su uso en un método para suministrar un tratamiento hemostático y antimicrobiano a un lugar de sangrado, que comprende el caso de aplicar la preparación hemostática al lugar de sagrado.

10. Un método para elaborar una preparación hemostática semi-líquida conformado de los pasos de:

hervir ribosomas de Cibotium Barometz en un solvente durante por lo menos una hora, preferiblemente durante por lo menos 48 horas, remover sustancialmente todo el solvente a través de evaporación al vacío para formar un extracto de Cibotium Barometz, y
mezclar el extracto de Cibotium Barometz con una solución salina y un polvo de gelatina.

11. El método de la reivindicación 10, donde el solvente es etanol o agua.

12. El método de la reivindicación 11, donde el polvo de gelatina comprende una matriz absorbible de polvo hemostático.

13. El método de la reivindicación 12, donde la gelatina y el extracto son mezclados sustancialmente en una forma homogénea en combinación con una solución salina en forma de una fase líquida.

14. El método de la reivindicación 13, donde el extracto de Cibotium Barometz es sustancialmente libre de etanol.

15. El método de la reivindicación 14, donde la concentración del extracto de Cibotium Barometz en la preparación hemostática semi-líquida varía desde alrededor del 0.25 por ciento a alrededor del 2.5 por ciento masa.

FIGURA 1

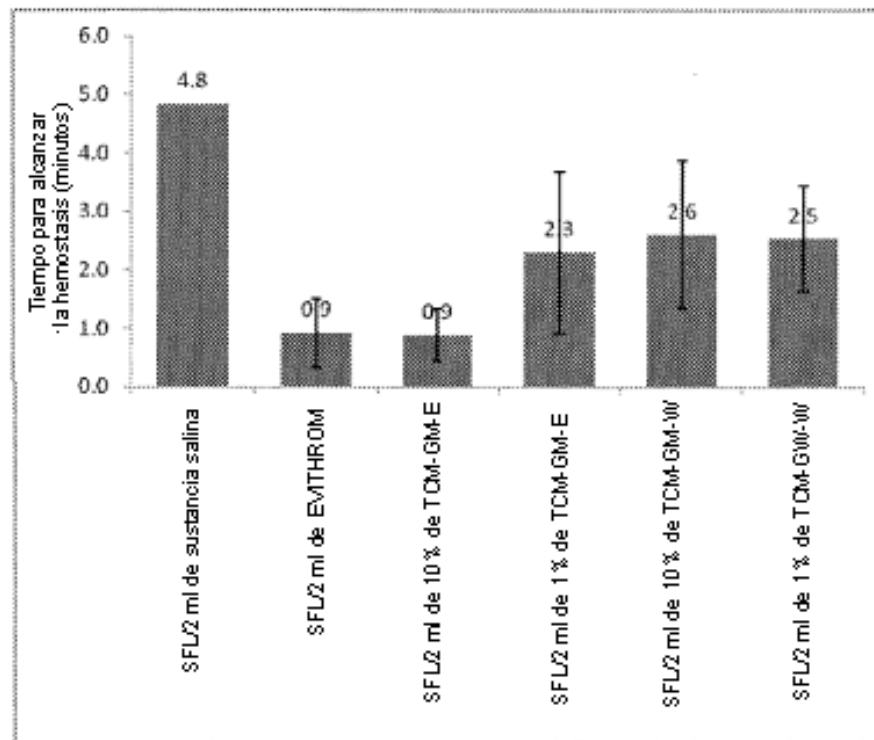


FIGURA 2

