

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 131**

51 Int. Cl.:

A61P 7/04	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01)
A61K 38/48	(2006.01)
C12N 9/74	(2006.01)
C12Q 1/56	(2006.01)
A61L 26/00	(2006.01)
A61K 9/12	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2004 PCT/US2004/023779**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.02.2005 WO05016257**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2004 E 04757245 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 1660042**

54 Título: **Proceso para elaborar composiciones hemostáticas y a dispositivos que contienen a aquellas composiciones**

30 Prioridad:

07.08.2003 US 493116 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.05.2017

73 Titular/es:

**ETHICON, INC. (100.0%)
U.S. ROUTE 22
SOMERVILLE, NJ 08876, US**

72 Inventor/es:

**PENDHARKAR, SANYOG, M.;
GORMAN, ANNE, J.;
ZHANG, GUANGHUI;
RIVERA, ADA y
LOONEY, DWAYNE, LEE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 612 131 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

Proceso para elaborar composiciones hemostáticas y a dispositivos que contienen a aquellas composiciones

5 ÁREA DEL INVENTO

Este invento se refiere a métodos para elaborar composiciones hemostáticas fluidas y dispositivos que contienen a aquellas composiciones.

10 ANTECEDENTES DEL INVENTO

Elementos hemostáticos que se basan en gelatina, en forma de esponja sólida o en polvo, pueden obtenerse comercialmente y se utilizan en procedimientos quirúrgicos. El polvo de gelatina, cuando se mezcla con fluidos, puede formar una pasta o una sustancia espesa que es útil como un elemento hemostático fluido, que puede desplazarse e inyectarse para difundir el sangrado, particularmente en superficies no uniformes o áreas difíciles de alcanzar. La solución espesa convencional se prepara en el punto de servicio mediante agitación mecánica y mediante la mezcla del polvo y del líquido para facilitar uniformidad a la composición. La pasta se coloca entonces en un sistema de administración o en un aplicador, por ejemplo, una jeringa, y se aplica a la herida.

La desventaja principal de este método es la necesidad de mezclar el polvo con el líquido, amasarlo en una pasta y llenarlo en el dispositivo escogido de administración, todo en el momento en que se necesita y en el punto de atención. Las manipulaciones consumen tiempo y potencialmente podrían comprometer la estabilidad del producto administrado dependiendo en el entorno en que se esté utilizando. Por lo tanto, existe una necesidad de una composición hemostática, fluida, estéril que esté lista para utilizarse en el punto de servicio y que pueda prepararse con una manipulación mínima y sin riesgos de comprometer la esterilidad del producto.

GB1018647 presenta " Un método para estabilizar una dispersión acuosa de fosfolípidos hemostáticos " ("un método para estabilizar una dispersión acuosa de fosfolípidos hemostáticos"). WO01/97873 presenta a " Un hemostato de colágeno basado en colágeno líquido de pH neutro y de baja densidad " ("un elemento hemostático de colágeno que se basa en colágeno líquido de pH neutro y de baja densidad"). WO94/23788 presenta un sistema para formar a "Una corriente de fluido finamente dispersada del agente hemostático particulado en la corriente de gas continua " ("un chorro de un fluido dispersado finamente del agente hemostático en partículas en el chorro continuo de gas"). US 2002/0193448 A1 describe composiciones poliméricas reticuladas biocompatibles y métodos para su uso.

Sería deseable si un dispositivo hemostático, por ejemplo, un sistema de administración tal como una jeringa u otro aplicador, estuviesen previamente llenados con una composición hemostática y que estén disponibles para el cirujano en el punto de servicio sin la necesidad de manipulaciones adicionales o con manipulaciones o preparaciones mínimas. La composición hemostática pre-llenada en el dispositivo o en el aplicador debería ser estéril y fluida y debería requerir un tiempo mínimo de preparación y una fuerza mínima cuando se desplace o se inyecte a través del sistema de administración en el punto de atención. También sería conveniente el diseñar procesos para elaborar a aquellas composiciones que sean comercialmente viables, que mantengan un entorno aceptable en el lugar de trabajo y que faciliten un dispositivo llenado previamente que contenga a una composición hemostática que sea fluida y físicamente estable. Este invento facilita dichos procesos.

45 RESUMEN DEL INVENTO

Este invento se dirige a procesos para elaborar composiciones hemostáticas fluidas y dispositivos que son adecuados para su uso para aplicar a dichas composiciones hemostáticas fluidas y que contienen a las composiciones hemostáticas fluidas allí incluidas. En un proceso para elaborar a la composición hemostática fluida, un primer volumen de un líquido biocompatible se introduce en un matraz de mezcla equipado con un sistema para mezclar al líquido. Un 2º volumen de gas biocompatible se introduce en el volumen del líquido mientras que el sistema de mezcla está operando bajo condiciones efectivas para mezclar al líquido y al gas entre sí para formar una espuma. La espuma comprende a una fase discontinua de gas que contiene al gas disperso a través de una fase continua líquida que contiene al líquido. Un monto de partículas sólidas de un polímero biocompatible adecuado para su uso en hemostasia que se selecciona de un grupo que consiste de proteínas escogidas de un grupo que consiste de gelatina, colágeno, fibrinógeno y fibronectina, y polisacáridos y que es sustancialmente insoluble en el líquido se introduce a la espuma y la espuma y las partículas sólidas se mezclan entre sí bajo condiciones efectivas para formar una composición sustancialmente homogénea que comprende a la fase discontinua de gas y a las partículas sólidas que están dispersas sustancialmente homogéneamente en toda la fase continua líquida. La tasa del volumen del líquido, del volumen de gas y del monto de partículas sólidas varía desde alrededor de 1:2:1 a alrededor de 1:12:13, basándose en la masa: el volumen: el volumen (gramos: mililitros: mililitros) donde dicho polímero biocompatible se selecciona de un grupo que consiste de proteínas escogidas de un grupo que consiste de gelatina, de colágeno, de fibrinógeno y de fibronectina, y de polisacáridos. La composición hemostática fluida comprende además a un monto funcionalmente efectivo de trombina. La composición hemostática fluida formada de esa forma se transfiere a un dispositivo adecuado para aplicar a la composición hemostática fluida a una parte del

cuerpo que requiera hemostasia bajo condiciones efectivas para mantener la dispersión sustancialmente homogénea de la fase de gas y de las partículas sólidas a lo largo de la fase líquida. El dispositivo que comprende a la composición hemostática fluida allí dispuesta es sujeto, o expuesto, a condiciones efectivas para facilitar un dispositivo estéril que contenga a una composición hemostática fluida estéril. Las composiciones y dispositivos elaborados por los procesos de este invento podrían prepararse con una buena anticipación de tiempo de uso y no necesitan prepararse en el punto de atención, sin embargo, mantienen propiedades físicas efectivas para facilitar una fluidez, una capacidad de extrusión o de inyección en el punto de atención cuando se requieran.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

La figura 1 es una vista lateral transversal esquemática de un aparato de mezcla utilizado en los procesos de este invento.

La figura 2 es una vista lateral transversal esquemática de un aparato de relleno utilizado en los procesos de este invento.

La figura 3 es una vista en perspectiva lateral de un tornillo de barreno del tipo utilizado en procesos de este invento.

La figura 4a es una vista elevada lateral de un aparato utilizado en procesos de este invento.

La figura 4b es una vista lateral transversal de un aparato utilizado en procesos de este invento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

Las composiciones esterilizadas y no esterilizadas elaboradas por los procesos de este invento contienen partículas sólidas, porosas o no porosas de un polímero biocompatible adecuado para su uso en hemostasia, un líquido biocompatible y un gas biocompatible como sus 3 componentes necesarios. Las partículas, el líquido y el gas se combinan y se mezclan bajo condiciones efectivas para facilitar una composición hemostática substancialmente homogénea que comprende a una fase líquida continua que contiene a líquido, y a las partículas poliméricas sólidas y una fase discontinua de gas que comprende al gas homogéneamente esparcido a través de la fase líquida continua. El monto y el diámetro promedio de las partículas contenidas en la composición y el monto relativo de las fases sólida, líquida y gaseosa es efectivo para facilitar a la composición con propiedades hemostáticas y físicas, tal como se describe más adelante en este documento.

La composición hemostática formada de esta forma es una pasta o sustancia espesa hemostática que exhibe propiedades mejoradas de fluidez, capacidad de extrusión y/o de inyección cuando se compara con composiciones hemostáticas fluidas de composiciones similares líquidas/de partículas pero que no contienen una fase gaseosa allí esparcida. Las composiciones elaboradas por los procesos de este invento podrían prepararse, llenarse en un dispositivo médico, tal como una jeringa u otro aplicador conocido utilizado para dispensar a las composiciones hemostáticas fluidas, y esterilizadas mediante irradiación de ionización, con una buena anticipación al momento en que se deseen usarlas. Las composiciones comprenden además a un monto funcionalmente efectivo de trombina. Las composiciones podrían incluir además a aditivos para facilitar la preparación de la composición, mejorar las propiedades físicas y mecánicas, mejorar las propiedades hemostáticas de la composición, o facilitar propiedades antimicrobianas.

Tal como se utiliza en este documento, los términos “continuo” y “discontinuo” se utilizan con el significado normal de aquellas palabras en el contexto de la nomenclatura estándar utilizada para definir y describir esparcimientos. Por ejemplo, cuando se combina y se mezcla con la fase líquida continua, el volumen de gas biocompatible agregado a la fase líquida es alterado al mezclarse de esa forma para formar a la fase gaseosa discontinua, es decir, esparcida, que contiene burbujas o cuerpos aislados de gas.

Tal como se utiliza en este documento, el término “sustancialmente homogéneo” denota que el estado físico de las composiciones o pastas en las cuales las fases sólidas y/o gaseosas se esparcen uniformemente a lo largo de la fase líquida continua de tal forma que la tasa de sólido: gas: líquido y la densidad de cualquier porción o sección transversal de la composición o pasta son sustancialmente las mismas.

Tal como se utiliza en este documento, el término “espuma” denota el estado en el cual la fase discontinua de gas se esparció en una fase líquida continua. La fase gaseosa en la espuma no necesita esparcirse sustancialmente homogéneamente en toda la espuma.

Tal como se utiliza en este documento, el término “densidad” se utiliza con el significado normal de la palabra en el contexto de la nomenclatura estándar utilizada para definir y describir la masa de la mezcla de los sólidos y el líquido agregado por cada unidad de volumen de la pasta espumada.

Tal como se utiliza en este documento, el término “estéril” se refiere a sustancialmente libre de gérmenes y/o microorganismos vivos y se reconoce y se describe además de acuerdo a estándares gubernamentales en relación a las composiciones y dispositivos médicos aquí descritos y reivindicados.

Tal como se utiliza en este documento, el término “hemostático” o “propiedades hemostáticas”, se refiere a

la capacidad de detener o minimizar el sangrado, tal como una persona con conocimiento en la industria de la hemostasia entendería que significan aquellos términos, tal como se ejemplifica además en los ejemplos de la especificación.

Tal como se utiliza en este documento, el término “fuerza de expresión pico” es un valor de fuerza pico requerido para desplazar a composiciones desde una jeringa luer llenada previamente acoplada con un borde de angiocatéter de calibre 14, tal como se describe en los ejemplos de la especificación.

Una variedad de polímeros biocompatibles naturales, semi - sintéticos o sintéticos podrían utilizarse para preparar a las partículas sólidas utilizadas en la composición de este invento. El polímero seleccionado debe ser sustancialmente insoluble en el líquido escogido para la composición particular. Preferiblemente, se utilizan polímeros biodegradables insolubles en agua que facilitan una actividad hemostática mecánica, química y/o biológica.

Los polímeros que podrían utilizarse son proteínas y polisacáridos. Los polisacáridos que se pueden utilizar podrían incluir a celulosa oxidada, quitosano, quitina, alginato, alginato oxidado y almidón oxidado. El polímero biocompatible se selecciona de una lista que contiene a gelatina, colágeno, fibrinógeno o fibronectina. Un polvo de gelatina preferido es un polvo de gelatina parcialmente reticulada preparado al triturar una esponja de gelatina en partículas que tienen un diámetro promedio de entre 40 micrones a alrededor de 1200 micrones, o desde alrededor de 100 micrones a alrededor de 1000 micrones, tal como se determina mediante una difracción láser.

Las composiciones elaboradas mediante los procesos de este invento comprenden a una fase líquida en la cual las partículas sólidas y la fase gaseosa se esparcen homogéneamente. Dependiendo del dispositivo médico específico y de su uso, el líquido podría ser acuoso o no acuoso. En ciertas implementaciones, la fase líquida es acuosa. Los líquidos acuosos podrían incluir, pero sin limitarse a, soluciones acuosas biocompatibles, tales como cloruro de calcio y sustancias salinas. Más preferiblemente, la fase líquida comprende a sustancias salinas. La fase líquida y la fase de partículas sólidas están presentes en montos relativos efectivos para facilitar una pasta, o una sustancia espesa, adecuada para su uso para facilitar hemostasia. Una dilución excesiva de la fase de partículas sólidas, aunque es beneficioso para reducir aún más a la fuerza de expresión pico, afectará negativamente a las propiedades hemostáticas del material por lo cual esto no es conveniente. La tasa de masa de las partículas sólidas en relación a líquido, generalmente, es de entre alrededor de 1:2 a alrededor de 1:12. En ciertas implementaciones, la tasa de la masa de las partículas de gelatina sólida en relación a la sustancia salina es de entre alrededor de 1:3 a alrededor de 1:6. En otras implementaciones adicionales, la tasa de la masa de las partículas de gelatina sólida en relación a la sustancia salina es de alrededor de 1:5.

Cualquier gas biocompatible podría utilizarse para preparar a las composiciones de este invento, incluyendo, pero sin limitarse a, aire, dióxido de carbono, nitrógeno, xenón o argón. Preferiblemente, se utiliza a un gas inerte tal como el argón o el nitrógeno. El aire, el nitrógeno y el argón son sensibles al ultrasonido y podrían facilitar un sistema para ubicar a la composición una vez que se inyecta en el cuerpo. Asimismo, puesto que el xenón es radio-opaco, el uso del xenón también podría facilitar un sistema para ubicar a la composición una vez que se lo coloca en el cuerpo. Adicionalmente, puesto que el dióxido de carbono reduce el pH, la selección de dióxido de carbono podría mejorar las propiedades antimicrobianas de la composición. El gas se combina y se mezcla con la fase líquida continua hasta que se dispersa a lo largo de la fase líquida para formar una fase gaseosa discontinua esparcida en la fase líquida para formar una espuma. Cuando se forma el esparcimiento en la fase líquida continua se forma una espuma. Cuando se forma a la composición mediante el esparcimiento de las partículas en la espuma, el esparcimiento de la fase gaseosa en la composición facilita a la composición con propiedades físicas mejoradas en relación a su fluidez, su capacidad de extrusión y de inyección, tal como se describe en este documento. Aquéllas propiedades apropiadas se caracterizan en forma de mediciones físicas de las composiciones, incluyendo la densidad y la fuerza de expresión pico, antes y después de la irradiación de las composiciones durante la esterilización.

La concentración relativa de los 3 componentes importantes de las composiciones de este invento y la naturaleza sustancialmente homogénea de aquellas composiciones son clave para facilitar propiedades hemostáticas y físicas a las composiciones. Las partículas sólidas, la fase líquida y la fase gaseosa están presentes en las composiciones elaboradas por los procesos de este invento a una tasa de alrededor de 1:2:1 a alrededor de 1:12:13, basándose en masa: volumen: volumen (gramos: mililitros: mililitros). En otras implementaciones la tasa variará desde alrededor de 1:4:1 a alrededor de 1:8:9. En otras implementaciones adicionales, la tasa será de alrededor de 1:5:3. La densidad de la composición de este invento variará desde alrededor de 0,9 g/milímetro a alrededor de 0,3 g/milímetro, o en ciertas implementaciones desde alrededor de 0,8 g/milímetro a alrededor de 0,6 g/milímetro.

Si estas composiciones elaboradas por los procesos de este invento aquí descritos son estériles, en el sentido que fueron irradiadas con un nivel de, por ejemplo, irradiación de ionización. Aquella irradiación podría incluir a un haz electrónico o irradiación gamma. El nivel de irradiación y las condiciones de esterilización, incluyendo el tiempo de irradiación de las composiciones, son aquellas que facilitan a 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 será capaz de determinar fácilmente el nivel de irradiación necesario para facilitar a composiciones estériles.

Las composiciones hemostáticas comprenden además a un monto funcionalmente efectivo de trombina. Las composiciones hemostáticas podrían comprender además a montos efectivos de uno o más aditivos o compuestos incluyendo, pero sin limitarse a, agentes radio-opacos, agentes antimicrobianos, agentes espumantes, estabilizadores de espuma, surfactantes, antioxidantes, humectantes, agentes humidificadores, lubricantes, espesantes, diluyentes estabilizadores de irradiación, por ejemplo, secuestradores de radicales, plastificadores y estabilizadores. Por ejemplo, el glicerol podría agregarse para mejorar la capacidad de extrusión y de inyección de la composición. El glicerol podría estar presente en las composiciones hasta alrededor de un 20% de la masa, o desde alrededor del 1% a alrededor del 10% o desde alrededor del 1% a alrededor del 5%, basándose en la masa de la fase líquida. Adicionalmente, aminos cuaternarios podrían utilizarse para facilitar propiedades mejoradas a la composición. Por ejemplo, el cloruro de benzalconio, el polibreno o el Onamer M podrían utilizarse a niveles de hasta el 1% de la masa, basándose en la masa de la fase líquida. En ciertas implementaciones, el cloruro de benzalconio, se utiliza a niveles que varían desde alrededor del 0,001% a alrededor del 0,01%, o desde alrededor del 0,002 a alrededor del 0,006% de la masa, basándose en la masa de la fase líquida. Se cree que las aminos cuaternarios podrían servir para varias funciones, actuando como un agente antimicrobiano, una agente espumante, un captador de radicales y/o un neutralizador de heparinas.

La composición hemostática fluida de este invento comprende además a un monto funcionalmente efectivo de trombina. Aquellas composiciones hemostáticas podrían comprender además a montos efectivos de neutralizadores de heparina, pro - coagulantes o agentes hemostáticos, tales como el asfibrinógeno, la fibrina, el factor Xa o el factor CIIa. El término "monto efectivo", se refiere a un monto necesario para facilitar a las composiciones aquellas propiedades para las cuales se agrega el aditivo. El monto máximo que podría agregarse se limita para que no cause efectos biológicos negativos.

Las composiciones elaboradas por los procesos de este invento son particularmente convenientes para su uso en composiciones hemostáticas donde se utiliza a los aditivos que son sensibles a la de radiación. Por ejemplo, la trombina, en una solución acuosa, demostró perder toda la actividad pro - coagulante cuando se expone a irradiación de esterilización. Por otro lado, la trombina retuvo aproximadamente el 40% de su actividad enzimática original y toda su actividad hemostática después de esterilizarse cuando se formuló en las composiciones de acuerdo a este invento, tal como se muestra en el ejemplo 9. Aunque la trombina bovina se usa como ejemplo en este documento, la trombina derivada de humanos tal como aquella descrita en la patente de Estados Unidos número 5'143,838 también podría utilizarse en las composiciones de este invento.

Los dispositivos médicos en los cuales podrían utilizarse a las composiciones hemostáticas de este invento incluyen a cualquier dispositivo que se use actualmente para aplicar una pasta o sustancia espesa hemostática fluida o que pueda inyectar a un lugar, o herida, que requiera hemostasia. El lugar que requiere hemostasia podría ser resultado de una lesión o un procedimiento quirúrgico. Ejemplos de dispositivos o aplicadores incluyen a jeringas tal como las jeringas luer de Becton Dickinson o Monject. Otros dispositivos se presentan en más detalle en la patente de Estados Unidos número 6'045,570.

En procesos de este invento, el líquido se agrega a un mezclador. El gas se incorpora entonces al líquido con una mezcla bajo condiciones efectivas para formar una espuma que contiene a una fase gaseosa discontinua de gas esparcido a lo largo de una fase líquida continua de líquido. En ciertas implementaciones, el gas y el líquido podrían mezclarse durante alrededor de 3 a alrededor de 30 minutos. Las partículas poliméricas sólidas se incorporan entonces a la espuma y se mezclan para esparcir sustancialmente homogéneamente a las partículas sólidas a lo largo de la espuma. En ciertas implementaciones, la espuma y las partículas podrían mezclarse durante desde alrededor de 15 minutos a alrededor de 30 minutos, aunque una mezcla de una duración de más de 30 minutos es aceptable. En aquellas implementaciones podría utilizarse un mezclador, por ejemplo, un mezclador planetario doble.

El líquido podría incluir a montos efectivos de aditivos allí disueltos antes de la adición de las partículas o del gas a la solución. Por ejemplo, una solución salina que contiene glicerol y cloruro de benzalconio podría prepararse y luego agregarse al mezclador. Una fuente de gas se facilita al mezclador mediante la cual una primera porción del gas podría agregarse a la solución líquida. La mezcla de gas y de líquido se combina para esparcir al gas en la fase líquida, formando, por lo tanto, a una espuma. Las partículas sólidas y cualquier porción adicional de gas se agregan entonces y se utiliza al mezclador durante cierto tiempo con una mezcla continua hasta que todos los ingredientes se agreguen. Se mezcla continuamente hasta aquel momento en el cual se forme una composición sustancialmente homogénea que contenga a las partículas sólidas y a la fase gaseosa discontinua esparcidas uniformemente a lo largo de la fase líquida continua. La densidad de la mezcla de líquido, gas y partículas sólidas podría monitorearse para determinar en qué momento la composición es sustancialmente homogénea para facilitar a la composición con las propiedades físicas y hemostáticas deseadas.

Las composiciones hemostáticas fluidas que se forman de esta manera se transfieren entonces a un dispositivo adecuado para aplicar a las composiciones fluidas al lugar del cuerpo que requiere hemostasia. El dispositivo llenado y la composición allí contenida se esterilizan entonces para facilitar un sistema estéril de fácil uso en comparación a los inventos actuales en lo referente a la preparación en el punto de atención y que se manipulan justo antes de su uso.

Aunque la preparación de las composiciones y los dispositivos mencionados anteriormente podría lograrse fácilmente en una escala pequeña, tal como en un entorno de laboratorio, la preparación de aquellas composiciones y dispositivos en una escala adecuada para su uso comercial presenta retos adicionales.

5 En una configuración de fabricación comercial, ciertos retos no son fácilmente evidentes en la preparación a
pequeña escala de las composiciones y de los dispositivos los cuales deben abordarse, incluyendo el entorno
general del lugar de trabajo, la carga biológica incrementada de las partículas sólidas debido a la exposición a la
10 atmósfera, y el mantener la estructura y las propiedades físicas de las composiciones durante la transferencia a los
dispositivos aplicadores y durante la esterilización. Por ejemplo, cuando una cantidad grande de partículas finas en
la forma de un polvo se agrega a un matraz de mezcla, el tamaño pequeño de las partículas en el polvo podría
causar una abundancia excesiva de polvo en el lugar de trabajo, lo cual podría crear preocupaciones
medioambientales, incluyendo preocupaciones relacionadas con la seguridad del personal y el mantenimiento en
15 general del lugar de trabajo, así como el grado de calificación de las instalaciones. Adicionalmente, materiales que
se basan en gelatinas, por ejemplo, cuando se exponen al entorno durante un período prolongado de tiempo,
podrían estar sujetos a la infestación de microorganismos. La carga biológica incrementada del polvo podría
conllevar a la degradación de la gelatina durante el procesamiento y podría ser negativo para la esterilidad y la
biocompatibilidad del producto.

20 Con el fin de minimizar las preocupaciones medioambientales que podrían causarse por un nivel excesivo
de polvo, una solución podría ser el comprimir o condensar a las partículas a un cuerpo físico, tal como peletes,
gránulos o cualquier otra forma apropiada antes de su mezcla. El cuerpo de partículas podría, pero no necesitaría,
comprender a una pluralidad de partículas empaquetadas que comprenden a polvos intersticiales que tienen un
volumen de poros y un diámetro medio de poros efectivo para facilitar una absorción mejorada de un medio acuoso
25 hacia el interior de los poros intersticiales cuando se colocan en contacto con estos, en comparación con una
pluralidad de partículas desempaquetadas.

Alternamente, las partículas sólidas podrían agregarse al matraz de mezcla que contiene a la espuma a
través de una estructura o conducto que esté cerrado o sellado para evitar la exposición de las partículas en polvo a
la atmósfera durante la adición. El agregar a las partículas por medio de una estructura como estas minimiza el nivel
30 causado de polvo por la adición de partículas finas, y reduce también la oportunidad de crecimiento de
microorganismos en las partículas residuales que se atraparon previamente en la pared interior del matraz de
mezcla antes de su incorporación.

Adicionalmente a las preocupaciones medioambientales que se acaban de mencionar, la transferencia de
35 composiciones hemostáticas fluidas desde el matraz de mezcla a los dispositivos médicos podría conllevar a un
daño o deformación de la estructura física de la composición, es decir, una alteración del esparcimiento de las
partículas sólidas y de la fase de gas a lo largo de la fase líquida. Si una persona intentase transferir a la
composición hemostática sustancialmente homogénea desde el matraz de mezcla al dispositivo aplicador con una
presión relativamente alta, podría ser difícil el mantener la estructura de la composición hemostática debido a las
40 fuerzas de compresión que podrían surgir debido a la presión relativamente alta requerida para mover la pasta en
aquellas instancias. Aquella compresión podría conllevar a la separación de la fase gaseosa de la fase líquida. Una
pérdida como esa de la fase gaseosa es negativa para las propiedades mecánicas de la composición, por ejemplo,
la fluidez y la facilidad de mezcla, durante, y después de, el proceso de irradiación.

45 El proceso de este invento minimiza aquellos efectos negativos al transferir a la composición a lo largo del
proceso bajo condiciones que evitan la creación o la presencia de presiones apreciables que pudiesen conllevar a
las fuerzas de compresión. Preferiblemente, la composición se transfiere desde el matraz de mezcla hasta el
dispositivo aplicador con una ausencia sustancial de aquellas fuerzas de compresión y bajo condiciones mínimas de
presión, refiriéndose a aquellas condiciones que facilitan una transferencia eficiente de la composición sin afectar
50 negativamente a la estructura de la composición.

Para mantener condiciones mínimas de presión, ciertas implementaciones de los procesos de este invento
utilizan un tornillo de barreno para transferir a la composición hemostática al dispositivo aplicador. En ciertas
implementaciones aquí ejemplificadas, el tornillo de barreno se utiliza en una orientación vertical para aprovechar las
55 fuerzas gravitacionales para llenar a los dispositivos, aunque se contempla que la transferencia de la composición
desde el matraz de mezcla al aparato de relleno podría realizarse con una orientación horizontal del tornillo. El
tornillo de barreno facilita un movimiento local de la composición a través del proceso versus una transferencia por
lotes. De esta forma, podrían evitarse las grandes fuerzas aplicadas al lote de la composición que podrían conllevar
a una compresión en todo el cuerpo del material en vez de fuerzas localizadas en el cuerpo del material.

60 En la medida en que las composiciones preparadas de acuerdo a este invento contengan a fases
gaseosas, líquidas y sólidas, tal como se describió anteriormente, la conservación de la estructura de la composición
dependerá en parte del diseño del tornillo de barreno. Para mantener la estructura y las tasas de líquido: gas:
partículas sólidas de las composiciones dentro de parámetros aceptables, y por lo tanto mantener la densidad de la
pasta hemostática extruida dentro de un rango aceptable de densidad, las consideraciones para un diseño de un
65 tornillo de barreno incluyen el ancho, el número y la frecuencia de la cresta del tornillo de barreno, el ángulo la cresta

hacia la vara del tornillo de barreno, el diseño y los acabados del recipiente de barreno, el diámetro y el ángulo de la cuchilla agitadora y la escala general del aparato.

Una vez transferida al matraz de almacenamiento del aparato de llenado, el mantener condiciones efectivas para conservar la estructura de la composición durante el llenado dependerá de un número de aspectos. Una consideración es el monto de trabajo que podría impartirse a las composiciones ya sea por el tornillo de barreno o por las fuerzas gravitacionales ejercidas al lote de la composición. El tiempo de residencia de la composición dentro del aparato de llenado es relativo a cada una de estas consideraciones. Entre más tiempo se mantenga a la composición dentro del aparato de llenado, dicha composición estará sujeta durante un período más largo de tiempo a fuerzas repetitivas y pulsantes creadas por el tornillo de barreno durante el llenado y tendrá un período más largo de tiempo en el cual la masa del cuerpo de la composición actuará para comprimir a la composición misma, lo cual podría conllevar a la separación de la fase gaseosa de la fase líquida. Adicionalmente, podría considerarse la configuración y el acabado del recipiente de barreno. Los acabados de la superficie que minimizan la fricción entre el material y las paredes del recipiente de barreno minimizarán cualquier efecto negativo que pudiese causarse por la fricción.

Se descubrió que el tiempo de residencia de la composición en el aparato de llenado, el trabajo general facilitado a las composiciones y la tasa de transferencia de las composiciones al dispositivo aplicador podrían optimizarse para que aquellos efectos adversos, tales como los que se acaban de mencionar, se minimicen. En relación a implementaciones ejemplificadas en este documento, se descubrió que la tasa de transferencia de la composición desde el matraz de almacenamiento del aparato a los dispositivos es, ventajosamente, por lo menos alrededor de 12 ml/minuto, o por lo menos alrededor de 36 ml/minuto, o incluso alrededor de 72 ml/minuto, e incluso más de alrededor de 100 ml/minuto. Aquellas personas con conocimiento en la industria entenderán que la tasa real con la cual la composición se transfiere para optimizar al trabajo del tiempo de residencia impartido a la composición, dependerá, sin embargo, del diseño y tamaño particular del aparato de llenado, así como de la composición específica que se está llenando.

Tal como se muestra en la figura 1, el aparato de mezcla 10 incluye a un matraz de mezcla 12, equipado con un sistema de mezcla 14. El sistema de mezcla 14 comprende a varias cuchillas helicoidales 16 que rotan sobre sus propios ejes, mientras que se orbita al matraz de mezcla 12 sobre un eje común. Las cuchillas helicoidales 16 avanzan continuamente alrededor de la periferia del matraz de mezcla 12, removiendo material de la pared interna del matraz de mezcla 18 y transportándolo al interior del matraz de mezcla 12, permitiendo de esa forma que todo el lote de material se mezcle completamente. El matraz de mezcla 12 se acopla con el cobertor del matraz de mezcla 36 para facilitar a un sistema cerrado. El cobertor de mezcla 36 incluye a puertos de adición 24, 30 y 34 para la agregar al líquido 22, al gas 40 y a las partículas sólidas 26 al matraz de mezcla 12. El depósito 28 que contiene a partículas sólidas 26 está en una relación cercana con el cobertor del matraz de mezcla 36 mediante el conducto 32 incluyendo a una válvula reguladora de flujo de polvos 38 para minimizar la exposición de las partículas sólidas 26 a la atmósfera.

En una implementación del proceso, se agregó al líquido 22 al matraz de mezcla 12 mediante el puerto 24. El sistema de mezcla 14 se activa a una tasa que varía desde alrededor de 60 a alrededor de 80 Hz para facilitar la mezcla del gas 40 y del líquido 22 cuando los 2 se juntan. El gas 40 se introduce al líquido 22 en el matraz de mezcla 12 mediante el puerto 34. El líquido 22 y el gas 40 se mezclan a una tasa, y durante un tiempo, efectivos para crear una espuma tal como se describió anteriormente en este documento. Las partículas sólidas 26 se introducen entonces a la espuma mediante el conducto 32. La espuma de las partículas sólidas 26 se mezcla entonces con una tasa, y durante un tiempo, efectivos para esparcir sustancialmente homogéneamente a las partículas 26 en toda la espuma. Una vez preparada, la composición hemostática fluida se transfiere a un matraz de almacenamiento de un aparato llenador que se muestra en la figura 2 para el llenado subsiguiente a un dispositivo aplicador. La transferencia de la composición hemostática al matraz almacenador podría realizarse manualmente, por ejemplo, al utilizar una cuchara estéril, tal como se describe en este documento, o mediante un sistema automatizado.

Tal como se muestra en la figura 2, el aparato de llenado 40 incluye a un matraz de almacenamiento 42 para mantener a la composición hemostática fluida 44 y al tornillo de barreno 46 colocados dentro del matraz de almacenamiento 42 y al embudo de barreno 48 en cooperación con el motor 54 y a la cuchilla agitadora 49 en cooperación con el motor 47. El tornillo de barreno 46 transporta a la composición hemostática fluida 44 desde el matraz de almacenamiento 42 y a través del embudo de barreno 48 en una forma espiral hacia abajo. La cuchilla agitadora 49 sirve para evitar que se acumule material en las paredes del matraz de almacenamiento mientras que, al mismo tiempo, se mantiene a la estructura homogénea de la composición durante el llenado. La composición hemostática fluida 44 se transfiere entonces a un dispositivo aplicador 52 mediante el portal de salida 50. En la medida en que la composición 44 se dispensa a los dispositivos 52, 56, 58, el tornillo de barreno 46 está en funcionamiento para afectar la transferencia. Después de que el dispositivo 50 se llene, la operación del tornillo de barreno 46 se altera y el chorro de la composición se separa para facilitar el llenado subsiguiente de los dispositivos adicionales 56 y 58. La alteración repetida del flujo crea una fuerza pulsante en la composición 44 dentro del matraz de almacenamiento 42. Esta manipulación mecánica repetida de la composición podría afectar negativamente a las propiedades de la composición. Por lo tanto, tal como se mencionó anteriormente, el diseño del tornillo de barreno 46 y la tasa de los dispositivos de llenado 52, 56 y 58 se optimizan para minimizar a los efectos negativos.

Un tornillo de barreno del tipo que podría utilizarse en el proceso de este invento se muestra en la figura 3. Tal como se muestra, el tornillo 60 tiene varias crestas 62, 64 adheridas a una vara de tornillo de barreno 66. Tal como se muestra, la cresta 62 tiene un diámetro mayor que la cresta 64. En implementaciones de este invento, el número, el diámetro, el ángulo y la distancia entre las crestas podría diseñarse para acomodar a aparatos específicos que se utilicen o a la composición en sí. Una persona con conocimiento en la industria será capaz de cerciorarse fácilmente de otros diseños de tornillo que pudiesen utilizarse en los procesos de este invento una vez que se tenga el beneficio de esta presentación.

El tornillo de barreno transfiere a la composición desde el matraz de almacenamiento a los dispositivos aplicadores. Las figuras 4a y 4b muestran una fijación típica que podría utilizarse para sostener a los dispositivos aplicadores tales como jeringas durante el proceso de llenado. La fijación 70, es decir, la estación cargadora de jeringas, se equipa con un sostenedor de jeringas 72 que tiene varios receptáculos de jeringas 74, y un sistema para asegurar a las jeringas a la fijación 70 que incluye a un tornillo de sujeción 76, a una vara de sujeción 78, a un perno de pinzamiento de jeringas 80. La jeringa 82 se coloca dentro del receptáculo de jeringas 74. Cada jeringa se rellena con el mismo volumen de pasta en una forma secuencial utilizando el aparato ya descrito. La operación de relleno involucra la dispensación de la composición en la jeringa 82 desde el extremo posterior de la jeringa 82. La jeringa 82 se mantiene en su lugar mediante el tornillo de sujeción 76. Cuando se completa el relleno, el perno de pinzamiento de jeringas 80 hace contacto con la parte exterior de la jeringa 82, creando, de esa forma, presión en la jeringa 82 que resulta en la separación del chorro de la composición entre la jeringa 82 y el portal del aparato de llenado. La fijación 70 se clasifica de tal forma que la siguiente jeringa 82 se traslada a una posición de llenado. Una vez llenada, el pistón de la jeringa se inserta en el extremo posterior de la jeringa llenada y avanza a su posición apropiada, seguido por el tapado de la jeringa 82.

Alternamente, el diseño básico del sistema para la transferencia del material en el dispositivo, incluye el aseguramiento de la jeringa, el uso del perno de pinzamiento para afectar la separación del chorro del material, la clasificación de varias jeringas en una moción vertical seguido por una moción vertical que podría automatizarse. Por ejemplo, una fijación circular conformada de varios receptáculos podría clasificar en una forma circular para facilitar el llenado del dispositivo.

Una persona con conocimiento en la industria, podría visualizar otros medios de fabricación de esas composiciones y llenarlas en los dispositivos. Por ejemplo, una técnica con bombas puede utilizarse por la cual el polvo puede agregarse a un circuito re-circulante de la solución espumante. La solución espumante podría bombearse utilizando una bomba de baja trituración y el polvo podría agregarse hasta que se alcancen las propiedades deseadas. Una vez que la tasa deseada del líquido en relación a los sólidos se alcanza, se introducirá al gas a la pasta re-circulante. Una cámara puede incluirse para permitir la expansión de la pasta. Cuando la cámara está llena, de tal forma que se alcanza la densidad deseada, la pasta espumada puede llenarse continuamente en las jeringas.

Puesto que la densidad de la composición hemostática fluida es un indicador de las propiedades aceptables mecánicas y hemostáticas de las composiciones, la densidad de la composición hemostática fluida se mide cuando se completa la mezcla para garantizar propiedades aceptables. Un método, utilizado y descrito en este documento, de evaluación de la densidad incluye la suspensión de la composición hemostática en una serie de solventes orgánicos de densidades conocidas o la medición de la masa de un volumen conocido de la composición, aunque podrían utilizarse otros métodos de medición de la densidad. Cuando se monitorea la densidad de las composiciones en los procesos de este invento, la densidad de la composición hemostática fluida se evalúa utilizando líquidos orgánicos inertes con densidades conocidas. Los líquidos se seleccionan de tal forma que cualquier interacción posible con las composiciones no tendrá ningún impacto en las mediciones. La elección de la densidad del solvente coincide con el rango predeterminado de densidad aceptable de la composición hemostática. La composición se coloca en una serie de solventes de densidades que varían y la densidad de la composición se determina basándose en si se hunde o flota en el solvente.

Las composiciones hemostáticas preparadas tal como se mencionó anteriormente se transfieren a un dispositivo médico tal como se describió anteriormente y el dispositivo que contiene a la composición hemostática se esteriliza, preferiblemente mediante radiación de ionización. Más preferiblemente, la esterilización se hace mediante irradiación gamma tal como se menciona como ejemplo en este documento.

Aunque los siguientes ejemplos demuestran ciertas implementaciones del invento, no tienen el propósito de interpretarse como que limiten el enfoque del invento, pero en vez de eso como que contribuyen a una descripción completa del invento.

Ejemplos:

Las muestras preparadas en los ejemplos en secciones posteriores de este documento se examinaron para detectar su fuerza de expresión pico tal como se determinó utilizando Chatillon TCD 200, utilizando una célula de carga de 50 libras [DFG 550] a una velocidad de 2 pulgadas/minuto. Se fijó una envoltura de catéter permanente (tamaño de calibre 12-14) a la jeringa muestra que se examinaría. La jeringa se insertó entonces en un aparato de

almacenamiento, el cual se cargó en el instrumento de prueba. Se registró la fuerza de expresión pico.

Ejemplo 1:

5 Se prepararon un total de 10 muestras de la siguiente forma. se colocó 1 g de polvo seco de Surgifoam® en un contenedor de plástico y se mezcló con 4 ml de una sustancia salina. El contenedor se tapó y los contenidos se agitaron hasta obtener una pasta sustancialmente homogénea de consistencia uniforme. La pasta se preparó en una forma cilíndrica y se colocó en una jeringa luer desechable de polipropileno BD de 10 cc. Las jeringas se taparon entonces y 5 de las jeringas llenadas se esterilizaron mediante irradiación gamma a una dosis de 25 kGy. La fuerza de expresión pico se determinó y se presentó en la tabla 1. Las muestras no esterilizadas se designaron como 1a y las muestras esterilizadas se designaron como 1b.

15 Se prepararon un total de 10 muestras de la siguiente forma. Se colocó 1 g de polvo seco de Surgifoam® en un contenedor de plástico y se mezcló con 4 ml de una sustancia salina. El contenedor se tapó y los contenidos se agitaron hasta obtener una pasta sustancialmente homogénea de consistencia uniforme. La pasta se formó en una forma cilíndrica y se colocó en una jeringa luer desechable de polipropileno BD de 10cc. Una 2ª jeringa luer BD de 10cc que contenía a 3 ml de nitrógeno se conectó entonces a la jeringa que contenía a la pasta de tal forma que la pasta podía pasarse de jeringa a jeringa. La pasta y el gas se trasladaron en ambas direcciones consecutivamente entre las jeringas para mezclar completamente y esparcir al gas en toda la pasta hasta que se obtuvo una composición sustancialmente homogénea similar a espuma de consistencia uniforme. Las jeringas se taparon entonces y 5 de las jeringas llenadas se esterilizaron mediante irradiación gamma a una dosis de 25 kGy. La fuerza de expresión pico se determinó y se presentó en la tabla 1. Las muestras no esterilizadas se designaron como 1a' y las muestras esterilizadas se designaron como 1b".

25 Ejemplo 2:

30 Se prepararon un total de 10 muestras de la siguiente forma. Se preparó una solución salina que contenía el 0,005% masa de cloruro de benzalconio y un 5% masa de glicerol. Esta solución se utilizó para preparar a pastas homogéneas de polvo de gelatina tal como se describió en el ejemplo 1. La pasta se preparó en una forma cilíndrica y se colocó en una jeringa luer desechable de polipropileno BD de 10cc. Las jeringas se taparon entonces y 5 de las jeringas llenadas se esterilizaron mediante irradiación a una dosis de 25 kGy. Se determinó la fuerza de expresión pico y se presentó en la tabla 1. Las muestras no esterilizadas se designaron como 2a y las muestras esterilizadas se designaron como 2b.

35 Un total de 10 muestras se prepararon de la siguiente forma. Se preparó una solución salina que contenía a un 0,005% masa de cloruro de benzalconio y un 5% masa de glicerol. Esta solución se utilizó para preparar a pastas homogéneas de polvo de gelatina tal como se describió en el ejemplo 1. Una 2ª jeringa luer BD de 10cc que contenía a 3 ml de nitrógeno se conectó entonces a la jeringa que contenía a la pasta de tal forma que la pasta podía pasarse de jeringa a jeringa. La pasta y el gas se trasladaron en ambas direcciones consecutivamente entre las jeringas para mezclar completamente y esparcir al gas en toda la pasta hasta obtener una composición homogénea similar a espuma de consistencia uniforme. Las jeringas se taparon entonces y 5 de las jeringas llenadas se esterilizaron mediante irradiación con una dosis de 25 kGy. La fuerza de expresión pico se determinó y se presentó en la tabla 1. Muestras no esterilizadas se designaron como 2a' y las muestras esterilizadas se designaron como 2b'.

Tabla 1

Muestras	Fuerza de expresión pico libras (n = 5)
Muestras 1a	21,8
Muestras 1b	26,4
Muestras 1'a	12,0
Muestras 1'b	21,0
Muestras 2a	17,2
Muestras 2b	22,4
Muestras 2'a	11,8
Muestras 2'b	16,8

Tal como indica la información en la tabla 1, la inclusión de la fase gaseosa esparcida homogéneamente en toda la pasta reduce significativamente la fuerza de expresión pico de la composición antes de la esterilización en comparación a las pastas que no incluyen a la fase gaseosa esparcida homogéneamente o a otros aditivos. Consecuentemente, la composición esterilizada que incluye a la fase gaseosa esparcida homogéneamente muestra una fuerza de expresión significativamente menor a aquella de una pasta esterilizada que no incluye a la fase gaseosa esparcida homogéneamente. En efecto, la composición esterilizada que incluye a la fase gaseosa se aproxima a la fuerza de expresión de la pasta esterilizada previamente que no contiene ninguna fase gaseosa ni ningún aditivo. Por lo tanto, una composición completamente esterilizada podría facilitarse con una fluidez y/o una capacidad de inyección, tal como se evidenció por la fuerza de expresión pico, igual, o mejor que, aquella de una pasta no esterilizada que no contiene ninguna fase gaseosa ni aditivos, lo cual es beneficioso para los proveedores de atención de salud en el punto de atención. El uso de aditivos, por ejemplo, el cloruro de benzalconio y el glicerol, podrían utilizarse para mejorar aún más las propiedades de las composiciones de este invento en el momento de la esterilización.

Ejemplo 3:

Se mezclaron 25 g de polvo de gelatina Surgifoam® con 125 ml de una sustancia normal salina que contenía un 0,005% de cloruro de benzalconio y un 5% de glicerol, basándose en la masa de la sustancia salina, hasta que se formó una pasta uniforme. La pasta resultante se cargó en un mezclador Donvier de media pinta calzado en una paleta mezcladora. Un tubo conectado a una fuente de nitrógeno se calzó a través de la tapa del mezclador y el sistema se cerró al entorno envolviéndose con una lámina. El sistema se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. La pasta se mezcló entonces para incorporar homogéneamente al nitrógeno al rotar a la paleta rápidamente con la mano. La mezcla finalizó cuando la composición llenó el volumen disponible, indicando una distribución homogénea de la fase gaseosa. La composición se cargó en una jeringa de 60cc y subsiguientemente se dispensó en jeringas luer BD de 10cc mediante un conector luer de 2 direcciones. La densidad de la composición fue de aproximadamente 0,7-0,75 g/mililitro. Las jeringas se taparon entonces y algunas de las jeringas llenas se esterilizaron mediante irradiación con una dosis de 25 kGy.

Ejemplo 4:

2,5 l de una sustancia normal salina que contenía un 0,005% de cloruro de benzalconio y un 5% de glicerol allí disueltos, basándose en la masa de la sustancia salina, se agregaron a un mezclador Ross planetario doble de 2 galones y se mezclaron a la velocidad máxima con una primera porción de nitrógeno durante 5 minutos para formar a un líquido espumado. Se agregaron 500 g de polvo de gelatina y el saldo de nitrógeno al líquido espumado durante un período de tiempo de 12 minutos con una mezcla continua. La composición se mezcló durante 10 minutos adicionales después de que se agregaron a todo el polvo y el gas. La densidad de la composición resultante fue de 0,6 g/mililitro. La composición se dispensó en jeringas Monoject de 12cc.

Ejemplo 5:

Se mezclaron muestras de 1 g de polvo de gelatina Surgifoam® cada una con 5 ml de una solución salina que contenía un 0,005% de cloruro de benzalconio y un 5% de glicerol para formar pastas uniformes. La pasta resultante se rellenó en jeringas luer BD de 10cc. Todo el aire se sacó de las jeringas, dejando a la pasta cargada en la jeringa. El primer conjunto de jeringas se irradió sin nada de gas y se designó como la muestra 5a. Un 2º conjunto de muestra se preparó dispensando 3 ml de nitrógeno en las jeringas que contenían a la pasta uniforme. Se tapó a las jeringas sin mezclarse más y se almacenó a 4 °C. Las muestras se designaron como las muestras 5b. El 3º conjunto de muestras se preparó trasladando a la pasta en ambas direcciones consecutivamente entre la primera jeringa y la 2ª jeringa que contenía 3 ml de nitrógeno hasta que todo el nitrógeno se incorporó homogéneamente en la pasta. El volumen de llenado de las composiciones resultantes fue de aproximadamente 9 ml y la densidad de la composición fue de aproximadamente 0,7 g/mililitro. Las jeringas se taparon entonces y algunas de las jeringas llenadas previamente se esterilizaron mediante irradiación con una dosis de 25 kGy. La fuerza de expresión pico de los 3 conjuntos de las muestras se determinó y se presentó en la tabla 2.

Tabla 2

Muestras	Fuerza de expresión pico libras (n = 5)
Muestra 5 ^a	21,7
Muestra 5b	20,7
Muestra 5c	15,5

Tal como indica la información de la tabla 2, la distribución/esparcimiento homogéneo del gas en toda la

pasta es esencial para reducir la fuerza de expresión pico de la composición antes de la irradiación y para mantener más baja a la fuerza de expresión pico de la composición después de la esterilización, en comparación con pastas que no contenían gas o que tenían una mala distribución de gas o una distribución parcial de gas.

Ejemplo 6:

5 Se mezcló a 1 g de gelatina Surgifoam® con 5 ml de una sustancia salina normal para formar una pasta uniforme. La pasta resultante fue rellena en una jeringa luer BD de 10 cc. Todo el aire se sacó de la jeringa dejando a la pasta empaquetada en la jeringa. Un 2º conjunto de jeringas de 10cc que contenía nitrógeno con un volumen que variaba desde 1 ml a 4 ml, respectivamente, se calzó al primero mediante un conector luer de 2 direcciones. La pasta se trasladó al gas y luego se pasó en ambas direcciones consecutivamente entre las 2 jeringas hasta que todo el gas se incorporó homogéneamente en la pasta. El volumen de llenado de la composición
10 resultante fue de aproximadamente 6-10 ml y la densidad fue de aproximadamente 0,60 a 1,0 g/mililitro, cada uno, dependiendo del volumen de gas introducido en la pasta. Las jeringas se taparon entonces y algunas de las jeringas llenadas previamente se esterilizaron mediante irradiación con una dosis de 25 kGy.

15 Las muestras esterilizadas se registraron como las muestras 6a a 6e, respectivamente. Se determinó la fuerza de la expresión pico de las muestras esterilizadas y estas se presentaron en la tabla 3.

Tabla 3

Muestras	Volumen de gas (mililitros)	Densidad (gramos/mililitro) (Esterilizada previamente)	fuerza de expresión pico libras n = 5
Muestra 6a	0	1,00	14,8
Muestra 6b	1	0,86	12,9
Muestra 6c	2	0,75	10,6
Muestra 6d	3	0,66	8,6
Muestra 6e	4	0,60	8,0

Ejemplo 7:

20 Se mezcló 1 g de polvo de gelatina Surgifoam con 5 ml de una sustancia normal salina para formar a una pasta uniforme. La pasta resultante se relleno en una jeringa luer BD de 10cc. Todo el aire se sacó de la jeringa, dejando a la pasta empaquetada en la jeringa. Un 2º conjunto de jeringas de 10cc que contenían aire con un volumen que variaba desde 0 ml a 4 ml, respectivamente, se calzaron en la primera jeringa mediante un conector luer en 2 direcciones. La pasta se trasladó al gas y luego se pasó en ambas direcciones consecutivamente entre las 2 jeringas hasta que todo el gas se incorporó homogéneamente en la pasta. El volumen de llenado de la composición resultante fue de aproximadamente 6-10 ml y la densidad fue de aproximadamente 0,60 a 1,0 g/mililitro, cada una, dependiendo del volumen de gas introducido en la pasta. Las jeringas se taparon entonces y algunas de las jeringas llenadas se esterilizaron mediante una irradiación con una dosis de 25 kGy. Las muestras esterilizadas se registraron como las muestras 7a hasta la 7e, respectivamente.

30 La fuerza de expresión pico de las muestras esterilizadas se determinó y se presentó en la tabla 4.

Tabla 4

Muestras	Volumen de gas (mililitros)	Densidad (gramos/mililitro) (esterilizada previamente)	fuerza de expresión pico libras n = 5
Muestra 7a	0	1,00	14,8
Muestra 7b	1	0,86	11,0
Muestra 7c	2	0,75	10,9
Muestra 7d	3	0,66	10,1
Muestra 7e	4	0,60	10,0

Ejemplo 8:

5 Rendimiento hemostático de diferentes materiales en un modelo de perforación de biopsia esplénica porcina.

10 Un modelo de perforación de biopsia esplénica porcina se utilizó para la evaluación de las propiedades hemostáticas de muestras preparadas en los ejemplos 1 al 7 y el 9. Se utilizó un perforador de biopsia de 6 mm para cortar una solapa de tejido de 3 mm de profundidad. Se cortó la solapa de tejidos y se aplicaron 4 ml de los materiales de prueba en el lugar de la herida. Se mantuvo una compresión manual sobre el lugar de la herida durante 2 minutos. Se observó al lugar de la herida hasta por 3 minutos para evaluar las señales de sangrado. En los casos en los cuales se observaron señales de sangrado, se realizaron aplicaciones adicionales de la compresión manual durante 30 segundos cada vez hasta que se logró una hemostasia completa. La tabla 5 muestra los resultados de la evaluación. Los resultados para muestras no esterilizadas y esterilizadas se representan como valores promedio para todas las muestras evaluadas.

Tabla 5

Muestras	Número de compresiones	Tiempo hasta alcanzar la hemostasia (minutos: segundos)
Muestras 1a	3	3:35 (n = 2)
Muestras 2a	3	3:33 (n = 2)
Muestras 1b	1	2:00 (n = 3)
Muestras 2b	2	3:00 (n = 6)

Ejemplo 9:

20 2 matraces de trombina bovina liofilizada (20.000 unidades de Trombógeno JJMI) se re-constituyeron en 20 ml de una sustancia salina para facilitar una solución de trabajo de 1000 U/mililitro. La actividad de coagulación se midió en una prueba in vitro tal como se describió en el ejemplo 10. Un matraz de este material se almacenó a 4-8 °C y la actividad de coagulación se midió en el día 1, en el día 8 y en el día 30, respectivamente. Se esterilizó al 2º matraz mediante irradiación gamma (25 kGy) y la actividad de coagulación se midió tal como se mencionó anteriormente. Las muestras no esterilizadas y esterilizadas se designaron como las muestras 9a y 9b, respectivamente. Las muestras esterilizadas y no esterilizadas se almacenaron a 4-8 °C entre las mediciones.

25 Se reconstituyeron otros 2 viales de 20.000 unidades de trombina bovina liofilizada en solución salina que contenía cloruro de benzalconio al 0,005% y glicerol al 5%. Se almacenó un vial a. 4-8 ° C y la actividad de coagulación se midió en el día 0, día 1, día 8 y día 30. El segundo vial se esterilizó por irradiación gamma (25kGy) y la actividad de coagulación se midió como anteriormente. Entre mediciones, las muestras esterilizadas y no esterilizadas se almacenaron a 4-8 ° C. Las muestras no esterilizadas y esterilizadas fueron designadas como muestras 9c y 9d, respectivamente.

30

ES 2 612 131 T3

Se prepararon algunas muestras de pasta de gelatina que contienen a la trombina mencionada anteriormente mezclando 1 g de polvo de gelatina de Surgifoam con 5 ml de una solución de trombina. La pasta resultante se cargó en una jeringa de 10cc. Las muestras se esterilizaron con 25kGy seguido por un almacenamiento a 4-8 °C, o se almacenaron sin esterilizarse a 4-8 °C. Las muestras preparadas de esa forma se designaron tal como se identifica a continuación.

Muestra 9e = 1 g de polvo Surgifoam® más 5 ml de la muestra 9a; esterilizada

Muestra 9f = 1 g de polvo Surgifoam® más 5 ml de la muestra 9a más 5 ml de nitrógeno: espumada y esterilizada.

Muestra 9g = 1 g de polvo Surgifoam® más 5 ml de la muestra 9c; sin esterilizar

Muestra 9h = 1 g de polvo Surgifoam® más 5 ml de la muestra 9c; esterilizada

Muestra 9i = 1 g de polvo Surgifoam® más 5 ml de la muestra 9c +5 ml de nitrógeno; espumada y esterilizada

Ejemplo 10:

La medición de la actividad de la trombina mediante una prueba de coagulación in vitro en un instrumento Fibrómetro (BBL).

Se prepararon diluciones en serie de muestras de prueba que contenían trombina en un amortiguador Veronal pH 7,2. Se calentaron 0,2 ml de plasma normal agrupado (plasma de control de nivel 1 de Citrol – Dade Diagnostics) a 37 °C en el bloque incubador del fibrómetro. Se agregó 0,1 ml de una dilución de muestra calentada previamente al plasma y el temporizador empezó simultáneamente. Se registró el tiempo de la formación del coaguló. Todas las muestras se examinaron por duplicado y se calculó el tiempo promedio de coagulación. Se graficaron los datos comparando la función de la dilución log10 vs. el tiempo de coagulación log10 y se realizó un análisis de regresión. La trombina preparada recientemente se consideró que tenía un 100% de actividad y todas las otras muestras se calcularon como un porcentaje de la actividad en relación a la trombina preparada recientemente. Los resultados se presentaron en la tabla 6 y en la tabla 7.

Tabla 6

Efecto del tiempo de almacenamiento en la actividad de la trombina: Estabilización mediante una pasta formulada con gelatina				
Solución almacenada (almacenada a 6 °C)	Pérdida porcentual de la actividad de la trombina			
	Tiempo 0	Día 1	Día 8	Día 30
9a	0	0	53,3	90,8
9c	0	NA	41,1	82,9
9g	0	0	0,8	0

Tabla 7

Efecto de la irradiación gamma en la actividad de la trombina: Estabilización mediante una pasta formulada con gelatina		
Medios para las muestras esterilizadas de trombina* (5 ml/gramo de polvo de gelatina-dosis de 25 kGy)	Pérdida porcentual de la actividad de la trombina	
	Día 6	Día 20
9b	100	100
9d	96,0	100
9e	72,6	NA
9f	66,8	56-72
9h	79,2	ND
9i	63,8	61-73

Tabla 8

Desempeño de hemostasia in vivo de una pasta rellena de trombina/gelatina		
TIEMPO: Muestra	Número de compresiones	Tiempo para la hemostasia (minutos: segundos)
Día 0: 9g	1	0:30
Día 42: 9g	1	0:30
Día 42: 9g	1	0:30
Día 42: 9h	1	0:30
Día 42: 9h	1	0:30

Ejemplo 11:

1 l de una solución salina que contenía 0,005% masa de cloruro de benzalconio y un 5% masa de glicerol se diluyeron en un matraz de mezcla (mezclador Ross, modelo DPM, # de serie 75308) y las cuchillas mezcladoras se activaron en una modalidad de operación. Se introdujo gas de nitrógeno a la solución mediante un tubo conectado a una fuente de nitrógeno bajo burbujeo continuo. La mezcla de la solución y del gas se agitaron a 70 Hz durante aproximadamente 10 minutos para formar a una espuma tal como se describió anteriormente. La adición de las partículas sólidas inició después de la formación de la espuma utilizando un embudo de adición adherido al portal de entrada del matraz mezclador. Se agregaron 200 g de polvo de gelatina durante un período de tiempo de alrededor de 3 minutos. La mezcla continuó durante alrededor de 15 minutos después de la adición total de polvo a 70 Hz, seguido por una mezcla adicional durante alrededor de 2 minutos a una velocidad reducida de las aspás de alrededor de 12 Hz. Cuando se completó a la mezcla, se midió la densidad de la composición en el matraz mezclador utilizando el método de solventes tal como se describió anteriormente para garantizar que la densidad estuviese dentro de parámetros aceptables, lo cual indicaba una dispersión sustancialmente homogénea de las partículas en la espuma.

La composición se transfirió al nivel deseado en el matraz de almacenamiento del aparato de llenado equipado con un barreno que tenía 7 crestas. La distancia entre las crestas en la porción superior del tornillo fue de alrededor de 3,75 cm, mientras que la distancia entre las crestas en la porción inferior del tornillo era de 1,5 cm. La composición se dispensó entonces a jeringas mediante el tornillo de barreno. Se colocaron a aproximadamente 6 ml (mililitros) de la composición en cada jeringa. El llenado se realizó utilizando el aparato de llenado de jeringas a una tasa de aproximadamente 36 ml/minuto a alrededor de 72 ml/minuto. El matraz de almacenamiento se reabasteció con una composición hemostática fluida en la misma medida en la que el nivel se redujo gradualmente. Cuando se completó el procedimiento de llenado, se midió la densidad de la composición hemostática fluida en la jeringa tal como se describió anteriormente. Los resultados se reportaron en la tabla 9.

Ejemplo 12

Se vertieron 2 l de una solución salina que contenía a 0,005% masa de cloruro de benzalconio y un 5% masa de glicerol en un matraz de mezcla (mezclador Ross, modelo DPM2, número de serie 75308) y se activaron a las aspás del mezclador en una modalidad de operación. Se introdujo gas nitrógeno en la solución mediante un tubo conectado a una fuente de nitrógeno bajo burbujeo continuo. Se agitó a la mezcla de la solución y al gas a 70 Hz durante aproximadamente 10 minutos para formar una espuma tal como se describió anteriormente. La adición de las partículas sólidas empezó después de la formación de la espuma utilizando un embudo de adición adherido al portal de entrada del matraz de mezcla. Se agregaron 400 g de polvo de gelatina durante un período de tiempo de alrededor de 5 minutos. La mezcla continuó durante alrededor de 10 minutos después de la adición total de polvo a 70 Hz, seguido por una mezcla adicional durante alrededor de 2 minutos con una velocidad reducida de las aspás de alrededor de 12 Hz. Cuando se completó la mezcla, la densidad de la composición en el matraz de la mezcla se midió utilizando el método de solventes tal como se describió anteriormente para garantizar que la densidad estaba dentro de parámetros aceptables, indicando una dispersión sustancialmente homogénea de las partículas en la espuma.

La composición se transfirió al nivel deseado en el matraz de almacenamiento del aparato de llenado equipado con un barreno que tenía 7 crestas. La distancia entre las crestas de la porción superior del tornillo fue de alrededor de 3,75 cm, mientras que la distancia entre las crestas en la parte inferior del tornillo fue de alrededor de 1,5 cm. La composición se dispensó entonces mediante un tornillo de barreno. Se dispensaron a aproximadamente 6 ml (mililitros) de la composición en la jeringa a una tasa de aproximadamente 120 ml/minuto. El matraz de almacenamiento se reabasteció con una composición hemostática fluida fresca en la misma medida en que el nivel se redujo gradualmente. Cuando se completó el procedimiento de llenado, la densidad de la composición hemostática fluida en la jeringa se midió tal como se describió anteriormente. Los resultados se reportaron en la tabla 9.

Tabla 9

Efecto de la tasa de llenado en la densidad de la pasta					
Número de jeringa	Densidad de la pasta (gramos/mililitros)				
	Tasa de llenado				
	12 ml/minuto	18 ml/minuto	36 ml/minuto	72 ml/minuto	120 ml/minuto
1	<0,659	<0,626	<0,626	<0,626	<0,626
10	<0,695	<0,626	<0,626	<0,626	<0,626
15	<0,703	<0,703	<0,626	<0,626	
20	<0,703	<0,703	<0,626	<0,626	
25	<0,703	<0,703	<0,626	<0,626	
30	<0,718	<0,703	<0,659	<0,626	
35	<0,745	<0,718	<0,659	<0,626	
40	NA	<0,718	<0,659	<0,626	
50	NA	NA	<0,659	<0,626	<0,626
60	NA	NA	<0,703	<0,659	
80	NA	NA	<0,703	<0,659	
100	NA	NA	NA	<0,703	<0,626
120	NA	NA	NA	<0,703	
140	NA	NA	NA	<0,703	
150	NA	NA	NA	<0,703	<0,626
600	NA	NA	NA	NA	<0,626

* Densidad de la pasta medida en la misma magnitud en la que se trasladó al barreno. Cada exudado es de aproximadamente 6 ml en volumen.

5
10

Primero se nota que, para una tasa particular de llenado, es decir, un número de jeringas llenadas por minuto, la densidad de la composición indicó ser menos que un valor específico correspondiente al número específico de una jeringa, y entre más sube el número de la jeringa se incrementa la densidad cada vez más. Por ejemplo, a 12 ml/minuto la densidad de la composición en la 25ª jeringa llenada es menos que 0,7030 pero mayor que 0,659. Se toma en cuenta que, a tasas de llenado más altas, la consistencia de la composición podría mantenerse dentro de parámetros aceptables durante periodos de tiempo más largos. Tal como se tomó en cuenta, a una tasa más alta de llenado, por ejemplo, a 72 ml/minuto, la densidad de la composición se mantiene siendo superior que 0,703 g/mililitro a la 150ª jeringa llenada, mientras que la tasa de llenado de 12 ml/minuto, se nota el mismo cambio relativo en densidad de la composición en la 25ª jeringa llenada. Se toma en cuenta que las tasas específicas de llenado aquí mencionadas son aplicables al aparato específico y a las composiciones aquí presentadas y éstas, en efecto, podrían variar dependiendo del diseño del aparato y de la composición.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para elaborar una composición hemostática fluida, que comprende:

5 Introducir un volumen de líquido biocompatible en un matraz de mezcla equipado con un sistema para mezclar dicho líquido,

10 Introducir un volumen de gas biocompatible en dicho volumen de líquido, mientras que el sistema mencionado de mezcla está operando bajo condiciones efectivas para mezclar dicho líquido y dicho gas entre sí, para formar una espuma que comprende a una fase gaseosa discontinua conformada de dicho gas esparcido sustancialmente homogéneamente en toda una fase líquida continua que contiene a dicho líquido,

15 Introducir en dicha espuma una cantidad de partículas sólidas de un polímero biocompatible adecuado para su uso en hemostasia y que es sustancialmente insoluble en dicho líquido; y mezclar a dicha espuma y a dichas partículas sólidas entre sí bajo condiciones efectivas para formar una composición sustancialmente homogénea conformada de dicha fase gaseosa discontinua y de dichas partículas esparcidas sustancialmente homogéneamente a lo largo de dicha fase líquida continua, donde la relación de las partículas sólidas mencionadas, de la fase líquida y de la fase gaseosa varía desde 1:2:1 a 1:12:13, basándose en masa: volumen: volumen (gramos: mililitros: mililitros), donde dicho polímero biocompatible se selecciona de un grupo que consiste de proteínas seleccionadas de un grupo que consiste de gelatina, colágeno, fibrinógeno y fibronectina, y polisacáridos, donde dicha composición hemostática fluida comprende además una cantidad funcionalmente efectiva de trombina, y forma por lo tanto a dicha composición hemostática fluida.

25 2. El proceso de la reivindicación 1 donde dicho líquido es acuoso.

3. El proceso de la reivindicación 2 donde dicho líquido comprende a una sustancia salina.

30 4. El proceso de la reivindicación 3 donde dicho polímero biocompatible comprende a gelatina.

5. El proceso de la reivindicación 4 donde el diámetro promedio de dicha partícula varía desde 40 a 1200 micrones.

35 6. El proceso de la reivindicación 1 donde dichas partículas, dicho líquido y dicho gas están presentes en la composición hemostática fluida a una relación de 1:4:1 a 1:8:9, basada en gramos: mililitro: mililitro.

40 7. El proceso de la reivindicación 1 donde la densidad de dicha composición hemostática fluida varía desde 0,9 g/mililitro a 0,3 g/mililitro.

8. El proceso de la reivindicación 1 donde la densidad de dicha composición hemostática fluida varía desde 0,8 g/mililitro a 0,6 g/mililitro.

45 9. El proceso de la reivindicación 1 donde dicho gas se selecciona de un grupo que consiste de aire, nitrógeno, dióxido de carbono, xenón y argón.

10. El proceso de la reivindicación 1 donde dicho líquido y dicho gas se mezclan durante un periodo que varía desde 3 minutos a 30 minutos.

50 11. El proceso de la reivindicación 10 donde dicha espuma y dichas partículas sólidas se mezclan entre sí durante un periodo que varía desde 10 a 30 minutos.

55 12. El proceso de la reivindicación 11 donde la densidad de dicha composición hemostática fluida varía desde 0,9 g/mililitro a 0,3 g/mililitro.

13. Una composición hemostática sustancialmente homogénea, que comprende a:

60 una fase líquida continua que comprende a un líquido, y a partículas poliméricas sólidas y a una fase discontinua de gas que comprende a un gas dispersado homogéneamente a lo largo de la fase líquida continua, donde el líquido es un líquido biocompatible, donde las partículas poliméricas son sólidas, porosas o no porosas de un polímero biocompatible adecuado para su uso en la hemostasia, donde el gas es un gas biocompatible donde la relación de partículas sólidas, de la fase líquida y de la fase gaseosa varía desde 1:2:1 a 1:12:13 (masa: volumen: volumen; gramos: mililitros: mililitros), donde dicho polímero biocompatible se selecciona de un grupo que consiste de proteínas seleccionadas de un grupo que consiste de gelatina, colágeno, fibrinógeno y fibronectina, y polisacáridos, y donde dicha composición hemostática fluida comprende además a una cantidad funcionalmente efectiva de trombina.

65

14. La composición de la reivindicación 13 donde dicha fase líquida es acuosa.
15. La composición de la reivindicación 14 donde dicha fase líquida comprende a una sustancia salina.
- 5 16. La composición de la reivindicación 15 donde dicha proteína comprende a gelatina.
17. La composición de la reivindicación 13 donde el diámetro promedio de dichas partículas varía desde alrededor de 40 a alrededor de 1200 micrones.
- 10 18. La composición de la reivindicación 17 donde dichas partículas, dicha fase líquida y dicha fase gaseosa se encuentran presentes en dicha composición hemostática a una relación que varía desde 1:4:1 a 1:8:9, basándose en gramos: mililitros: mililitros.
- 15 19. La composición de la reivindicación 18 donde la densidad de dicha composición varía desde 0,9 g/mililitro a 0,3 g/mililitro.
- 20 20. La composición de la reivindicación 18 donde la densidad de dicha composición varía desde alrededor de 0,8 g/mililitro a 0,6 g/mililitro.
21. La composición de la reivindicación 13 donde dicho gas se selecciona de un grupo que consiste de aire, nitrógeno, dióxido de carbono, xenón y argón.
22. La composición de la reivindicación 13 donde dicha composición es estéril.

FIG. 1

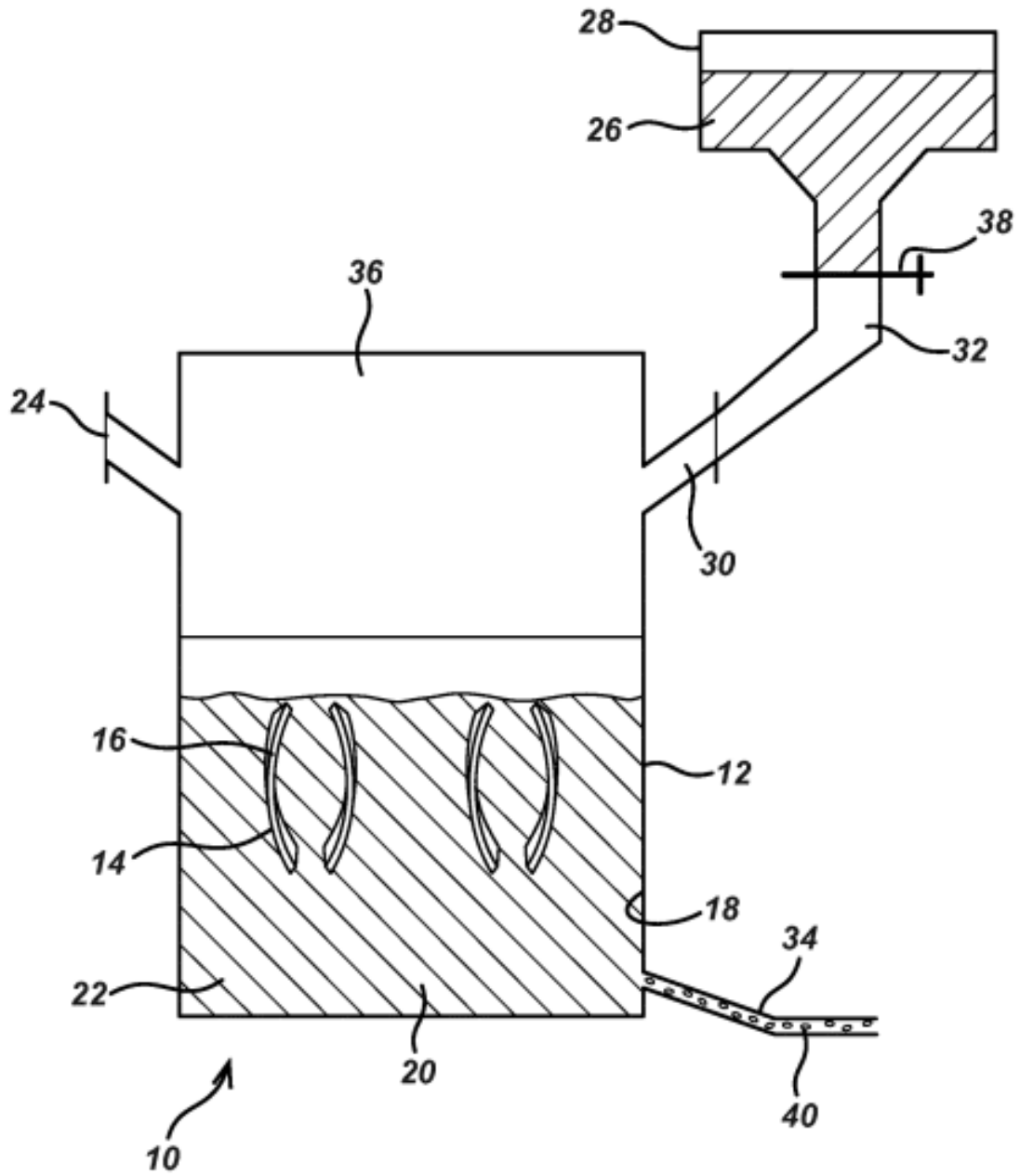


FIG. 2

