

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 673**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/08 (2006.01)

B01J 20/24 (2006.01)

B01J 20/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2014** **PCT/GB2014/051625**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014** **WO14191739**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2014** **E 14736423 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019** **EP 3003412**

54 Título: **Composición hemostática degradable**

30 Prioridad:

30.05.2013 GB 201309695

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

29.05.2020

73 Titular/es:

MEDTRADE PRODUCTS LIMITED (100.0%)
Electra House Crewe Business Park
Crewe, Cheshire CW1 6GL, GB

72 Inventor/es:

HARDY, CRAIG;
HOGGARTH, ANDREW y
GLADMAN, JUNE

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 763 673 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

Composición hemostática degradable.

5

La presente invención se refiere a una composición hemostática que es capaz de degradarse de manera segura gradual y completamente dentro del cuerpo de un humano o animal, y por lo tanto puede ser utilizada por los médicos para detener un flujo de sangre y promover curación tanto después así como durante procedimientos quirúrgicos.

10

Los materiales hemostáticos para uso en el tratamiento de heridas u otras aberturas en un sitio fisiológico objetivo dentro o sobre el cuerpo humano o animal que exuda sangre y/u otros fluidos corporales se conocen desde hace algún tiempo. Estos materiales hemostáticos actúan para absorber la sangre y/u otros fluidos corporales, y también detener el flujo de ellos desde el cuerpo. Los materiales hemostáticos para tal uso se describen, por ejemplo en el documento WO 2009/130485 y WO 2012/123728 para MedTrade Products Ltd., y se encuentran comercialmente disponibles con el nombre comercial Celox®.

15

Un material que se emplea comúnmente como material hemostático es el quitosano. El quitosano es un material hemostático conocido, y es un derivado del residuo sólido del procesamiento de mariscos y se puede extraer del cultivo de hongos. Es un material polimérico catiónico que es insoluble en agua.

20

Existen muchos tipos diferentes de quitosano que se pueden utilizar como material hemostático, con diferentes propiedades hemostáticas. Los diferentes tipos de quitosano pueden tener diferentes pesos moleculares, diferentes grados de desacetilación, diferentes disposiciones de los dos monómeros, diferentes formas quirales, o pueden derivarse de diferentes especies o fuentes (y hongos), o pueden haber sido tratados de manera diferente durante la fabricación. Cada una de estas diferencias puede impactar los niveles de solubilidad y estructuras de polímero de los materiales de quitosano respectivos, y por lo tanto proporcionar diferentes materiales de quitosano con diferentes propiedades hemostáticas.

25

El control de sangrado es esencial y crítico durante los procedimientos quirúrgicos. El objetivo de controlar sangrado es esencialmente minimizar la pérdida de sangre, lo que a su vez puede acortar la duración de la cirugía en el quirófano y en última instancia, reducir las complicaciones posquirúrgicas. Las composiciones hemostáticas son de uso significativo durante cirugía para este propósito, pero siempre deben retirarse al final del procedimiento cuando se cierra la incisión en el paciente.

30

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de una composición hemostática que se pueda usar de manera segura dentro del cuerpo de humano o animal, tanto después como durante los procedimientos quirúrgicos, y que pueda permitirse posteriormente permanecer en el cuerpo para promover la curación después de la cirugía. Sería beneficioso tener una composición hemostática que sea absorbible de manera segura dentro del cuerpo dentro de un periodo de tiempo definido, ya que esto eliminaría la necesidad de remover el producto antes del cierre del paciente, y permitiría que la composición hemostática permanezca en el cuerpo para reducir la probabilidad de volver a sangrar después de la cirugía. Además, tal composición hemostática absorbible y degradable negaría la necesidad de cirugía adicional para remover el hemostático. Tal composición de hemostático degradable para uso posquirúrgico nunca se ha desarrollado previamente.

40

El alcance de esta invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a las composiciones de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

50

De conformidad con la invención, se proporciona una composición hemostática que comprende una sal de quitosano, o un derivado de quitosano, en el que la composición hemostática está en forma fibrosa, y es capaz de degradarse completamente en un cuerpo de humano o de animal en aproximadamente 30 días. en donde la composición de hemostático comprende un ácido fisiológicamente aceptable en una cantidad de entre 25% y 70% en peso de la composición hemostática; y en donde el derivado de quitosano comprende quitina parcialmente desacetilada, carboximetil quitosano, hidroxil butil quitina, N-acil quitosano, O-acil quitosano, N-alquil quitosano, O-alquil quitosano, N-alquilideno quitosano, O-sulfonyl quitosano, quitosano sulfatado, quitosano fosforilado, quitosano nitrado, alcalicitina, alcalicitosano o quelatos metálicos con quitosano.

60

Por "hemostático", se entiende en el presente cualquier agente que sea capaz de producir un coágulo o tapón que detenga o reduzca el sangrado cuando entra en contacto con sangre u otro fluido corporal.

65

Por el término 'derivado de quitosano' se entiende en el presente una quitina parcialmente desacetilada, que puede tener diferentes porcentajes de desacetilación, como se desee. Normalmente, la quitina parcialmente desacetilada adecuada para su uso en la presente invención tiene un grado de desacetilación superior a aproximadamente 50%, más habitualmente superior a aproximadamente 75% y

más típicamente superior a aproximadamente 85%.

También se incluyen en el presente documento dentro del término 'derivado de quitosano' el carboximetil quitosano, hidroxil butil quitina, N-acil quitosano, O-acil quitosano, N-alquil quitosano, O-alquil quitosano, N-alquilideno quitosano, O-sulfonil quitosano, sulfatado quitosano, quitosano fosforilado, quitosano nitrado, alcalicitina, alcalicitosano o quelatos metálicos con quitosano. La composición de hemostático de la invención típicamente se degradara completamente dentro del cuerpo de humano o animal dentro de aproximadamente 1 y no más de aproximadamente 30 días después de su introducción en el cuerpo, más típicamente dentro de este intervalo después aproximadamente 4 días, incluso más típicamente dentro de este intervalo después de aproximadamente 7 días o aproximadamente 10 días.

Como la composición del hemostático típicamente no se degradara completamente dentro de aproximadamente 24 horas, típicamente no dentro de aproximadamente 4 días, o incluso dentro de aproximadamente 7 días, esto permite que la composición de hemostático permanezca en el cuerpo de humano o animal por un periodo de tiempo suficiente después del procedimiento quirúrgico o cierre de una herida, de manera que puede ayudar a prevenir o reducir cualquier incidencia de volver a sangrar en el sitio objetivo fisiológico, y también ayuda en el proceso de curación.

Una degradación demasiado rápida podría conducir potencialmente hemorragias posteriores y limitaría la efectividad de la composición hemostática al ayudar en el proceso de curación después de cirugía. Por ejemplo, la composición de hemostático aún puede estar presente en el cuerpo aproximadamente 7 días después del procedimiento quirúrgico o cierre de una herida, pero se habrá degradado completamente de manera posterior después de 30 días.

La composición hemostática de la invención también contiene un ácido fisiológicamente aceptable en una cantidad de entre 25% y 70% en peso de la composición hemostática. La relación de ácido a quitosano puede ser un factor importante en las propiedades de degradación de la composición hemostática de la invención. Normalmente, si la cantidad de ácido en la composición de hemostático es inferior al 20% en peso de la composición de hemostático, como el documento WO 2009/130485 para MedTrade Products Ltd., el tiempo de degradación es superior a 30 días. Un periodo de degradación superior a 30 días significaría que el producto de la invención caería en una categoría normativa y de seguridad medica diferente. Por el contrario, si la relación de ácido es superior al 70% en peso de la composición de hemostático, la composición de hemostático generalmente se disuelve rápidamente al contacto con sangre, pierde sus propiedades de gelificación, y debido a que se degrada muy rápidamente, también pierde su capacidad de ser un hemostático efectivo.

La sal de quitosano o un derivado de quitosano usado en la presente invención no necesita someterse a ningún tratamiento térmico, que no sea opcionalmente en la eliminación de cualquier solvente para secar la composición, que se hace normalmente a temperaturas de no más de 40 °C. No es necesario un tratamiento térmico después que se haya secado la composición. Lo anterior se debe a que someter la composición a un tratamiento térmico impartiría propiedades de insolubilidad y cohesión aumentadas indeseables a la composición de hemostático, lo que daría como resultado que la composición de hemostático tenga propiedades de degradación reducidas, llevándola a ser incapaz de degradarse lo suficiente dentro del cuerpo en 30 días.

Según otra realización de la invención, la composición de hemostático tendrá típicamente una absorción de menos de aproximadamente 20 g/g, más típicamente menos de aproximadamente 15 g/g. Por una absorción de menos de aproximadamente 20 g/g. Por una absorción de menos de aproximadamente 20 g/g se pretende que las fibras de la composición de hemostático absorberá menos de 20 g de fluido por gramo de la composición, típicamente cerca de 15 a 18 g/g.

El documento US 2005/058694 para Colopast A/S describe un dispositivo de cuidado de heridas que comprende quitosano en forma fibrosa, el dispositivo tiene un alta grado de cohesión después de la absorción de fluidos, de modo que es posible retirar un apósito de una herida en una sola pieza. Este dispositivo para el cuidado de heridas está destinado solo para uso externamente sobre el cuerpo de humano o de animal, ya que las fibras de quitosano se vuelven sustancialmente insolubles en agua mediante un tratamiento térmico de entre 60°C a 250°C que se aplica después que el quitosano ya se haya secado, y por lo tanto no pueden degradarse dentro del cuerpo humano o animal dentro de los 30 días. Estas fibras de quitosano también tienen un nivel de absorción que es superior a 20 g/g.

El documento US 2005/240137 describe un material hemostático que comprende fibras de quitosano. El material se puede realizar en una tela en hojaldre, vellón, no tejida o tejida. Las fibras de quitosano se tratan con una solución ácida, preferiblemente una solución de ácido acético, para mejorar la adhesión entre las fibras del producto hemostático.

La composición de hemostático de la invención funciona eficazmente a temperaturas corporales normales (37°C).

De acuerdo con una realización de la invención, la composición de hemostático se puede mezclar con otros materiales fisiológicamente seguros, tales como, por ejemplo, celulosa o colágeno oxidado, etc. Serán evidente para un experto en la materia, otros materiales adecuados y seguramente degradables que pueden combinarse con la composición de hemostático.

De acuerdo con una realización de la invención, la composición de hemostático consiste de una sal de quitosano o derivado de quitosano, junto con un ácido fisiológicamente aceptable. En esta realización, no se usa material portador para la composición del hemostático.

El ácido fisiológicamente aceptable está presente en una cantidad de entre 20% en peso de la composición de hemostático hasta el 70%, más típicamente del 25% en peso de la composición de hemostático a aproximadamente 65%, más típicamente de entre 30% a aproximadamente 60% en peso de la composición de hemostático, más típicamente de entre 30% a aproximadamente 40% en peso de la composición de hemostático. Sin embargo, también se prevén cantidades de ácido de aproximadamente 35%, 45%, 50% y 55% en peso de la composición de hemostático dentro del alcance de la invención.

Se podrá apreciar que la cantidad óptima de ácido para una velocidad deseada de degradación puede variar con diferentes ácidos carboxílicos, con diferentes cantidades del ácido, y también con los diferentes grados y tipos de quitosano detallados anteriormente.

Los ejemplos de ácidos que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a los ácidos orgánicos y/o ácidos inorgánicos que incluyen los ácidos carboxílicos y ácidos monovalentes, divalentes o multivalentes. Los ejemplos de ácidos carboxílicos que se puede utilizar incluyen, pero no se limitan a ácido fórmico, ácido acético, ácido ascórbico, ácidos acéticos de halógeno (tal como ácido fluoro- o cloroacético), ácido propanoico, ácido propenoico, ácido láctico, ácido succínico, ácido acrílico, ácido glioxílico, ácido pirúvico o un ácido hidroxipropiónico / butanóico.

Más habitualmente, los ácidos utilizados son uno o más ácidos seleccionados de ácidos lácticos, acéticos y succínicos. Más típicamente, el ácido utilizado comprende ácidos lácticos y/o acéticos, particularmente ácido láctico. Los ejemplos no limitantes de ácidos inorgánicos incluyen uno o más seleccionados de ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. El uso de un ácido que ya está presente en el cuerpo de humano o animal es ventajoso al facilitar la bioaceptabilidad de la composición del hemostático a medida que se degrada.

Tal y como se discutió anteriormente, la cantidad de ácido que está presente en la composición de hemostático puede afectar significativamente las propiedades de degradación de la composición, y también puede determinarse por la forma de la composición de hemostático que se va a utilizar.

La composición de hemostático de la invención se encuentra en forma fibrosa. Por forma fibrosa entiende en el presente documento que el quitosano está compuesto de fibras de un tamaño o tamaños deseados, y se forma en una tela textil o una almohadilla para su uso. La tela o almohadilla textil puede ser tejida o no tejida.

Típicamente, las fibras tienen una longitud promedio mínima cerca de 3 mm y una longitud máxima de cerca de 500 mm, más típicamente no superior a aproximadamente 76 mm. La longitud preferida de las fibras es al menos 10; más preferida al menos 25 y muy preferida al menos 50 mm.

Alternativamente, la composición hemostática de la invención puede comprender nanofibras, es decir, fibras que tienen un diámetro de no más de aproximadamente 100 micras. Similarmente, la longitud de las nanofibras no es mayor que aproximadamente 100 micras.

La composición de hemostático de la invención comprende típicamente una sal de quitosano. La sal de quitosano se prepara normalmente *in situ* cuando el quitosano entra en contacto con un ácido apropiado. Se apreciara que el ácido puede ser cualquier ácido que genera una sal de quitosano que sea soluble en fluidos corporales y que puede degradarse de manera segura dentro del cuerpo de humano o animal. Los ácidos apropiados o combinación de ácidos para generar una sal de quitosano soluble serán evidentes para un experto en la materia. Por ejemplo, un ácido que genera la sal de quitosano que es sustancialmente insoluble en agua sería menos adecuado que el ácido para este propósito.

Sales de quitosano típicas aquí incluyen, pero no están limitadas a una o más sales seleccionadas de acetato de quitosano, lactato de quitosano, succinato de quitosano, maleato de quitosano, acrilato de quitosano, formato de quitosano, ascorbato de quitosano, fluoroacetato de quitosano, cloroacetato de quitosano, propanoato de quitosano, glioxilato de quitosano, piruvato de quitosano, sulfato de quitosano, o cloruro de quitosano. Más típicamente, la sal de quitosano utilizada en la presente invención es lactato de quitosano.

El quitosano puede actuar como un hemostático en dos manera; ya sea al gelificarse con agua en la sangre

y al unirse al tejido húmedo para tapar una herida, o al disolverse y unirse con la superficie de glóbulos rojos para crear un gel similar a un coágulo. Las propiedades de las combinaciones de quitosano y ácido dependen de la naturaleza precisa del quitosano (por ejemplo, peso molecular y grado de desacetilación), así como el ácido particular utilizable y las cantidades presentes.

5 Las sales de quitosano son idealmente adecuadas para las aplicaciones descritas en el presente documento, ya que el quitosano se descompone fácilmente en el cuerpo. El quitosano se convierte a glucosamina por la enzima lisozima y por lo tanto se excreta del cuerpo naturalmente. No es necesario tomar ninguna medida para eliminar el quitosano del cuerpo.

10 Además, las sales de quitosano exhiben propiedades antibacterianas leves y de tal forma su uso reduce el riesgo de infección.

15 Típicamente, el peso molecular del quitosano utilizado para la preparación de la composición de hemostático de acuerdo con la presente invención es menor de aproximadamente 2 000 000, más típicamente menor de aproximadamente 1 000 000, incluso más típicamente menor de aproximadamente 500 000 y muy típicamente menor de aproximadamente 175 000.

20 La viscosidad de quitosano utilizado según la invención puede ser típicamente menor de aproximadamente 1 Pa.s (1000 cps), más típicamente menor de aproximadamente 0,5 Pa.s (500 cps), incluso más típicamente menor que aproximadamente 0,3 1 Pa.s (300 cps). Ventajosamente, la viscosidad es de aproximadamente 0,2 1 Pa.s (de aproximadamente 40 a cerca de 200 cps) cuando se mide en un viscosímetro Brockfield a 20°C.

25 El quitosano típicamente tiene un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0. Las sales de quitosano pueden tener un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8,0. El pH depende en gran medida del quitosano o sal de quitosano particular utilizada, ya que cada uno tiene un pH diferente.

30 El material de quitosano se puede proporcionar en una forma estéril o no estéril. Cuando donde el material se proporciona inicialmente en una forma no estéril, la esterilización se puede realizar utilizando cualquiera de los métodos conocidos, como irradiación gamma, tratamiento con haz de electrones, tratamiento térmico, etc., o mediante óxido de etileno. Se puede proporcionar un material en una forma no estéril en combinación con uno o más conservantes. Sin embargo, para una mayor facilidad de uso para el médico, se prefiere que la composición del hemostático se proporcione en una forma preesterilizada.

35 De conformidad con la invención, es posible controlar la velocidad de degradación de la composición del hemostático al seleccionar combinaciones particulares de propiedades de quitosano, tal como el peso molecular o viscosidad, o al seleccionar una sal de quitosano particular, así como al variar la cantidad y tipo del componente de ácido carboxílico.

40 Por supuesto, para que la composición de hemostático de la invención pueda insertarse de manera segura dentro del cuerpo de humano o animal, debe ser completamente aceptable de manera fisiológica, y sólo contener componentes que no son perjudiciales para el cuerpo de humano o animal.

45 El sitio objetivo fisiológico puede ser cualquier sitio en el cuerpo de un animal que se expone durante un procedimiento quirúrgico. El animal puede ser un humano o un animal no humano.

50 La composición hemostática descrita en el presente documento, proporciona y mantiene una hemostasia efectiva cuando se aplica a una herida que requiere hemostasia. La hemostasia efectiva, como se utiliza en el presente documento, es la capacidad de controlar y/o reducir el sangrado capilar, venoso, o arteriolar dentro de un tiempo efectivo, tal y como se reconoce por aquellos expertos en la materia de la hemostasia.

55 En ciertas realizaciones, la composición hemostática de la presente invención es efectiva al proporcionar y mantener hemostasia en casos de hemorragia severa o rápida. Tal y como se usa en el presente documento, sangrado severo pretende incluir aquellos casos de hemorragia en donde un volumen relativamente alto de sangre se pierde a una velocidad relativamente alta. Entre los ejemplos de sangrado severo se incluyen, entre otros, hemorragia debido a una punción arterial, resección hepática, traumatismo de hígado contundente, trauma de bazo contundente, aneurisma aórtico, sangrado de pacientes con sobre-anticoagulación, o hemorragia de pacientes con coagulopatías, como la hemofilia.

60 La composición hemostática en el presente documento también proporciona y mantiene hemostasia efectiva cuando se aplica una herida por lo cual el paciente y/o persona que requiere hemostasia están en terapia anticoagulante, por ejemplo, heparina y warfarina.

65 En los procedimientos quirúrgicos en los que la hemostasia puede ser crítica para supervivencia del paciente, por lo tanto se desea tener una composición hemostática que no requiera preparación y que esté lista para uso con la al retirarla de su empaque. La composición hemostática de la invención cumple este

requisito. Además, la composición hemostática de la invención puede aplicarse sobre cualquier superficie de la misma, reduciendo el riesgo de aplicación incorrecta.

5 También es benéfico suministrar una composición de hemostático que sea capaz de adherirse a los tejidos del cuerpo, asegurando que cualquier producto de hemostático no se elimine debido al movimiento y permanezca en su lugar hasta que el cuerpo lo absorba por completo, lo que reduce el riesgo de un nuevo sangrado. La composición hemostática de la invención tiene una ruta metabólica conocida, a través de la conversión conocida de quitosano a glucosamina mediante la lisozima, de manera que el cuerpo por lo que el cuerpo puede eliminarla de manera segura.

10 Los componentes adicionales que se pueden agregar a la composición del hemostático incluyen, pero no se limitan a, uno o más seleccionados de agentes farmacéuticos; agentes humectantes tal como tensioactivos; factores de crecimiento; citosinas; agentes que absorben agentes que retrasan la curación tales MMP (por sus siglas en inglés de "*matrix metalloproteinases*" o "*metalo proteinasas de matriz*") y elastasa; y/u otro componente de hemostático, como el calcio, vitamina K, fibrinógeno, trombina, factor VII, factor VIII, arcillas como caolín, celulosa regenerada oxidada, gelatina, o colágeno, etc.

20 La inclusión de un agente humectante, como, por ejemplo, ácido plurónico, ayuda a la absorción de la composición al aumentar la velocidad de absorción. Los niveles típicos de cualquiera de estos componentes podrían ser de aproximadamente de 50 ppm hasta aproximadamente 50% en peso de la composición de hemostático. Los niveles más típicos serían menores de aproximadamente 10%, incluso más típicamente menores de aproximadamente 5%, en peso de la composición de hemostático. También se prevé menos de aproximadamente 1% en peso de la composición de hemostáticos de estos componentes.

25 Para evaluar las propiedades de degradación de la composición de hemostático, la composición ha sido probada en soluciones que replican de manera cercana las condiciones dentro del cuerpo de humano o animal en donde se utilizaría. Como tal, se ha desmotado que la composición de hemostático de la invención se degrada en solución de lisozima, suero y fluidos de heridas simulados. El fluido de herida simulado contiene 50% de suero bovino fetal y 50% de agua de peptona (0,9% de NaCl + 0,1% de peptona en H₂O desionizada).

30 En primer lugar, la composición de hemostático de la invención se sumerge en una solución de uno o más de una solución de lisozima, suero y fluido de herida simulado. En cada caso, el volumen de la solución es mayor que la absorción máxima de la composición.

35 La composición de hemostático y la solución entonces se sellan e incuban a 37°C, es decir a una temperatura corporal, durante un periodo de hasta 30 días.

40 Durante este periodo, la degradación de la composición de hemostático se evalúa visualmente en numerosos momentos de tiempo para determinar si la composición se ha degradado completamente.

45 De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para fabricar una composición del hemostático que comprende una sal de quitosano o un derivado de quitosano como se especifica con más detalle anteriormente, en el que la composición de hemostático se encuentra en forma fibrosa y puede degradarse completamente en un cuerpo humano o de animal en aproximadamente 30 días. El método comprende combinar la sal de quitosano o el derivado de quitosano con un ácido fisiológicamente aceptable en una cantidad de ácido que sea del 25 al 70% en peso de la composición hemostática.

50 El ácido puede ser cualquiera de los detallados anteriormente. El ácido es típicamente ácido láctico, pero no está limitado al mismo.

Una vez que se ha agregado el ácido fisiológicamente aceptable, la composición de hemostático se seca.

55 Al preparar el producto textil de la composición de hemostático fibrosa terminado, ya sea tejido o no tejido, el ácido se puede agregar al quitosano para formar la sal o derivado del mismo ya sea antes o después de formar un textil a partir de las fibras. En una realización, las fibras de quitosano se pueden realizar en un textil y posteriormente tratarse con el ácido; alternativamente, el quitosano se puede tratar con el ácido para formar fibras de la sal o derivado del mismo, que luego se transforman en un textil.

60 En una realización, el quitosano se puede lavar primero para reducir la presencia de endotoxinas antes del paso de recubrimiento. Esto se puede realizar utilizando al poner en contacto el quitosano, antes de su conversión a una sal o derivado de quitosano, o la sal o derivado del mismo después de la conversión, con una solución alcalina para formar una mezcla, y entonces dejar la mezcla durante un periodo de tiempo, que puede ser tan breve como aproximadamente 1 minuto o mayor que aproximadamente 12 horas, antes de secar finalmente la mezcla. Por "solución alcalina" se pretende una solución que tiene un valor de pH superior a pH 7,5.

La concentración de solución alcalina utilizada en el proceso puede ser desde aproximadamente 0,01M hasta aproximadamente 1M. Típicamente, la concentración de solución alcalina es desde aproximadamente 0,02M hasta aproximadamente 0,2M, más típicamente aproximadamente 0,1M.

5 La cantidad de solución alcalina a quitosano puede estar en el rango de aproximadamente 1 parte de quitosano hasta aproximadamente 10 partes de solución alcalina hasta aproximadamente 10 partes de quitosano hasta aproximadamente 1 parte de solución alcalina. Típicamente, la cantidad de solución
10 alcalina a quitosano es de aproximadamente 1 parte solución alcalina a aproximadamente 2 partes de quitosano, más típicamente aproximadamente 1 parte de solución alcalina hasta aproximadamente 1 parte de quitosano.

15 La solución alcalina puede comprender un componente alcalino o alcalinotérreo seleccionado entre los siguientes, ya sea solo o en combinación: hidróxidos de metálicos, carbonatos metálicos, bisulfitos metálicos, persulfatos metálicos, bases conjugadas e hidróxido de amonio.

Los metales adecuados incluyen sodio, potasio, calcio, o magnesio. Típicamente, el componente alcalino es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de sodio. Típicamente, se utiliza hidróxido de sodio.

20 Cuando la composición hemostática de la invención se encuentra en forma textil, las fibras del quitosano, sal de quitosano o el derivado de quitosano típicamente se cardan en un material no tejido, o se tejen en una almohadilla. Adicionalmente, cuando la composición de hemostático de la invención está en forma de
25 textil, típicamente primero se lava para reducir la presencia de endotoxinas como se describió anteriormente, antes de que las fibras a base de hemostático sean cardadas o tejidas, aunque puede lavarse después que se cardan o tejen las fibras a base de hemostático si se desea.

30 Si se requieren ambas etapas de lavado y cardado / tejido, la etapa de aplicar el ácido generalmente se realiza solo después de que se han completado ambas etapas anteriores, es decir, se aplica el tratamiento de ácido a la tela textil formada, en lugar de las fibras simples de la sal de quitosano o derivado de quitosano.

Posteriormente, la tela o almohadilla textil que contiene la sal de quitosano o derivado de quitosano se procesa para formar el producto final. A modo de ejemplo típico pero no limitante, un proceso general para
35 elaborar una composición de hemostático de conformidad con la invención en la forma de un textil no tejido, se lava quitosano con la solución alcalina, las fibras de la sal de quitosano o derivado de quitosano se cardan en una forma no tejida. A continuación al textil se le aplica el ácido fisiológicamente aceptable para formar la sal de quitosano, y luego se seca, antes de que finalmente se corte en piezas de los tamaños deseados.

40 Típicamente, la composición de hemostático también se esteriliza antes de empacarse, con el fin de que el médico pueda utilizar la composición directamente desde su empaque.

45 La presente invención también proporciona un método para absorber una descarga de un fluido, como la sangre, y un método para contener un flujo de un fluido como el de la sangre desde un sitio objetivo fisiológico, que comprende aplicar al sitio objetivo una composición del hemostático tal y como se describe en este documento.

50 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un uso de una composición de hemostático tal y como se describe en el presente documento para absorber una descarga de un fluido corporal de un sitio objetivo fisiológico, o de contener un flujo de un fluido descargado de un sitio objetivo fisiológico.

55 Cuando la composición hemostática de la invención se utiliza para absorber una descarga de un fluido, o para detener el flujo de un fluido como la sangre de un sitio objetivo fisiológico, se retiene dentro de un cuerpo de humano o animal después de un procedimiento médico con el fin de proporcionar hemostasia posquirúrgica, para reducir la posibilidad de sangrado posterior a la cirugía y promover curación posquirúrgica.

60 La invención se describirá ahora adicionalmente a manera de ejemplo con referencia a los siguientes ejemplos que pretenden ser ilustrativos únicamente y ningún modo limitar el alcance de la invención.

EJEMPLOS

65 Método

La absorción total de la composición de hemostático de la invención se determina utilizando fluido de herida

simulado, suero y solución de lisozima. Esto se lleva a cabo al determinar la absorción máxima de los materiales al agregar lentamente fluido a los materiales hasta que no se puedan absorber más. La cantidad de fluido absorbido se calcula a partir del peso húmedo menos el peso seco.

5 Al utilizar el volumen de absorción total para que se pruebe el material, este volumen de solución de lisozima, fluido de herida simulado o suero que se decanta dentro de un vaso de precipitados sellable limpio.

10 La composición de hemostático se agrega a la solución (el volumen de solución es mayor que la absorción máxima de la composición de hemostático), asegurando que el peso del producto no sea mayor que el potencial de absorción para el volumen de fluido dentro del vaso de precipitados.

La composición de hemostático y la solución se sellan y se incuban a 37°C (es decir, a la temperatura corporal) por durante y hasta 30 días.

15 En cada momento de tiempo, la solución se evalúa visualmente para determinar si la composición del hemostático se ha degradado y en qué grado.

20 Debe observarse que en absorción máxima del día 1, el tiempo de degradación es más rápido que si el mismo volumen de solución se aplica gradualmente durante un periodo de 5 días.

25 Se considera que la composición de hemostático se ha degradado completamente si la viscosidad de la solución de lisozima, el fluido de herida o suero simulado cae por debajo de 0,01 Pa.s (10 cps) medida a 20°C en un viscosímetro Brookfield, medida al ajustar el viscosímetro a husillo 64 y ajustar la velocidad de husillo a 10 rpm, o si el fluido en el vaso de precipitados se vuelve ópticamente transparente sin partículas o material insoluble visible al ojo humano.

30 Los datos de degradación se proporcionan en la Tabla 1. Las muestras que comprenden 35% y 55% de ácido son de acuerdo con la invención. Las otras muestras son ejemplos de referencia.

Tabla 1:

Pruebas / ejemplos		
Muestra	Días para la degradación total	
	SWF	Solución de lisozima
Mezcla de quitosano / viscosa / ácido	> 30 días	> 30 días
Gasa Celox	> 30 días	> 30 días
Quitosano no tejido con 10% de ácido	> 30 días	> 30 días
Quitosano no tejido con 35% de ácido	1 día	4 días
Quitosano no tejido con 55% de ácido	1 día	1 día

35 En los ejemplos de la Tabla 1, se recubrió una tela no tejida de quitosano, 135 g/m², con la cantidad designada de una solución de ácido láctico, se secó y luego se esterilizó bajo irradiación gamma.

40 Por lo tanto, se puede observar que las composiciones de hemostático de conformidad con la invención se degradan eficazmente durante un periodo deseado de entre 1 y 30 días en condiciones diseñadas para replicar aquellas que se encontrarían en el cuerpo humano o animal, y podrían permanecer de manera segura en el cuerpo humano o animal después de la cirugía para ayudar a reducir y prevenir incidencias de un nuevo sangrado y promover la curación, antes de degradarse completamente y de excretarse del cuerpo de forma natural.

45 Por supuesto, debe entenderse que la presente invención no pretende limitarse a los ejemplos anteriores que se describen sólo a manera de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Composición de hemostático que comprende una sal de quitosano o un derivado de quitosano, en la que la composición de quitosano se encuentra en una forma fibrosa y puede degradarse completamente en un cuerpo humano o de animal en cerca de 30 días;
5
- en donde la composición de hemostático comprende un ácido fisiológicamente aceptable en una cantidad de entre 25% y 70% en peso de la composición de hemostático; y
- 10 en donde el derivado de quitosano comprende quitina parcialmente desacetilada, carboximetil quitosano, hidroxil butil quitina, N-acil quitosano, O-acil quitosano, N-alquil quitosano, O-alquil quitosano, N-alquilideno quitosano, O-sulfonil quitosano, quitosano sulfatado, fosforilado quitosano, quitosano nitrado, alcalicitina, alcalicitosano o quelatos metálicos con quitosano.
- 15 2. Composición de hemostático según la reivindicación 1, en la que la composición de hemostático todavía está presente en el cuerpo humano o animal después de 24 horas; o
- en donde la degradación completa de la composición hemostática ocurre después de más de 4 días pero menos de 30 días; o
- 20 en donde la degradación completa de la composición del hemostático ocurre después de más de 7 días pero menos de 30 días.
- 25 3. Una composición hemostática según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el ácido fisiológicamente aceptable comprende un ácido orgánico y/o un ácido inorgánico;
- en donde el ácido fisiológicamente aceptable está presente en una cantidad de entre 30% y 60% en peso de la composición de hemostático; o
- 30 en donde el ácido fisiológicamente aceptable está opcionalmente presente en una cantidad de entre 35% y 55% en peso de la composición de hemostático;
- en donde el ácido orgánico opcionalmente comprende un ácido carboxílico, que se selecciona opcionalmente de ácido fórmico, ácido acético, ácido ascórbico, ácidos acéticos halógenos, ácido propanoico, ácido propenoico, ácido láctico, ácido succínico, ácido acrílico, ácido glioxílico, ácido pirúvico o un ácido hidroxipropiónico / butanoico y combinaciones de dos o más de los mismos.
- 35 4. Composición hemostática de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el ácido carboxílico se selecciona de ácidos láctico, acético y succínico, y combinaciones de dos o más de los mismos; y/o en donde el ácido inorgánico comprende uno o más de ácido clorhídrico y/o ácido sulfúrico.
- 40 5. Composición de hemostático según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición de hemostático comprende una sal de quitosano,
- 45 en donde la sal de quitosano opcionalmente comprende una o más sales seleccionadas de acetato de quitosano, lactato de quitosano, succinato de quitosano, malato de quitosano, acrilato de quitosano, formiato de quitosano, ascorbato de quitosano, fluoroacetato de quitosano, cloroacetato de quitosano, propanoato de quitosano, glioxilato de quitosano, piruvato de quitosano o cloruro de quitosano.
- 50 6. Composición de hemostático según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición de hemostático tiene una absorción de menos de 20 g/g; y/o
- en donde la composición hemostática comprende además uno o más componentes seleccionados de agentes farmacéuticos; agentes humectantes; agentes colorantes; procesando ayuda; agentes de carga; 55 polímeros absorbentes; agentes antimicrobianos; factores de crecimiento; citoquinas; metaloproteinasas de matriz y elastasa; y/u otro componente del hemostático.
7. Composición de hemostático según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se prepara sin someterla a ningún tratamiento térmico después de que la composición se haya secado; y/o
- 60 en donde la composición de hemostático está opcionalmente esterilizada.
8. Composición de hemostático según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las fibras tienen una longitud media mínima de 3 mm y una longitud máxima de 500 mm; y opcionalmente tienen una longitud de entre 10 mm y 76 mm; o en donde las fibras tienen un diámetro de no más de 100 micras.
- 65

- 5 9. Composición de hemostático según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el peso molecular del quitosano usado para la preparación de la composición de hemostático es inferior a 500.000; y/o
- 10 en donde la viscosidad del quitosano usado para la preparación de la composición del hemostático es de 0,04 a 0,2 Pa.s (40 a 200 cps) cuando se mide a 20°C.
- 10 10. Composición de hemostático según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición de hemostáticos en forma de partículas tiene la forma de una tela textil o una almohadilla.
- 15 11. Método para fabricar una composición hemostática según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende proporcionar una sal de quitosano o un derivado de quitosano en forma fibrosa, y combinarlo con un ácido fisiológicamente aceptable en una cantidad de ácido que es del 25 al 70% por peso de la composición del hemostático.
- 20 12. Método de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende recubrir la sal de quitosano o el derivado de quitosano con un ácido fisiológicamente aceptable, en el que el ácido fisiológicamente aceptable solo se aplica opcionalmente después de la formación de las fibras en una tela textil tejida o no tejida, y en donde el quitosano el derivado comprende quitina parcialmente desacetilada, carboximetil quitosano, hidroxil butil quitina, N-acil quitosano, O-acil quitosano, N-alquil quitosano, O-alquil quitosano, N-alquilideno quitosano, O-sulfonil quitosano, quitosano sulfatado, quitosano fosforilado, nitrado quitosano, alcalicitina, alcalicitosano o quelatos metálicos con quitosano; y/o
- 25 que comprende además la etapa de lavar el quitosano antes de formar la sal de quitosano para reducir la presencia de endotoxinas antes de la etapa de recubrimiento, el lavado comprende poner en contacto el quitosano con una solución alcalina para formar una mezcla, y luego dejar la mezcla durante un período de tiempo antes de secarla; y/o
- 30 formar además las fibras en una tela textil tejida o no tejida.
- 35 13. Composición de hemostático según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en la absorción de fluido descargado desde un sitio objetivo fisiológico, o para usar para detener el flujo de un fluido descargado desde un sitio objetivo fisiológico.
14. Composición de hemostático para su uso según la reivindicación 13, en la que la composición de hemostático, después de absorber fluido o detener un flujo de fluido descargado desde un sitio objetivo fisiológico, se retiene dentro de un cuerpo humano o animal después de un procedimiento médico.