

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 423**

51 Int. Cl.:

A61L 24/08 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2007** **E 16207571 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020** **EP 3178500**

54 Título: **Empaque y stent hemostático biorreabsorbible flexible**

30 Prioridad:

05.07.2006 US 482234

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

16.10.2020

73 Titular/es:

**MEDTRONIC XOMED, INC. (100.0%)
6743 Southpoint Drive North
Jacksonville, FL 32216-0980, US**

72 Inventor/es:

**OLIVER, DANA A.;
HALVORSEN, MATTHEW J. y
HODGE, AIMEE**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 787 423 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

Empaque y stent hemostático biorreabsorbible flexible

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general al campo de empaques y stents biorreabsorbibles, y más específicamente a un método para hacer una espuma biorreabsorbible flexible, útil para uso postoperatorio o de suministro de fármacos que tienen ambos, propiedades hemostáticas. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

Antecedentes de la invención

Se usan varios tipos de empaques y stents estériles en los campos médico y quirúrgico para mantener los tejidos separados o prevenir la adhesión. Tales usos incluyen, pero no se limitan al, empaque nasal y stents sinusales, empaque para cirugía del oído interno, timpanoplastia, exóstosis, descompresión orbitaria, así como diversos usos de prevención de restenosis de orificio. Los usos personales tales como tampones, vendajes y similares también involucran los materiales de empaque estériles.

Tales empaques y stents se han fabricado de gasas, microfibras, empaques expandibles no fibrosos, tales como tampones y similares. También se han desarrollado dispositivos de empaque y stent reabsorbibles. Tales materiales de empaque han incluido típicamente ácido hialurónico (AH), o sales de ácidos hialurónicos, que son mucopolisacáridos naturales que se encuentran en diversos fluidos corporales y tejidos conectivos. Por lo tanto, AH es biocompatible. Se ha adaptado para su uso como un auxiliar quirúrgico para evitar el contacto de tejidos y la formación de adherencias. La reticulación ha creado materiales de AH algo insolubles. Además, otros materiales biocompatibles tales como los polisacáridos, especialmente los materiales de metilcelulosa se han combinado con el ácido hialurónico para producir materiales de empaque que son reabsorbibles, pero también insolubles y tienen un tiempo de residencia in vivo más largo antes de que se disuelvan en geles y sean absorbidos por los tejidos del cuerpo. Estos materiales también tienen mayores capacidades de absorción de fluidos.

El colágeno también es conocido por su uso en el campo médico; Es un importante componente proteico del tejido conectivo y se usa ampliamente en aplicaciones médicas y quirúrgicas tales como suturas, injertos y prótesis quirúrgicas. Las fuentes típicas incluyen piel de becerro, tendones de Aquiles bovino, huesos de ganado, tejido porcino, tejido de cadáver humano y colas de rata. El colágeno, como proteína animal, es biorreabsorbible, incluso cuando se reticula a niveles razonables. El colágeno está disponible en una variedad de formas que incluyen polvos y fibrillas, y en solución acuosa. El colágeno puede proporcionarse en formas insolubles o solubles. Las espumas biorreabsorbibles se describen en los documentos EP 0815879, EP 1228771 y WO 03/057274.

Ahora se ha descubierto que puede crearse una espuma biorreabsorbible flexible para uso postoperatorio, de empaque y otros usos médicos que tengan propiedades hemostáticas y un tiempo de reabsorción de aproximadamente 14 días (también conocido como tiempo de residencia in vivo). La espuma se forma a partir de la carboximetilcelulosa.

Resumen de la invención

La invención proporciona un método para fabricar una espuma flexible biorreabsorbible que tiene propiedades hemostáticas. Más específicamente, la invención proporciona un método como se define en la reivindicación 1.

En una modalidad, la invención proporciona una espuma biorreabsorbible flexible que tiene propiedades hemostáticas que consiste esencialmente en carboximetilcelulosa.

En otra modalidad, la invención proporciona una espuma biorreabsorbible flexible que tiene propiedades hemostáticas que consiste en cien por ciento (100 %) de carboximetilcelulosa.

También se describe, pero no es parte de la presente invención, un dispositivo médico en donde dicho dispositivo es un stent destinado a la inserción entre dos superficies de tejido de un paciente para controlar el

sangrado y prevenir la adhesión. El dispositivo médico puede ser un stent destinado para la inserción en cavidades corporales y/u orificios tales como los ojos, oídos, nariz, garganta, orificios anales o vaginales y similares.

5 Una modalidad que no forma parte de la invención también proporciona un dispositivo de liberación y suministro de fármacos para implantación dentro del cuerpo que comprende un fármaco y una espuma biorreabsorbible flexible que tiene propiedades hemostáticas que consisten esencialmente en carboximetilcelulosa.

10 Otra modalidad que no forma parte de la invención, es un dispositivo médico que comprende una espuma biorreabsorbible flexible de carboximetilcelulosa que tiene propiedades hemostáticas que consisten en cien por ciento (100 %) de carboximetilcelulosa.

Estos términos cuando se usan en la presente descripción tienen los siguientes significados.

- 15
1. El término "biorreabsorbible", como se usa en la presente descripción, significa capaz de ser absorbido por el cuerpo.
 2. El término "hemostato" significa un dispositivo o material que detiene el flujo sanguíneo.
 3. El término "stent" significa un material o dispositivo usado para separar el tejido y mantenerlo en dicha posición separada.

20

 4. El término "liofilización" significa secado por congelación.
 5. El término "tiempo de resorción" y "tiempo de residencia in vivo" se usan indistintamente, y se refieren al tiempo entre la inserción en el cuerpo y el tiempo en que el material ha sido absorbido sustancialmente por completo en los tejidos.
 6. El término "adhesión", como se usa en la presente descripción, se refiere a la unión de tejidos que están en contacto íntimo durante períodos prolongados.

25

 7. El término "reticulación deshidrotérmica" significa reticulación realizada mediante la aplicación de altas temperaturas y/o bajas presiones a un material.

Descripción detallada de las modalidades preferentes

30 La siguiente descripción detallada describe ciertas modalidades y no debe tomarse en un sentido limitante. El alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

35 El empaque hemostático biorreabsorbible proporcionado en la presente descripción puede usarse de cualquier manera en la que el empaque y/o los stents estériles se usan normalmente en los campos quirúrgicos o médicos, que incluyen usos para los que son importante el control del sangrado de bajo volumen y la prevención de la adhesión. Tales usos incluyen, pero no se limitan al, empaque nasal y stents sinusales, empaque para cirugía del oído interno, timpanoplastia, exóstosis, descompresión orbitaria, así como diversos usos de prevención de restenosis de orificio. Los materiales de empaque también pueden usarse como sistemas de suministro de fármacos individuales o en combinación para humanos o mamíferos.

40

Las espumas biorreabsorbibles de la invención se forman principalmente a partir de carboximetilcelulosa. La carboximetilcelulosa es un polisacárido polianiónico, es decir, un polisacárido que contiene más de un grupo cargado negativamente. La carboximetilcelulosa (CMC) es un derivado de la celulosa formada por su reacción con álcali y ácido cloroacético. La estructura de CMC se basa en el polímero β -(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranososa de celulosa. Las diferentes preparaciones pueden tener diferentes grados de sustitución, pero generalmente está en el intervalo de 0,6 a 0,95 derivados por unidad de monómero. La carboximetilcelulosa es flexible y suave para facilitar el manejo y el contorneo dentro de una cavidad corporal, y exhibe los grados necesarios de hidratación y expansión para prevenir que se formen adherencias dentro de una cavidad corporal o en tejidos corporales tratados. La carboximetilcelulosa se expande a al menos aproximadamente el 150 % de sus dimensiones originales, preferentemente al menos aproximadamente 200 % de sus dimensiones originales.

45

50

En una modalidad, la espuma biorreabsorbible se forma a partir de carboximetilcelulosa al cien por ciento.

55 Los tiempos de residencia in vivo de las espumas flexibles son típicamente de aproximadamente 14 días; en muchas aplicaciones, la modalidad conveniente de la espuma tendrá un tiempo de residencia in vivo de desde aproximadamente 3 días hasta aproximadamente 14 días. El tiempo de residencia in vivo puede variar como se desee mediante el control de la concentración de la solución usada, así como el control de la cantidad de reticulación y/o escisión de la cadena cuando se forma la espuma de carboximetilcelulosa.

Las espumas se forman por un método que incluye la formación de una suspensión en agua. La suspensión se forma mediante la mezcla con mezcladores convencionales hasta que se suspende, teniendo cuidado de eliminar grandes aglomeraciones. La suspensión se mezcla, típicamente a tasas de cizallamiento de desde aproximadamente 0,25 minutos/litro hasta aproximadamente 3,0 minutos/litro, y a una velocidad de desde aproximadamente 7000 rpm hasta aproximadamente 10 000 rpm para la eficiencia del procesamiento. La suspensión después se mide en bandejas de liofilización con una serie de cavidades. Las bandejas típicas tienen cavidades nominalmente de aproximadamente 6,0 cm por 1,5 cm por 1,0 cm. La solución suspendida después se liofiliza en bloques de espuma sólida mediante el uso de procedimientos bien conocidos que implican condiciones de vacío a temperaturas que son inferiores a la temperatura de congelación del agua, es decir, inferior a 0 °C. Después de alcanzar 0 °C, entonces la temperatura se reduce aún más con el tiempo, y se cicla; por ejemplo, la temperatura se reduce por unos pocos grados y después se mantiene a la temperatura más baja durante un periodo de tiempo, y después se reduce nuevamente. Finalmente, la temperatura alcanza un mínimo de aproximadamente -45 °C donde se mantiene durante el período requerido para completar la liofilización, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 horas, y tal vez tanto como 24-30 horas. La parte de secado de la liofilización se realiza en un punto de ajuste de vacío en un intervalo desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mm de mercurio. En un proceso, el punto de ajuste de vacío es de aproximadamente 75 mm de mercurio (Hg), donde la temperatura se eleva de manera controlada. En un proceso, la temperatura se mantiene a 0 °C durante al menos aproximadamente 2 horas, y hasta aproximadamente 6 horas, después se eleva hasta al menos aproximadamente 25 °C a un período de desde aproximadamente 4 horas hasta aproximadamente 40 horas.

Una vez completada la liofilización, entonces la espuma está lista para ser reticulada. La reticulación se realiza mediante reticulación deshidrotérmica. En la reticulación deshidrotérmica, la espuma se deshidrata para reducir el contenido de humedad a la temperatura a la que se produce la reticulación, típicamente a menos de aproximadamente 1 %.

La reticulación efectiva se realiza mediante la exposición a temperaturas de 115 °C a 125 °C durante períodos de tres (3) a cuatro (4) horas. La esterilización ocurre típicamente después de la exposición de tres (3) a cuatro (4) horas a 160 °C.

La espuma biorreabsorbible puede manipularse fácilmente, ya sea húmeda o seca, y se puede exprimir y/o cortar al tamaño requerido. La espuma se contorneará a la cavidad o herida del cuerpo según sea necesario, y proporciona hemostasia mecánica/química, así como previene la adhesión y minimiza la hinchazón y el edema.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una espuma biorreabsorbible flexible que comprende las etapas de:
 - a) proporcionar un componente de carboximetilcelulosa que tiene dimensiones originales,
 - 5 b) mezclar el componente de carboximetilcelulosa con agua para formar una suspensión,
 - c) congelar y liofilizar la carboximetilcelulosa a 0 grados C o menos, y
 - d) 10 reticular la carboximetilcelulosa por exposición a temperaturas de 115 °C a 125 °C durante tres a cuatro horas y esterilizar la carboximetilcelulosa reticulada mediante la exposición a 160 °C durante tres a cuatro horas, en donde la carboximetilcelulosa esterilizada se expande a al menos en 150 % de las dimensiones originales.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la espuma biorreabsorbible flexible es carboximetilcelulosa al 100 por ciento.
- 15 3. El método de la reivindicación 1, en donde la suspensión se forma a partir de carboximetilcelulosa a una tasa de cizallamiento de desde 0,25 minutos/litro hasta 3,0 minutos/litro, y desde 7000 rpm hasta 10 000 rpm.