

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 534**

51 Int. Cl.:

A61L 26/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2013 PCT/EP2013/075852**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086996**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013 E 13802044 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 2928511**

54 Título: **Espuma hemostática**

30 Prioridad:

07.12.2012 US 201261734544 P

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

08.02.2021

73 Titular/es:

BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)

One Baxter Parkway

Deerfield, IL 60015, US y

BAXTER HEALTHCARE S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

GOESSL, ANDREAS y

GORNA, KATARZYNA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 804 534 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

Espuma hemostática

Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones de espuma hemostática farmacéutica.

5 Antecedentes de la invención

Se entiende en general que las espumas representan materiales en los que un gas, tal como aire, se dispersa finamente en un líquido de forma que sea estable a lo largo de algún tiempo. El líquido se encuentra en forma de películas finas entre las burbujas. El elemento de estabilización de tales dispersiones de gas es la tensión superficial de la fase líquida. La tensión superficial puede verse influida por la presencia de agentes tensioactivos en la fase fluida, que ayudan a estabilizar las películas frente al colapso. Estas espumas se denominan en general espumas de poro cerrado, ya que no hay conexión entre los espacios de gas de cada burbuja individual. Si las películas líquidas se estabilizan mediante otro medio, por ejemplo, mediante reacciones químicas que transforman la fase líquida en un sólido viscoelástico, entonces es posible la formación de espumas de poro abierto, en las que los puentes de fluido se eliminan de manera controlada, por ejemplo, mediante evaporación u otros procedimientos. La transformación de las películas líquidas en un material sólido viscoelástico también sirve para estabilizar eficazmente las espumas frente al colapso rápido.

El documento US 6.054.122 A da a conocer un sellante tisular basado en fibrinógeno y trombina. Los documentos FR 2 796 558 A1 y WO 01/62312 A1 dan a conocer apósitos para heridas basados en espumas que comprenden albúmina.

Un objeto de la presente invención es proporcionar espumas hemostáticas mejoradas que pueden inyectarse de manera segura en huecos de tejido con baja visibilidad y que son eficaces sin necesidad de aproximación. Además, es importante que tal hemostático de espuma no presente un riesgo de obstrucción o compresión de tejidos u órganos sensibles a la presión debido a la hinchazón excesiva. Una espuma de este tipo debe poder aplicarse específicamente en cirugía cardiovascular, laparoscópica y de columna vertebral/neurocirugía.

Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para preparar una espuma líquida hemostática farmacéutica, en el que una preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica que comprende albúmina como agente espumante y una sustancia de precipitación de fibrinógeno y opcionalmente un agente de inducción de coagulación, se pone en contacto con un gas espumante para obtener una espuma líquida hemostática farmacéutica, en el que la albúmina está presente en forma nativa y no reticulada y en el que la albúmina está presente en la preparación como agente espumante desde el 5 hasta el 40% p/v.

Otro aspecto de la presente invención es una espuma líquida hemostática farmacéutica transitoria que puede obtenerse mediante un método según la presente invención, preferiblemente para su uso como un hemostático, especialmente para el tratamiento de heridas, en el que la albúmina está presente en su forma nativa y no reticulada y en el que la albúmina está presente en la preparación como agente espumante desde el 5 hasta el 40% p/v.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de un kit para producir una espuma líquida hemostática farmacéutica transitoria según la presente invención, que comprende

(a) un primer recipiente que comprende una preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica según la presente invención, y

(b) un segundo recipiente que contiene un gas espumante.

Otro aspecto de la presente invención es una preparación farmacéutica según la presente invención para su uso como un hemostático, especialmente un hemostático para el tratamiento de heridas.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra la estructura de la piel (A), la vista de una lesión cutánea creada (B) y la aplicación de espuma hemostática fluida según la presente invención (C).

La figura 2 muestra el grado de puntuaciones en la escala de hemorragia (escala de hemorragia):

| | | |
|---|------------------------|--|
| 0 | ausencia de hemorragia | -producto saturado con sangre |
| 1 | rezumado | -sangre fuera del producto pero sin ninguna gota de sangre |
| 2 | muy leve | -gota de sangre sobre el producto |

| | | |
|---|----------|-------------------------------------|
| 3 | leve | -caen gotas de sangre |
| 4 | moderada | -cae una pequeña cantidad de sangre |
| 5 | grave | -cae una gran cantidad de sangre. |

La figura 3 muestra el producto según la presente invención con trombina 500 UI/ml + HSA al 25% aplicado a los 0 (A), 2 min (B), después de irrigación (C) y a los 5 min tras la aplicación (D) en el modelo de piel porcina.

La figura 4 muestra el producto según la presente invención con trombina 2500 UI/ml + HSA al 25% aplicado a los 0 (A), 2 min (B), después de irrigación (C) y a los 5 min tras la aplicación (D) en el modelo de piel porcina.

- 5 La figura 5 muestra el producto según la presente invención con trombina 500 UI/ml + HSA al 25% aplicado a los 0 (A), 2 min (B), después de irrigación (C) y a los 10 min tras la aplicación (D) en el modelo de abrasión de hígado.

La figura 6 muestra el producto según la presente invención con trombina 2500 UI/ml + HSA al 25% aplicado a los 0 (A), 2 min (B), después de irrigación (C) y a los 10 min tras la aplicación (D) en el modelo de abrasión de hígado.

Descripción detallada de la invención

- 10 La presente invención proporciona un método para preparar una preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica que comprende albúmina como agente espumante y una sustancia de precipitación de fibrinógeno y opcionalmente un agente de inducción de coagulación, en el que la albúmina como agente espumante está presente en forma nativa y no reticulada y en el que la albúmina está presente en la preparación como agente espumante desde el 5 hasta el 40% p/v. Con la base de espuma según la presente invención, se proporcionan espumas hemostáticas
15 mejoradas que pueden inyectarse de manera segura en huecos de tejido con baja visibilidad y que son eficaces sin necesidad de aproximación. Con las espumas según la presente invención no hay riesgo de hinchazón excesiva ni de obstrucción. Además, la espuma según la presente invención es adecuada específicamente en cirugía cardiovascular, laparoscópica y de columna vertebral/neurocirugía.

- 20 Es importante para la presente invención que la albúmina está presente en la base de espuma en su forma nativa, es decir, que la albúmina esté plegada de manera apropiada y sea completamente operativa y funcional. Por consiguiente, la base de espuma según la presente invención está esencialmente libre de albúmina desnaturalizada. "Esencialmente libre" significa a este respecto que la cantidad de albúmina desnaturalizada debe ser del 5% o menor, preferiblemente del 2% o menor, especialmente del 1% o menor. La determinación de la cantidad de albúmina desnaturalizada puede realizarse fácilmente mediante métodos disponibles para un experto en la técnica, por ejemplo, mediante electroforesis
25 en gel en condiciones nativas de difracción circular.

- "Forma nativa" tal como se usa en la presente invención incluye albúmina que se ha sometido a pretratamiento, tal como un pretratamiento mediante calor moderado o un tratamiento para retirar ácidos grasos o lípidos, tal como, por ejemplo, filtrar sobre filtros de carbono. La albúmina está presente en la preparación farmacéutica como agente espumante desde el 5 hasta el 40%, preferiblemente desde el 5 hasta el 25% p/v, más preferiblemente desde el 10 hasta el 20%,
30 en especial aproximadamente el 15%.

Preferiblemente, la albúmina usada es una albúmina que es farmacéuticamente aceptable, especialmente albúmina humana procedente de plasma sanguíneo humano o proteína humana recombinante. Para determinados usos (en los que esto es apropiado con respecto a las directrices normativas), también puede usarse albúmina animal, por ejemplo, albúmina bovina plasmática o recombinante o albúmina (recombinante o plasmática) de cerdo, cabra, oveja, etc.

- 35 Las sustancias de precipitación de fibrinógeno preferidas son sustancias de escisión de fibrinógeno, seleccionadas preferiblemente del grupo que consiste en trombina, una proteasa de veneno de serpiente o un precursor de trombina. La sustancia de escisión de fibrinógeno más preferida es la trombina, que actúa convirtiendo el fibrinógeno en fibrina, que se ensambla para dar una red de fibrina hemostática sellante.

- 40 Otras sustancias de precipitación de fibrinógeno preferidas se seleccionan del grupo que consiste en péptidos de unión a fibrinógeno, preferiblemente péptidos que contienen GPRP. Ejemplos de tales péptidos se dan a conocer en el documento WO 2008/065388 A2. Esos péptidos pueden unirse a albúmina modificada. Tales constructos de péptido que comprenden albúmina modificada pueden usarse como sustancias de unión a fibrinógeno según la presente invención; sin embargo, tal albúmina modificada no se considera un agente espumante según la presente invención y por tanto no se consideraría el componente de agente espumante de la preparación según la presente invención.

- 45 El motivo de esto es que la albúmina como agente espumante está presente en la base de espuma en forma no reticulada. Por tanto, tal agente espumante de albúmina ni contiene cantidades residuales de agentes de reticulación ni restos de reticulación (procedentes de tal agente de reticulación) entre los restos de albúmina.

- Además, la base de espuma debe dar lugar a una espuma transitoria que va a aplicarse a una herida. Se omite de la presente invención cualquier tipo de estabilizador químico, tal como cualquier sustancia reactiva, por ejemplo, un agente
50 de reticulación. Se prefiere omitir específicamente la adición de detergentes a la preparación farmacéutica según la

presente invención. Por consiguiente, preferiblemente, la preparación está esencialmente libre de detergentes. "Esencialmente libre" significa en este caso una concentración de detergente que es del 0,5% (v/v) o menor, preferiblemente del 0,1% o menor, especialmente del 0,05% o menor.

5 La sustancia de precipitación de fibrinógeno preferida según la presente invención es la trombina. La trombina está presente preferiblemente en una concentración de 0,1 UI/ml a 10000 UI/ml, más preferido de 1 UI/ml a 8000 UI/ml, especialmente de 100 a 5000 UI/ml.

10 También se prefiere añadir "principios activos", preferiblemente como disoluciones, pero también son posibles sólidos, a la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica según la presente invención para hacer que las espumas sean incluso más eficaces y útiles como agentes hemostáticos. Las ventajas de presentar tales principios activos en una formulación de espuma en lugar de en disolución incluyen la alta área superficial para el contacto potenciado entre la sangre y el principio activo, y el hecho de que el principio activo está en contacto con el tejido que sangra durante una cantidad de tiempo prolongada, en comparación con una disolución, que tiende a caer de la herida si no está perfectamente nivelada.

15 Estos principios activos pueden clasificarse según su modo de acción para potenciar la actividad hemostática de la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica según la presente invención.

Factores de coagulación: Normalmente son enzimas encontradas en la cascada de coagulación y actúan potenciando la cascada de coagulación del paciente. Ejemplos de factores de coagulación, que pueden usarse o bien solos o bien en combinación son FVII, FVIII, FIX, FX, FXIII, sus formas activadas, tales como, por ejemplo, el factor VIIa, o FEIBA.

20 La vitamina K (K₁ y K₃) también puede considerarse coagulante para añadirse a una formulación de espuma, ya que ayuda a regular la actividad de varias proteínas implicadas en la agregación plaquetaria o en la coagulación sanguínea. La vitamina K puede ayudar a activar el factor X, IX, VII y la protrombina, todas ellas proteínas que promueven la formación de coágulos sanguíneos.

25 Activadores de plaquetas: La activación de plaquetas es una etapa esencial para lograr la hemostasia, por lo que la adición de activadores de plaquetas puede ser una forma poderosa de mejorar la potencia hemostática de tales formulaciones de espuma. Se sabe que el colágeno es un activador de plaquetas, como lo es el tromboxano A₂, o el ácido araquidónico, (el precursor de tromboxano A₂), el ADP (adenosina difosfato) y muchas otras sustancias. En una realización preferida, se añade colágeno a la composición de la presente invención, de manera especialmente preferida, está presente colágeno en forma sólida.

30 Sustancias que inducen coagulación: son agentes que inducen la coagulación sanguínea (trombogénesis), es decir, el procedimiento por el que se forman coágulos sanguíneos. Ejemplos de tales agentes son agentes que inducen coagulación de manera natural, tal como el factor tisular, plaquetas activadas, los factores IIa (trombina), Va, VIIa, VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, XIIIa; o agentes antihemorrágicos tales como zeolitas, sulfato de aluminio anhidro, alumbre de potasio, dióxido de titanio, colágeno (microfibrilar), quitosano, etc.; siendo colágeno y quitosano (soluble e insoluble (en agua)) sustancias que inducen coagulación preferidas específicamente. Pueden añadirse sustancias que inducen coagulación tales como quitosano para inducir adicionalmente coagulación y soportar las características hemostáticas de la preparación según la presente invención. En una realización preferida, el quitosano está presente en la composición de la presente invención o bien en forma sólida o bien como disolución.

40 Vasoconstrictores: Los vasoconstrictores son moléculas que conducen a un estrechamiento transitorio del diámetro luminal de los vasos sanguíneos (como tal, son útiles en la hemostasia reduciendo temporalmente la velocidad de flujo sanguíneo, principalmente en las proximidades de la espuma aplicada).

45 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un método para preparar una espuma líquida hemostática farmacéutica, en el que una preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica según la presente invención se pone en contacto con un gas espumante para obtener una espuma líquida hemostática farmacéutica, en el que la albúmina está presente en forma nativa y no reticulada y en el que la albúmina está presente en la preparación como agente espumante desde el 5 hasta el 40% p/v.

Preferiblemente, el gas espumante se selecciona del grupo que consiste en aire, N₂, O₂, N₂O, CO₂, propano, butano, dimetil éter o hidrocarburos parcialmente fluorados (HFC), especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFC134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFC227ea). El gas espumante se usa preferiblemente en una cantidad del 1 al 30% (p/v), especialmente del 5 al 15% (p/v).

50 El gas espumante puede proporcionarse a presión. Por ejemplo, el gas presurizado puede introducirse en la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica mediante una boquilla. Por ejemplo, es posible introducir el gas espumante directamente desde un cilindro de gas que contiene el gas presurizado hasta la base de espuma.

55 Por consiguiente, la espuma se crea preferiblemente poniendo en contacto la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica con el gas espumante mediante la aplicación de presión. La presión puede aplicarse, por ejemplo, mediante un recipiente de gas espumante presurizado o mediante la aplicación de fuerza física por parte del (de la mano del) usuario de la presente base de espuma, por ejemplo, el cirujano o auxiliares del cirujano.

El mezclado del gas espumante también podría realizarse a presión en un recipiente que contiene aerosol apropiado, en el que el gas espumante tal como un propelente como R134a, R227ea, DME etc., pero no gases tales como aire, N₂, CO₂, butano y propano y similares, está en un estado líquido y como tal, se solubiliza en la formulación líquida de la sustancia de precipitación de fibrinógeno y/o se dispersa en ella;

5 En una realización preferida del método, la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica se proporciona en un primer recipiente y el gas espumante se proporciona en un segundo recipiente. Entonces, los recipientes primero y segundo se conectan para permitir que la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica se mezcle con el gas espumante para obtener una espuma. Preferiblemente, los recipientes primero y segundo se conectan con un dispositivo de mezclado, especialmente un dispositivo de mezclado seleccionado del grupo que consiste en un material de filtro, un dispositivo de disco poroso, una retícula tridimensional o un material de matriz. Ejemplos preferidos de tales dispositivos de mezclado (y recipientes adecuados para ello) se dan a conocer, por ejemplo, en los documentos WO 2007/084919 A1, WO 2009/120432 A2 o WO 2009/120433 A2.

10 En una realización preferida adicional, el mezclado puede realizarse usando recipientes específicos o botes de aerosol. Todos los componentes en la formulación se añaden en disolución a un recipiente a prueba de presión, que entonces se cierra usando un conjunto de válvula de algún tipo. Entonces se añade el gas propelente o gas licuado (como en el caso de R134a), o bien al través de la propia válvula o bien a través de un acceso secundario. El propelente se disuelve completamente en la formulación líquida, se disuelve parcialmente o el propelente forma una fase separada en el recipiente. En cualquier caso, al dispensar el producto a través de la válvula, el gas se expande o el gas líquido se evapora del interior de la formulación líquida, formando de ese modo una espuma al liberarse.

15 Según otra realización preferida del método, la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica y el gas espumante se proporciona en un recipiente y la espuma se obtiene mezclando la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica con el gas espumante.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un producto de combinación, preferiblemente un producto de combinación listo para su uso, que comprende una preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica según la presente invención y un gas espumante, preferiblemente un gas espumante seleccionado del grupo que consiste en aire, N₂, O₂, N₂O, CO₂, propano, butano, dimetil éter o hidrocarburos parcialmente fluorados (HFC), especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFC134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFC227ea); para producir la espuma líquida hemostática farmacéutica transitoria según la presente invención. Con el uso de un producto de combinación de este tipo, la espuma puede producirse fácilmente (por ejemplo, mezclando (especialmente haciendo girar) la base de espuma con el gas espumante en el recipiente (común) del producto de combinación). Esto permitirá la producción de la espuma desde un recipiente (por ejemplo, un vial o una jeringa) inmediatamente en el sitio de cirugía.

20 Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una espuma líquida hemostática farmacéutica transitoria que puede obtenerse mediante un método según la presente invención, preferiblemente para su uso como un hemostático, especialmente para el tratamiento de heridas, en el que la albúmina está presente en su forma nativa y no reticulada y en el que la albúmina está presente en la preparación como agente espumante desde el 5 hasta el 40% p/v.

25 La espuma según la presente invención no es estable, de modo que se degrada poco después de la administración, por ejemplo, a una herida. Por tanto, "transitoria" según la presente invención tiene el significado de que la espuma no está químicamente estabilizada, está esencialmente libre de cualquier sustancia reactiva, tal como, por ejemplo, libre de agentes de reticulación, y se degrada poco después de haberse logrado la hemostasia, es decir, hasta aproximadamente 5 veces el tiempo necesario para lograr hemostasia, por ejemplo, aproximadamente 10 minutos.

30 Según otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un kit para producir una espuma líquida hemostática farmacéutica transitoria según la presente invención, comprendiendo el kit

(a) un primer recipiente que comprende una preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica según la presente invención, y

35 (b) un segundo recipiente que contiene un gas espumante.

El gas espumante se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en aire, N₂, O₂, N₂O, CO₂, propano, butano, dimetil éter o hidrocarburos parcialmente fluorados (HFC), especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFC134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFC227ea).

40 En una realización preferida, los recipientes primero y segundo pueden conectarse mediante un dispositivo de mezclado, especialmente un dispositivo de mezclado seleccionado del grupo que consiste en un material de filtro, un dispositivo de disco poroso, una retícula tridimensional o un material de matriz. En una realización preferida adicional también es posible producir una composición de la presente invención sin usar un dispositivo de mezclado.

Preferiblemente, el kit se proporciona en una forma en la que los recipientes son recipientes de jeringa.

También se prefiere el uso de botes de aerosol para producir una composición de la presente invención.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica según la presente invención para su uso como un hemostático, especialmente un hemostático para el tratamiento de heridas.

5 La preparación de base de espuma según la presente invención que contiene albúmina sérica humana (HSA) en una disolución acuosa puede expandirse en varias direcciones diferentes. Pueden producirse espumas estables de poros finos usando la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica según la presente invención con una concentración preferida del 5 al 25% (p/v de fase fluida) de albúmina. La disolución acuosa puede ser solución salina fisiológica (el 0,9% p/v), solución salina tamponada con fosfato, preferiblemente una disolución que contiene hasta el 10% (p/v de fase fluida) de cloruro de sodio, preferiblemente una disolución que contiene CaCl_2 en concentraciones de hasta 40 mM. También se prefiere usar preparaciones que contienen sacarosa en concentraciones de hasta el 2,5% (p/v de fase fluida). En otra realización, se prefiere usar colágeno, tal como colágeno en forma sólida y/o quitosano soluble o insoluble. Una composición preferida de la presente invención incluye trombina, albúmina y colágeno y/o quitosano (in)soluble.

15 Para la sección de ejemplos, se crearon espumas a partir de estas preparaciones, por ejemplo, mezclando las disoluciones en una razón de normalmente 1:5 con aire (1 ml de fluido + 4 ml de aire). También son posibles otras razones de fluido con respecto a gas, pudiendo establecerse fácilmente los límites de la razón para cada preparación individual y para el uso y la consistencia deseados de la espuma. Por consiguiente, razones que oscilan entre 1: 10 y 10:1 (aire:fluido) están dentro del alcance de esta invención. El mezclado puede lograrse, por ejemplo, llenando una jeringa de tipo Luer macho de 5 ml (por ejemplo, Injekt de B.Braun) con 1 ml de la disolución respectiva, y otra jeringa de este tipo con 4 ml de aire. Se conectaron estas dos jeringas por medio de un conector de tipo Luer hembra-hembra. 20 El sistema se espumó mediante transferencia repetida hacia delante y hacia atrás del contenido de la jeringa hasta que se llenó todo el volumen con una espuma de poro fino (normalmente un total de 20 pases). La espumación se mejora si el conector de tipo Luer hembra-hembra contiene un disco de polipropileno poroso según el documento WO 2007/084919 A1.

Otros métodos de mezclado preferidos son:

- 25
- Dispensador de espuma en línea: Se usó un conjunto de espuma accionado por gas que consistía en una cabezal de pulverización Tisseel acoplado con un conector de tipo Luer hembra-macho con 2 discos de polipropileno porosos según el documento WO 2007/084919 A1 (por ejemplo, figura 34). Hacer fluir aire a través del conjunto con 1 bar por encima de la presión atmosférica, y luego dispensar la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica según la presente invención en el flujo de aire y a través de los 2 discos de mezclado produjo una espuma de HSA estable sin necesidad de mezclado mecánico.

30

 - Introducir la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica según la presente invención en un recipiente estable a la presión, añadir N_2O a la disolución en el recipiente estable a la presión, agitar la disolución en el recipiente presurizado de N_2O y luego liberar la disolución a presión atmosférica a través de un aplicador. En este procedimiento, de manera análoga a la formación de nata montada en el mismo dispositivo y usando el mismo método, se formó una espuma. La espuma, sin embargo, no era tan estable como la creada mediante el mezclado mecánico con aire.

35

 - Una base de espuma con trombina también pueden ponerse en contacto con R134a o propano/butano, que al liberarse forma una espuma transitoria estable según la presente invención. Pueden añadirse agentes de inducción de coagulación tales como, por ejemplo, colágeno y/o quitosano (in)soluble tal como se mencionó anteriormente.

40

Basándose en la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica proporcionada con la presente invención que contiene HSA en disoluciones acuosas, se obtuvieron formulaciones que contienen trombina en concentraciones de hasta 2500 UI/ml y se sometieron a prueba en la sección de ejemplos.

45 El uso deseado de la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica según la presente invención es proporcionar una espuma hemostática (transitoria) que, por ejemplo, sea específicamente adecuada para el tratamiento de hemorragias quirúrgicas o de urgencia en superficies tisulares o en cavidades donde la aplicación de hemostáticos tópicos convencionales es difícil o poco práctica. Se pretende que la espuma según la presente invención logre hemostasia sin necesidad de aproximación al sitio de hemorragia, lo que hace que la invención sea adecuada para su uso en indicaciones neurológicas donde puede aplicarse poca o ninguna presión a los tejidos. Esto también permite la aplicación de la espuma según la presente invención en situaciones de hemorragia donde la ubicación exacta de la hemorragia no puede determinarse visualmente, o bien porque la visibilidad global del campo quirúrgico es difícil de lograr (cavidades, hemorragias difusas en cirugía laparoscópica, etc.) o bien cuando lograr hemostasia rápidamente resulta crítico para la supervivencia del paciente. La hemostasia puede lograrse o bien sellando mecánicamente las superficies de hemorragia, activando de ese modo la cascada de coagulación sanguínea dentro de los capilares donde se impide el flujo de sangre, o bien activando la coagulación sanguínea mediante medios químicos, bioquímicos o físicos usando agentes que se administran dentro de las formulaciones de espuma según la presente invención. Si el modo primario de acción de la formulación de espuma es mediante sellado, también pueden abordarse otras indicaciones de sellado mediante estas formulaciones.

50

55

La formulación de espuma según la presente invención también puede considerarse como un medio para lograr el contacto prolongado entre una superficie de hemorragia y un producto de trombina independiente usado frecuentemente en algunas áreas geográficas como medio para lograr la hemostasia.

Ejemplos

5 Ejemplo 1:

1. Sumario

Se han sometido a prueba dos hemostáticos diferentes en forma de una "espuma fluida" según la presente invención (la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica según la presente invención) en cerdo heparinizado y no heparinizado en lesión cutánea de grosor parcial y en el modelo de abrasión de hígado.

10 Se prepararon espumas fluidas según la presente invención con dos concentraciones de trombina iniciales diferentes de 500 UI/ml y 2500 UI/ml. En ambas formulaciones se usó disolución al 25% de albúmina sérica humana (HSA) como agente espumante.

15 Se sometió a prueba inicialmente la eficacia hemostática de todas las formulaciones en lesión cutánea porcina de grosor parcial, en animal no heparinizado. Las lesiones con diámetro de 2 x 3 mm y grosor de 1 mm se crearon usando un dermatomo comenzando desde la rabadilla y continuando hasta el lomo. En este tipo de lesión solo se logró hemorragia difusa y débil. Las muestras sometidas a prueba se aplicaron 1 min después de que se creara la lesión y se realizó irrigación del producto 2 min después de la aplicación. No hubo aproximación del producto.

20 Todas las formulaciones sometidas a prueba mostraron eficacia hemostática satisfactoria en el modelo de piel porcina. Una percepción global fue que la formulación con mayor concentración de trombina (2500 UI/ml) fue ligeramente mejor que la formulación con menor concentración de trombina.

En el segundo modelo, el modelo de abrasión de hígado porcino cuando el cerdo todavía no estaba heparinizado, no hubo diferencias perceptibles en el rendimiento hemostático de los productos.

Al final de esta prueba *in vivo*, se sometió a prueba la formulación con mayor concentración de trombina en el modelo de abrasión de hígado en cerdo heparinizado y en esta condición las muestras no pudieron detener la hemorragia.

25 En el caso de fuerte hemorragia en animal heparinizado, los hemostáticos de espuma fluida requieren optimización adicional ya que en tales condiciones la formulaciones propuestas no fueron eficaces.

2. Alcance de los experimentos

30 Con la presente invención se proporciona una formulación de espuma adherente, hemostática, que es biocompatible y completamente bio-reabsorbible como una de las opciones atractivas para el producto de nueva generación en hemostasia.

La espuma debe inyectarse de manera segura en huecos de tejido con baja visibilidad y debe ser eficaz sin necesidad de aproximación. Un requisito importante adicional del hemostático de espuma es la ausencia de hinchazón excesiva o riesgo de obstrucción. La aplicación principal de tal espuma hemostática fluida implica cirugía cardiovascular, laparoscópica y de columna vertebral/neurocirugía.

35 Se han diseñado sistemas de espuma fluida según la presente invención basándose en albúmina sérica humana mezclada con trombina. Se ha encontrado que la disolución concentrada de HSA cuando se mezcla 1:3 con aire, da como resultado una espuma estable durante un tiempo más prolongado (10 min) que puede prepararse usando dos jeringas conectadas con una unidad de mezclado especial. Una espuma de este tipo puede aplicarse adicionalmente a través de la misma punta de aplicación que se usa en la matriz hemostática Floseal.

40 El fin de estos experimentos fue someter a prueba la eficacia hemostática de formulaciones de espuma fluida seleccionadas según la presente invención. Las formulaciones se sometieron a prueba con hemorragia moderada en dos modelos diferentes en cerdo no heparinizado. En el primer modelo, las formulaciones se sometieron a prueba en lesión cutánea de grosor parcial y en el segundo modelo en lesión por abrasión de hígado. La eficacia de las muestras solo se evaluó cualitativamente.

45 3. Materiales

3.1 Materiales de partida usados

| Material | Proveedor | Número de lote |
|------------------------------------|-----------|----------------|
| Trombina SD TIM5 500 UI/ml US 5 ml | Baxter | VNF4K001A |

3.2 Disoluciones

HSA al 25%

Disolución de cloruro de calcio 40 mM, 5 ml

Disolución de trombina 500 UI/ml en CaCl₂ 40 mM

Disolución de trombina 2500 UI/ml en CaCl₂ 40 mM

5 Disolución de cloruro de sodio al 0,9%

3.3 Equipos/Material desechable

| Equipos/material desechable | Proveedor |
|---|-----------|
| Jeringas, 5 ml, Luer-Lock solo | BBraun |
| Conector de llenado rápido, conexión de Luer con conexión de Luer | Baxa |
| Dispositivo de mezclado "Mix-F" | Baxter |
| Aplicadores FloSeal, punta grande, 6,35 mm | Baxter |
| Dispositivo de abrasión, d = 18 mm | Dremel |
| Temporizador | Huger |

4. Métodos

4.1 Preparación de la muestra

4.1.1 TROMBINA 500 UI/ML + HSA al 25% + 4 ML de AIRE

10 Trombina 500 UI/ml en CaCl₂ 40 mM + 4 ml de aire:

Se disolvió un vial liofilizado de trombina 500 UI/ml en 5 ml de disolución de cloruro de calcio 40 mM. Se extrajeron 0,5 ml de la disolución de trombina y 4 ml de aire en jeringas de 5 ml cada una. Entonces de cerraron las jeringas con tapas y se almacenaron a -20°C hasta su uso adicional.

HSA al 25%:

15 Se extrajeron 0,5 ml de suero de albúmina humana al 25% en jeringas de 5 ml cada una. Las jeringas se cerraron con tapas y se almacenaron a +4°C hasta su uso adicional.

4.1.2 TROMBINA 2500 UI/ML + HSA al 25% + 4 ML de AIRE

Trombina 2500 UI/ml en CaCl₂ 40 mM + 4 ml de aire:

20 Se disolvieron viales liofilizados de trombina 500 UI/ml en 1 ml de disolución de cloruro de calcio 40 mM cada uno. Se extrajeron 0,5 ml de la disolución de trombina y 4 ml de aire en jeringas de 5 ml cada una. Entonces de cerraron las jeringas con tapas y se almacenaron a -20°C hasta su uso adicional.

HSA al 25%:

Se extrajeron 0,5 ml de suero de albúmina humana al 25% en jeringas de 5 ml cada una. Las jeringas se cerraron con tapas y se almacenaron a +4°C hasta su uso adicional.

25 4.2 Reconstitución de la muestra

4.2.1 TROMBINA 500 UI/ML + HSA al 25%:

0,5 ml de trombina 500 UI/ml en CaCl₂40 mM

+

0,5 ml de HSA al 25%

30 ↓ + "Mix-F"

Hacer girar 10x (20 pases)

↓

Aplicación con punta de aplicador de 6,35 cm

4.2.2 TROMBINA 2500 UI/ML + HSA al 25%:

0,5ml Trombina 2500UI/ml en CaCl₂ 40mM

+

5 0,5ml HSA al 25%

↓ + "Mix-F"

Hacer girar 10x (20 pases)

↓

Aplicación con punta de aplicador de 6,35 cm

10 4.3 Procedimiento quirúrgico y evaluación de la hemorragia

Inicialmente, se sometieron a prueba todas las formulaciones de espuma en lesión cutánea porcina y modelo de abrasión de hígado en animal no heparinizado. Solo se sometió a prueba una muestra de la formulación con mayor concentración de trombina (2500 UI/ml) en el modelo de abrasión de hígado en cerdo heparinizado.

4.3.1 Lesión cutánea porcina de grosor parcial de 1 mm

15 Las lesiones con diámetro de aproximadamente 2 x 3 mm y grosor de 1 mm se crearon usando un dermatomo comenzando desde la rabadilla y continuando hasta el lomo de cerdo no heparinizado. Después de que se creara la lesión, se midió el tamaño exacto del defecto cutáneo. Se aplicó un producto 1 min después de que se creara la lesión. Antes de la aplicación, se limpió (se secó) el exceso de sangre de la lesión con una gasa y se distribuyó el producto de manera homogénea sobre la lesión tal como se ilustra en las figuras 1 (B) y (C). En este tipo de lesión solo se logró
20 hemorragia difusa y débil. Las muestras sometidas a prueba se aplicaron sin aproximación. Se realizó irrigación del producto 2 y 5 min después de la aplicación.

4.3.2 Modelo de abrasión de hígado porcino

25 En este modelo, se crearon abrasiones de hígado usando un taladro manual Dremel fijado con papel de lija de grado medio. El modelo refinado reduce la variabilidad mediante el uso de lesiones normalizadas de 1,8 cm de diámetro, de aproximadamente 1 mm de profundidad. Con una herramienta de abrasión plana, redonda, rotatoria, se creó una herida con hemorragia circular (1,8 cm de diámetro) sobre la superficie del lóbulo hepático de un cerdo. Antes de la aplicación, se limpió (se secó) el exceso de sangre de la lesión con una gasa y a continuación se distribuyó el producto de manera homogénea sobre la lesión. No hubo aproximación del producto. La eficacia hemostática se evaluó tras 2, 3, 5 y 10 minutos. El exceso de producto se irrigó con solución de Ringer a los 5 min tras la aplicación.

30 4.3.3 Evaluación de la hemorragia

35 Se evaluó de manera cualitativa (subjetiva) la hemorragia de la lesión creada en ambos modelos (piel e hígado) según la escala presentada en la figura 2. El producto se preparó y se aplicó sobre la lesión creada. No hubo aproximación una vez que el producto se había aplicado. Se irrigó el exceso de producto con solución de Ringer en una jeringa de 20 ml. Se evaluó el grado de hemorragia después de 30 s y luego aproximadamente después de 1, 2, 5 y 10 min. El producto saturado con sangre pero sin hemorragia activa se puntuó como 0. Se usó la misma solución salina para irrigar el producto en exceso de la lesión después de 5 minutos desde la aplicación.

Puntuación de hemorragia:

| | | |
|---|------------------------|--|
| 0 | ausencia de hemorragia | -producto saturado con sangre |
| 1 | rezumado | -sangre fuera del producto pero sin ninguna gota de sangre |
| 2 | muy leve | -gota de sangre sobre el producto |
| 3 | leve | -caen gotas de sangre |
| 4 | moderada | -cae una pequeña cantidad de sangre |
| 5 | grave | -cae una gran cantidad de sangre |

5. Resultados

Cada producto sometido a prueba estaba en forma de espuma fluida (transitoria) según la presente invención.

5.1 Trombina 500 UI/ml + HSA al 25%; modelo de piel porcina

Los resultados se representan en la figura 3. Se preparó la espuma y se aplicó a una lesión con hemorragia. Con el tiempo se observó rezumado del líquido lo más probablemente debido a la gravitación del líquido (drenaje del líquido hasta la base de espuma). El exceso del producto pudo eliminarse por irrigación con solución de Ringer. El producto se sometió a prueba en tres aplicaciones con una puntuación final de "0": éxito hemostático.

5.2. Trombina 2500 UI/ml + HSA al 25%; modelo de piel porcina

Los resultados se representan en la figura 4. Se preparó la espuma y se aplicó a una lesión con hemorragia. El exceso del producto pudo eliminarse por irrigación con solución de Ringer. El producto se sometió a prueba en tres aplicaciones con una puntuación final de "0": éxito hemostático.

5.3 Trombina 500 UI/ml + HSA al 25%; modelo de abrasión de hígado

Los resultados se representan en la figura 5. Se sometieron a prueba dos muestras con una puntuación final de "0": éxito hemostático.

5.4 Trombina 2500 UI/ml + HSA al 25%; modelo de abrasión de hígado

Los resultados se representan en la figura 6. Se sometieron a prueba dos muestras con una puntuación final de "0": éxito hemostático.

6. Discusión

Con el fin de obtener la espuma líquida según la presente invención se mezcló 1:3 con aire usando dos jeringas conectadas con una unidad de mezclado especial. Se observó que tales espumas eran estables a lo largo de 10 min y podían aplicarse adicionalmente a través de una punta de aplicación igual que la usada en la matriz hemostática Floseal.

El fin de estos experimentos fue someter a prueba la eficacia hemostática de estas formulaciones de espuma. Las formulaciones se sometieron a prueba con hemorragia moderada en dos modelos diferentes en cerdo no heparinizado. En el primer modelo, las formulaciones se sometieron a prueba en lesión cutánea de grosor parcial y en el segundo modelo en lesión por abrasión de hígado. La eficacia de las muestras solo se evaluó cualitativamente.

Se prepararon espumas fluidas según la presente invención con dos concentraciones de trombina iniciales diferentes de 500 UI/ml y 2500 UI/ml. En ambas formulaciones se usó disolución al 25% de HSA como agente espumante.

Se sometió a prueba inicialmente la eficacia hemostática de todas las formulaciones en lesión cutánea porcina de grosor parcial, en animal no heparinizado. Las lesiones con diámetro de 2 x 3 mm y grosor de 1 mm se crearon usando un dermatomo comenzando desde la rabadilla y continuando hasta el lomo. En este tipo de lesión solo se logró hemorragia difusa y débil. Las muestras sometidas a prueba se aplicaron 1 min después de que se creara la lesión y se realizó irrigación del producto 2 min después de la aplicación. No hubo aproximación del producto.

Todas las formulaciones sometidas a prueba mostraron eficacia hemostática satisfactoria en el modelo de piel porcina. Una percepción global fue que la formulación con mayor concentración de trombina (2500 UI/ml) fue ligeramente mejor que la formulación con menor concentración de trombina.

En el segundo modelo, el modelo de abrasión de hígado porcino cuando el cerdo todavía no estaba heparinizado, no hubo diferencias perceptibles en el rendimiento hemostático de los productos.

Ejemplo 2:

Se preparó una espuma hemostática a base de albúmina sérica humana (HSA), trombina y aire mezclando una parte de disolución al 25% de HSA con una parte de una disolución de trombina que contiene trombina 500 UI/ml y HSA al 5% en una jeringa con al menos 5 ml de volumen. El tercer componente era aire al 80% en volumen; el aire estaba en una segunda jeringa del mismo tamaño. La espuma se preparó transfiriendo rápidamente el contenido de ambas jeringas hacia delante y hacia atrás al menos 20 veces a través de un conector dotado de un disco de polipropileno poroso sinterizado (denominado "Mix F"). Esto produjo una espuma transitoria blanca y estable con propiedades hemostáticas excelentes.

Ejemplo 3:

Se aplicó una espuma preparada como en el ejemplo 2 a una herida de abrasión de hígado de un cerdo heparinizado a 1,5 - 2 x ACT, que presenta hemorragias de leves a moderadas. No se observó hemorragia intercurrente en los primeros 5 minutos tras la aplicación. Después de 5 minutos, se irrigó la espuma restante con solución salina estéril. Se había formado un coágulo de sangre en espuma estable que presentaba una cubierta de herida mecánicamente estable, pero compatible y fina.

Ejemplo 4:

5 Puede lograrse la estabilización adicional de la espuma con respecto a la formulación presentada en ejemplo 2 de la siguiente manera: mezcla 1:1 de HSA al 25%-trombina (HSA al 5%, 500 UI/ml) que contiene adicionalmente el 5% (p/v) de polivinilpirrolidona (PVP). Se disolvieron 0,5 g de PVP en 10 ml de mezcla de HSA al 25% y trombina 500 UI/ml. De esta disolución, se introdujo 1 ml en una jeringa de 5 ml y se mezcló con 4 ml de aire en una segunda jeringa de 5 ml transfiriendo rápidamente el contenido de ambas jeringas hacia delante y hacia atrás al menos 20 veces a través de un conector dotado de un disco de polipropileno poroso sinterizado (denominado "Mix F"). La formulación final contiene: HSA al 12,5%, trombina 250 UI/ml y PVP al 5%.

Ejemplo 5:

10 Cuando se colocaron las espumas producidas según los ejemplos 2 y 4 sobre una placa de Petri que contenía 5 ml de plasma humano y se monitorizó el diámetro de la espuma a lo largo del transcurso de tiempo de 20 minutos (ensayo de estabilidad de la espuma), se observó una difusión significativamente más lenta de la espuma producida según el ejemplo 3, por lo que la espuma era más estable.

Ejemplo 6:

15 Espuma al 0,5% de quitosano: A partir de una disolución al 1% de quitosano, se añadieron 0,5 ml a 1 ml de la disolución de trombina y HSA al 25% del ejemplo 2. La disolución en la jeringa de 5 ml se mezcló con 4 ml de aire en la segunda jeringa de 5 ml a través del conector Mix F para producir una espuma estable. Cuando se sometió a la prueba de estabilidad de la espuma tal como se describe en ejemplo 5, se observó una difusión significativamente más lenta de la espuma producida según el ejemplo 6, por lo que la espuma era más estable.

20 Ejemplo 7:

25 Espuma al 0,5% de quitosano en bote de pulverización de aerosol: A partir de una disolución al 1% de quitosano, se añadieron 0,5 ml a 1 ml de la disolución de trombina y HSA al 25% del ejemplo 2. Se llenaron 10 ml de esta disolución en un bote de aerosol de 50 ml, y se ajustó un conjunto de válvula. Se llenaron 2 g de R134a en el bote de aerosol a través del conjunto de válvula. Tras la dispensación del líquido, se formó una espuma estable con las mismas características que la espuma producida manualmente en jeringas.

Ejemplo 8:

30 Se usó un bote de pulverización de aerosol según el ejemplo 7 para dispensar una espuma líquida que contenía trombina sobre una lesión por abrasión de la pleura en un modelo de animal porcino. La espuma fue fácil de colocar sobre la pared de la pleura vertical, y permaneció en su sitio hasta que se logró la hemostasia. Si es necesario, el producto puede volverse a aplicar para prolongar el tiempo de contacto.

Ejemplo 9:

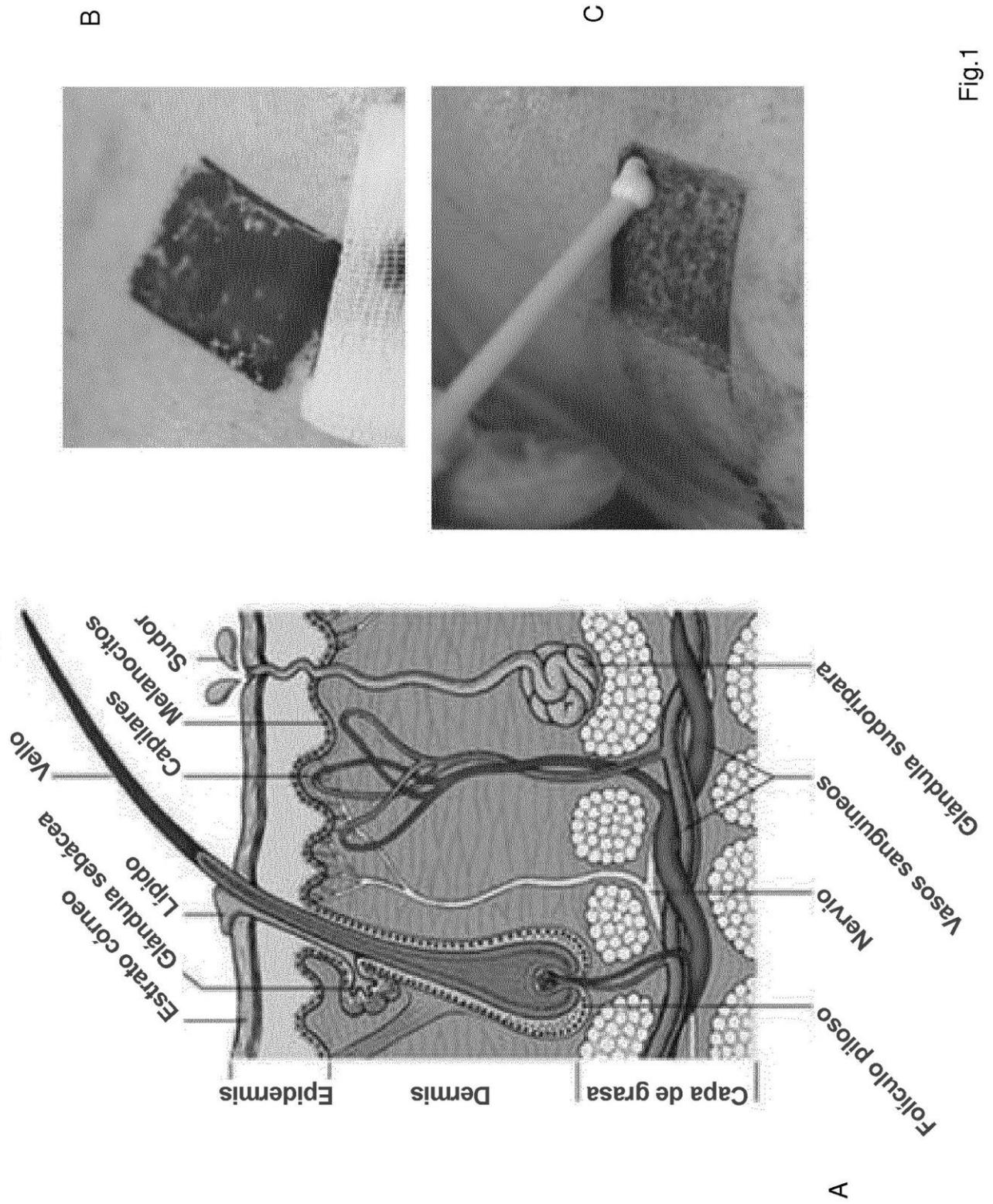
35 Formulación de espuma con polvo de colágeno sólido: se mezclaron 34 mg de colágeno reticulado con 1 ml de HSA al 25% y 1 ml de disolución de trombina 1500 UI/ml. A esta suspensión se le añadieron 150 µl de una disolución de quitosano al 1% y se mezcló mediante transferencia rápida del contenido de ambas jeringas hacia delante y hacia atrás al menos 20 veces entre dos jeringas de B.Braun de 10 ml. La cantidad del aire se ajustó a 4 ml. Se produjo de nuevo la espuma mediante el mismo procedimiento de transferencia rápida del contenido de ambas jeringas hacia delante y hacia atrás al menos 20 veces. Se produjo una espuma estable, aunque transitoria que mostró una mejor eficacia en el modelo de animal porcino descrito en el ejemplo 3.

Ejemplo 10:

40 Espuma de colágeno (100 mg): Se mezclaron 1,5 ml de HSA al 25% en peso haciendo girar con 100 mg de pasta de colágeno molido y 1 ml de aire. La cantidad de aire en la espuma se aumentó incrementalmente (cada vez 1 ml) hasta una cantidad total de 3 ml con el fin de obtener una estructura similar a una espuma. La preparación de esta formulación se realizó usando jeringas de 10 ml.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para preparar una espuma líquida hemostática farmacéutica, en el que una preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica que comprende albúmina como agente espumante y una sustancia de precipitación de fibrinógeno y opcionalmente un agente de inducción de coagulación, se pone en contacto con un gas espumante para obtener una espuma líquida hemostática farmacéutica, en el que la albúmina está presente en forma nativa y no reticulada y en el que la albúmina está presente en la preparación como agente espumante desde el 5 hasta el 40% p/v.
2. Método según la reivindicación 1, en el que la albúmina está presente en la preparación como agente espumante desde el 5 hasta el 25% p/v, preferiblemente desde el 10 hasta el 20%, en especial aproximadamente el 15%.
- 10 3. Método según la reivindicación 1 o 2, en el que la sustancia de precipitación de fibrinógeno es una sustancia de escisión de fibrinógeno, seleccionada preferiblemente del grupo que consiste en trombina, una proteasa de veneno de serpiente o un precursor de trombina.
4. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la preparación está esencialmente libre de detergentes.
- 15 5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sustancia de precipitación de fibrinógeno es trombina, presente preferiblemente en una concentración de 0,1 UI/ml a 10000 UI/ml, más preferido de 1 UI/ml a 8000 UI/ml, especialmente de 100 a 5000 UI/ml.
- 20 6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el gas espumante se selecciona del grupo que consiste en aire, N₂, O₂, N₂O, CO₂, propano, butano, dimetil éter o hidrocarburos parcialmente fluorados (HFC), especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFC134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFC227ea), especialmente en el que el gas espumante se proporciona a presión.
- 25 7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica se proporciona en un primer recipiente y el gas espumante se proporciona en un segundo recipiente, y en el que los recipientes primero y segundo se conectan para permitir que la preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica se mezcle con el gas espumante para obtener una espuma, preferiblemente en el que los recipientes primero y segundo se conectan con un dispositivo de mezclado, especialmente un dispositivo de mezclado seleccionado del grupo que consiste en un material de filtro, un dispositivo de disco poroso, una retícula tridimensional o un material de matriz.
- 30 8. Producto de combinación, preferiblemente un producto de combinación listo para su uso, que comprende una preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un gas espumante, preferiblemente un gas espumante seleccionado del grupo que consiste en aire, N₂, O₂, N₂O, CO₂ o hidrocarburos parcialmente fluorados (HFC), especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFC134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFC227ea).
- 35 9. Espuma líquida hemostática farmacéutica transitoria que puede obtenerse mediante un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, preferiblemente para su uso como un hemostático, especialmente para el tratamiento de heridas, en el que la albúmina está presente en su forma nativa y no reticulada y en el que la albúmina está presente en la preparación como agente espumante desde el 5 hasta el 40% p/v.
- 40 10. Uso de un kit para producir una espuma líquida hemostática farmacéutica transitoria según la reivindicación 9, comprendiendo dicho kit
- (a) un primer recipiente que comprende una preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y
- (b) un segundo recipiente que contiene un gas espumante.
- 45 11. Uso de un kit según la reivindicación 10, en el que el gas espumante se selecciona del grupo que consiste en aire, N₂, O₂, N₂O, CO₂, propano, butano, dimetil éter o hidrocarburos parcialmente fluorados (HFC), especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFC134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFC227ea).
- 50 12. Uso de un kit según la reivindicación 10 u 11, en el que los recipientes primero y segundo pueden conectarse mediante un dispositivo de mezclado, preferiblemente un dispositivo de mezclado seleccionado del grupo que consiste en un material de filtro, un dispositivo de disco poroso, una retícula tridimensional o un material de matriz, y, opcionalmente, en el que los recipientes son recipientes de jeringa.
13. Preparación de base de espuma líquida hemostática farmacéutica tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como un hemostático, especialmente un hemostático para el tratamiento de heridas.



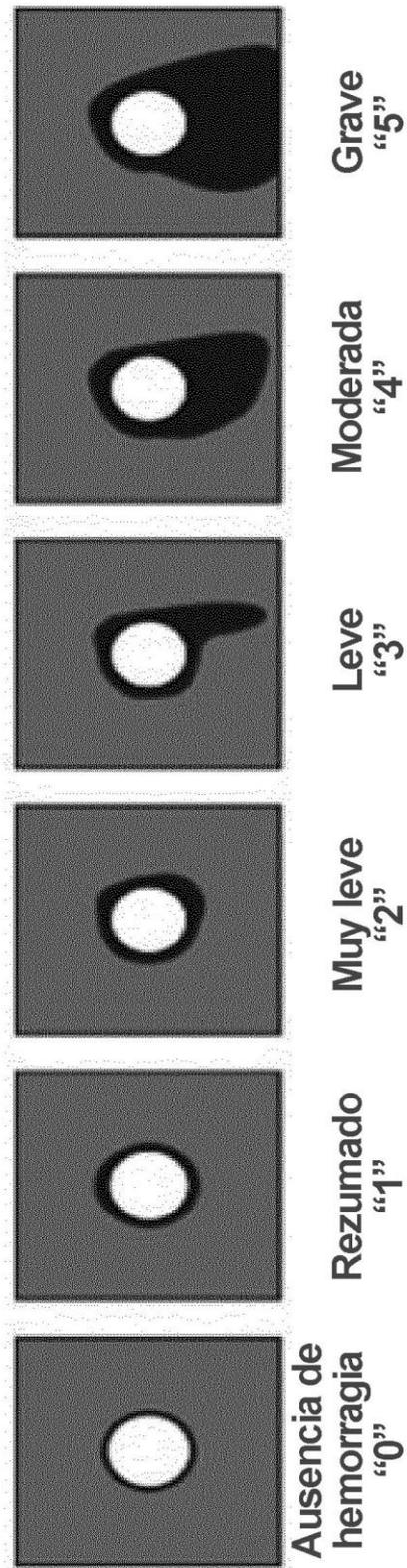


Fig.2

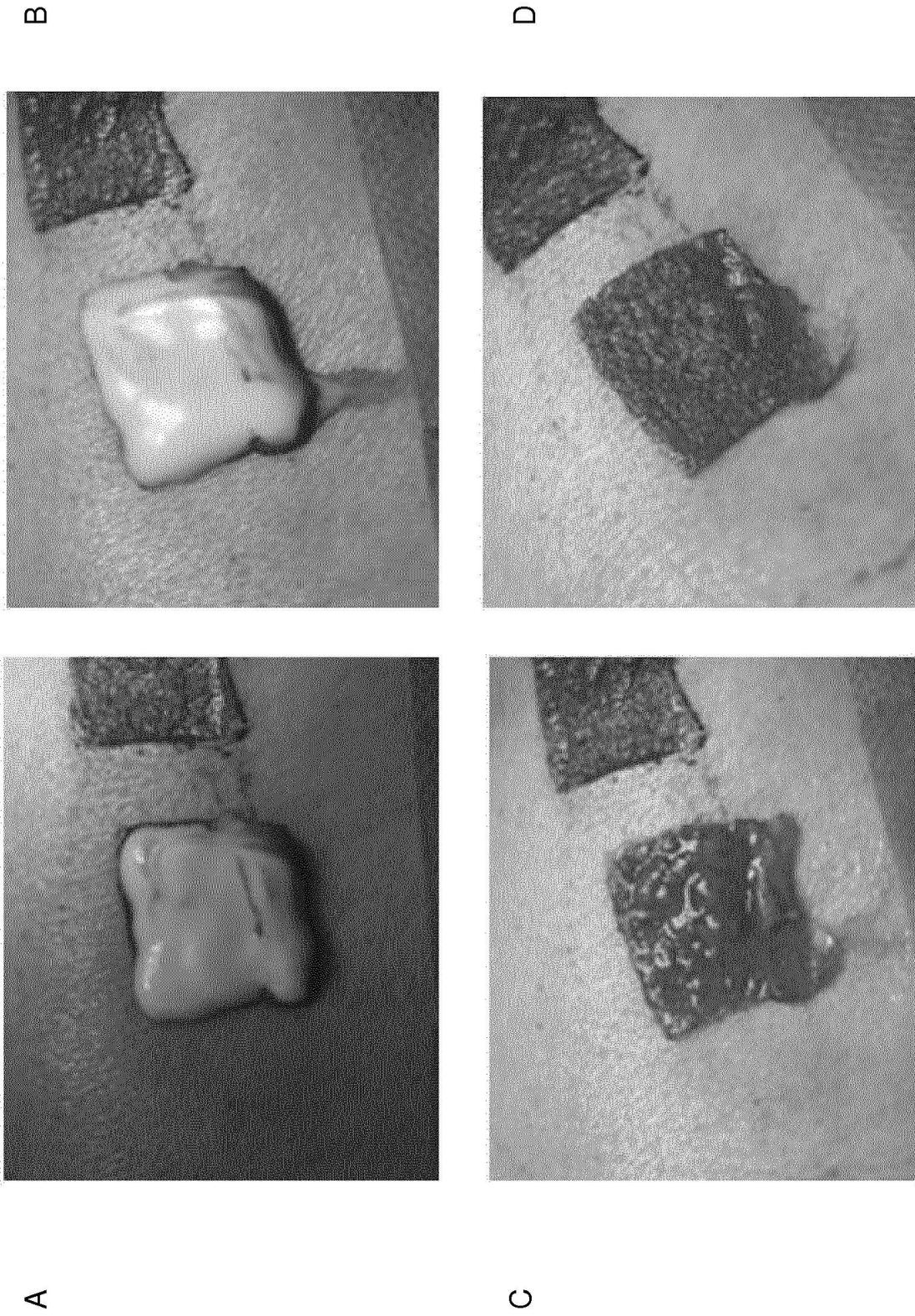


Fig.3

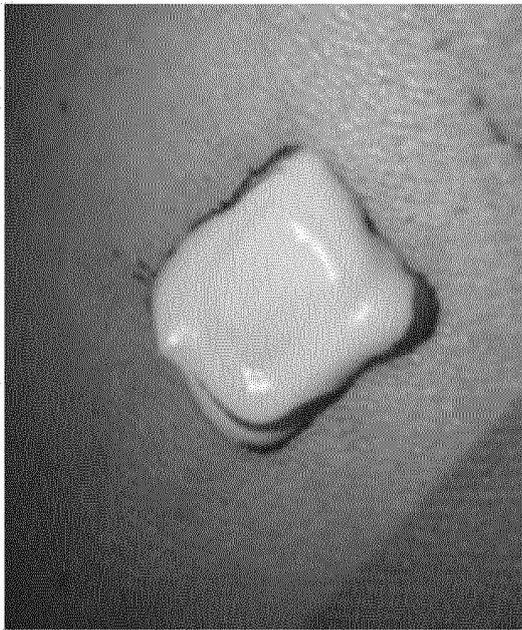
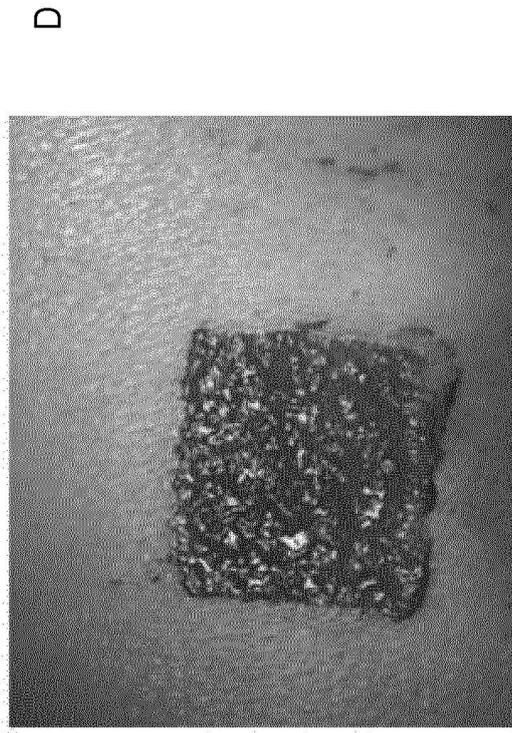
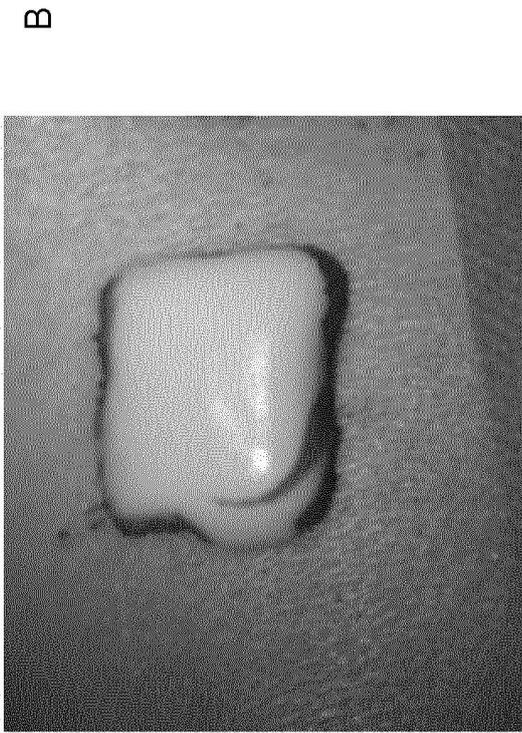


Fig.4

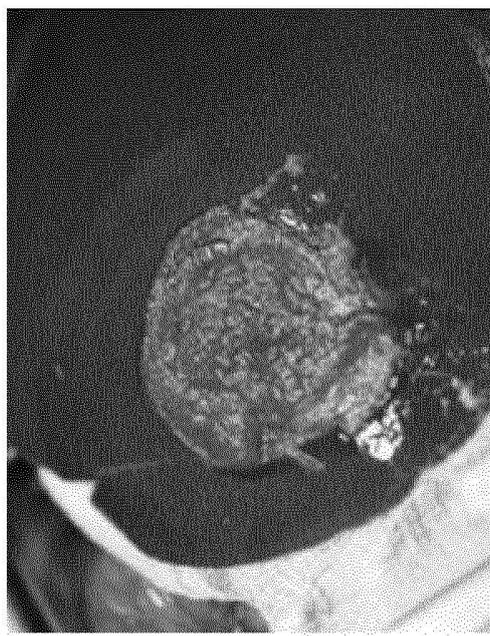
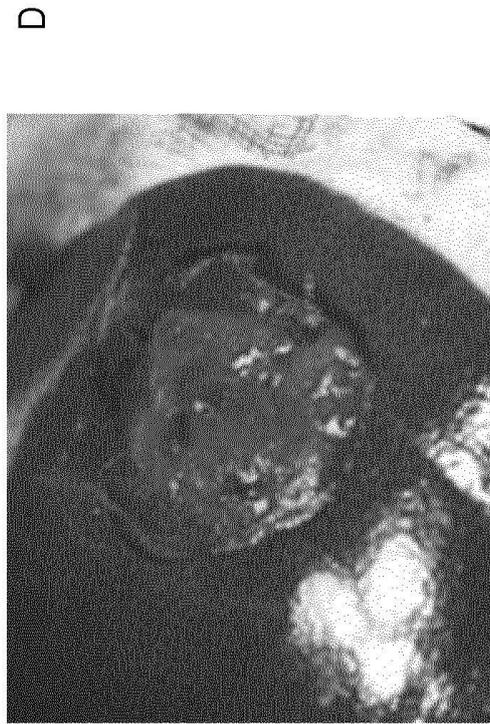
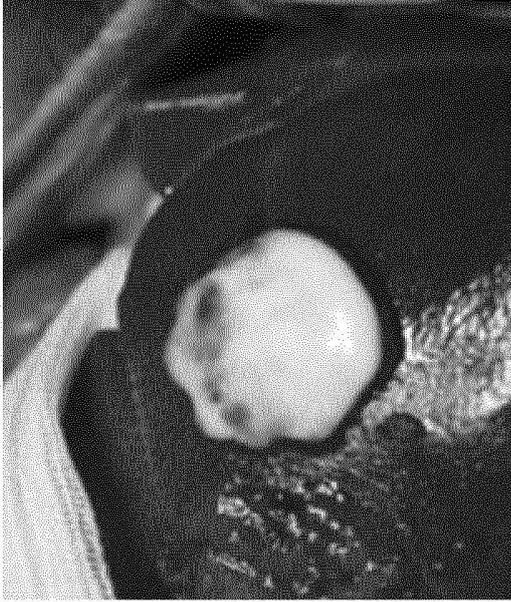
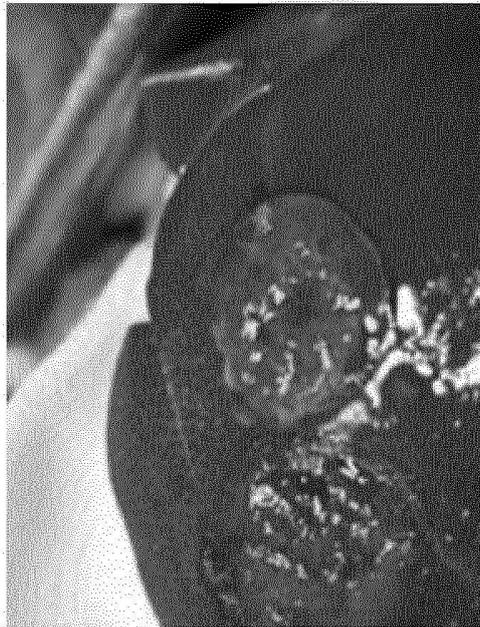


Fig.5

B



D



A

C

Fig.6