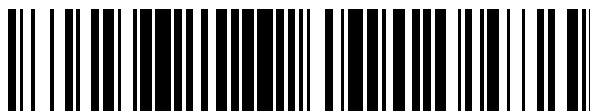


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 641**

51 Int. Cl.:  
**A61L 15/32** (2006.01)  
**A61L 15/64** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05813133 .5**  
96 Fecha de presentación: **17.10.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1809343**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **Apósito hemostático multicapa absorbible reforzado para heridas y su procedimiento de fabricación**

30 Prioridad:  
**20.10.2004 US 620539 P**  
**01.07.2005 US 696258 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.11.2012**

73 Titular/es:  
**ETHICON, INC. (50.0%)**  
**U.S. ROUTE 22**  
**SOMERVILLE, NEW JERSEY 08876-0151, US y**  
**OMRIX BIOPHARMACEUTICAL, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:  
**GORMAN, ANNE JESSICA;**  
**PENDHARKAR, SANYOG MANOHAR;**  
**ZHANG, GUANGHUI;**  
**BAR, LILLIAN;**  
**NUR, ISRAEL y**  
**MEDLER, ROBERTO**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 391 641 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

Apósito hemostático multicapa absorbible reforzado para heridas y su procedimiento de fabricación

La presente invención se refiere a un apósito hemostático multicapa absorbible reforzado para heridas y su procedimiento de fabricación.

5 El control de la hemorragia, así como el sellado de aire y diversos fluidos corporales, es esencial y crítico en los procedimientos quirúrgicos para minimizar la pérdida de sangre, sellar estructuras de tejidos y órganos, reducir complicaciones post-quirúrgicas, y acortar la duración de la cirugía en el quirófano.

10 En un esfuerzo para proporcionar apósitos con propiedades hemostáticas y de sellado y adherencia de tejidos mejoradas, los agentes terapéuticos, incluyendo, pero sin limitación a, la trombina, la fibrina y el fibrinógeno se han combinado con vehículos o sustratos de apósito, incluyendo vehículos a base de gelatina, vehículos a base de polisacáridos, vehículos a base de ácido glicólico o ácido láctico y una matriz de colágeno. Se desvelan ejemplos de tales apósitos en el documento US-A-6.762.336, el documento US-A-6.733.774 y el documento WO-A-2004/064878.

15 Debido a su biodegradabilidad y sus propiedades bactericidas, de sellado de tejidos, de reparación de tejidos, de administración de fármacos y hemostáticas, es deseable utilizar celulosa que se ha oxidado para contener restos de ácido carboxílico, en lo sucesivo en el presente documento denominada celulosa oxidada con carboxílico, como un apósito tópico en una variedad de procedimientos quirúrgicos, incluyendo la neurocirugía, la cirugía abdominal, la cirugía cardiovascular, la cirugía torácica, la cirugía de cabeza y cuello, la cirugía pélvica y los procedimientos de piel y tejido subcutáneo.

20 Sin embargo cuando la celulosa oxidada con carboxílico se utiliza en combinación con trombina y fibrinógeno, los restos ácidos que pueden estar presentes en la celulosa desnaturalizan la actividad de la trombina y el fibrinógeno. Por lo tanto, es deseable proteger la trombina y el fibrinógeno de dichos restos ácidos para mantener sus actividades hemostáticas.

25 El documento US-A-20040106344 describe un apósito hemostático para heridas que comprende un tejido de celulosa oxidada que tiene un polímero proteínico soluble en agua o hinchable en agua dispersado en el mismo, y que contiene además fibrinógeno y trombina.

30 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un apósito multicapa para heridas que comprende: una primera capa de un primer material textil no tejido absorbible que comprende fibras compuestas de polímeros o copolímeros de poliéster alifático de uno o más monómeros seleccionados del grupo que consiste en ácido láctico, lactida (incluyendo L-, D-, meso y mezclas D, L), ácido glicólico, glicolida,  $\epsilon$ -caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno; y una segunda capa de un segundo material textil tejido o de punto absorbible que comprende polisacáridos oxidados, en el que dicho primer material textil no tejido absorbible contiene trombina y fibrinógeno.

35 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para fabricar un apósito multicapa para heridas de acuerdo con el primer aspecto de la invención, que comprende las etapas de: (a) rizar las fibras o hilos de polímero absorbibles en el intervalo de 4 a 12 rizos por cm (10 a 30 rizos por pulgada); (b) cortar las fibras o hilos rizados en fibras cortas de una longitud entre 2,5 y 64 mm (0,1 y 2,5 pulgadas); (c) cardar las fibras cortas para formar el primer material textil no tejido absorbible mientras se controla la humedad del 40 al 60%, a una temperatura ambiente de 16 a 24 °C (60 a 75 °F); (d) unir el primer material textil no tejido absorbible al segundo material textil tejido o de punto absorbible; y (e) aplicar trombina y fibrinógeno al primer material textil no tejido absorbible.

40 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "material textil no tejido" incluye, pero sin limitarse a, tejidos cosidos, tejidos formados, o tejidos modificados, que se fabrican mediante procedimientos distintos de la hilatura, el tejido o el tricotado. Más específicamente, la expresión "material textil no tejido" se refiere a un material poroso y similar a la materia textil, normalmente en forma de lámina plana, compuesto principalmente o completamente por fibras cortas montadas en una banda, lámina o napa. La estructura del material textil no tejido está basada en la disposición de, por ejemplo, fibras cortas que están dispuestas habitualmente más o menos al azar. La propiedades de resistencia a la tracción, tensión-deformación y táctiles del material textil no tejido se derivan por lo común de la fricción fibra a fibra creada por el enmarañamiento y refuerzo de, por ejemplo, fibras cortas, y/o por el ligado adhesivo, químico o físico. No obstante, las materias primas usadas para fabricar el material textil no tejido pueden ser hilos, mallas, redes, o filamentos fabricados mediante procedimientos que incluyen la hilatura, el tejido o el tricotado.

50 La figura 1 muestra la presión requerida para interrumpir/romper el sello formado entre el tejido y el apósito hemostático para heridas.

55 Los apósitos multicapa descritos en el presente documento proporcionan y mantienen una hemostasia eficaz cuando se aplican a una herida que requiere hemostasia. Una hemostasia eficaz, como se usa en el presente documento, es la capacidad para controlar y/o reducir la hemorragia capilar, venosa, o arterial dentro de un tiempo efectivo, como se reconoce por los expertos en la materia de la hemostasia. Otras indicaciones de una hemostasia eficaz

pueden proporcionarse por normas reglamentarias gubernamentales y similares.

En ciertas realizaciones, los apósitos multicapa de la presente invención son eficaces para proporcionar y mantener la hemostasia en casos de hemorragia grave o intensa. Como se usa en el presente documento, se entiende que una hemorragia grave incluye aquellos casos de hemorragia en los que se pierde un volumen relativamente alto de sangre a una velocidad relativamente alta. Ejemplos de hemorragia grave incluyen, sin limitación, la hemorragia debida a una punción arterial, una resección hepática, un traumatismo romo del hígado, un traumatismo romo del bazo, un aneurisma aórtico, una hemorragia en pacientes con exceso de anticoagulación o una hemorragia en pacientes con coagulopatías, tal como la hemofilia.

El apósito multicapa absorbible reforzado comprende un material textil no tejido y un tejido de refuerzo de acuerdo con la reivindicación 1. El tejido de refuerzo proporciona un soporte al que se une el material textil no tejido, o directamente o indirectamente, en el que la trombina y el fibrinógeno se dispersan sustancialmente de manera homogénea a lo largo del material textil no tejido y/o se disponen sobre la superficie del material textil no tejido. El tejido de refuerzo proporciona al apósito resistencia suficiente para permitir que el usuario del apósito coloque y manipule el apósito sobre o dentro de una herida o directamente sobre el tejido de un paciente que requiere hemostasia, o el sellado y la adherencia del tejido.

Además de servir como un vehículo para la trombina y el fibrinógeno, el material textil no tejido también sirve para proteger la trombina y el fibrinógeno de los restos ácidos que pueden presentarse en la celulosa oxidada con carboxílico del tejido de refuerzo.

El material textil no tejido funciona como el primer material textil no tejido absorbible del apósito multicapa absorbible reforzado descrito en el presente documento. El primer material textil no tejido absorbible está compuesto de fibras que comprenden polímeros o copolímeros de poliéster alifático de acuerdo con la reivindicación 1.

Preferentemente, el primer material textil no tejido absorbible comprende un copolímero de glicolida y lactida, en una cantidad que oscila del 70 al 95% en base molar de glicolida y el resto de lactida.

Preferentemente, el material textil no tejido se fabrica mediante procedimientos distintos de la hilatura, el tejido o el tricotado. Por ejemplo, el material textil no tejido se puede preparar a partir de hilos, mallas, redes, y/o filamentos que se han fabricado mediante procedimientos que incluyen la hilatura, el tejido o el tricotado. Los hilos, mallas, redes y/o filamentos se rizan para mejorar el enmarañamiento de unos con otros y la unión al segundo material textil tejido o de punto absorbible. A continuación estos hilos, mallas, redes y/o filamentos rizados pueden cortarse en una fibra corta que es lo suficientemente larga para enmarañarse. La fibra corta puede ser de entre 2,5 y 64 mm (0,1 y 2,5 pulgadas) de longitud, preferentemente entre 13 y 44 mm (0,5 y 1,75 pulgadas), y más preferentemente entre 25 y 33 mm (1,0 y 1,3 pulgadas). La fibra corta puede cardarse para crear una napa no tejida, que puede a continuación punzarse por agujas o calandrarse en el primer material textil no tejido absorbible. Además, la fibra corta puede retorcerse o apilarse.

Se pueden utilizar otros procedimientos conocidos para la producción de materiales textiles no tejidos, e incluyen procedimientos tales como la colocación por aire, la formación en húmedo y el ligado por puntadas. Tales procedimientos se discuten de manera general en la "Encyclopedia of Polymer Science and Engineering", Vol. 10, pág. 204-253 (1987) y la "Introduction to Nonwovens" de Albin Turbank (Tappi Press, Atlanta GA 1999).

El espesor del material textil no tejido puede oscilar de 0,25 a 2 mm. El gramaje del material textil no tejido oscila de 16 a 310 g/m<sup>2</sup> (0,01 a 0,2 g/in<sup>2</sup>); preferentemente de 47 a 155 g/m<sup>2</sup> (0,03 a 0,1 g/in<sup>2</sup>); y más preferentemente de 62 a 124 g/m<sup>2</sup> (0,04 a 0,08 g/in<sup>2</sup>). El porcentaje en peso del primer material textil no tejido absorbible puede oscilar del 5 al 50 por ciento, en base al peso total del apósito multicapa absorbible reforzado que tiene trombina y fibrinógeno.

El segundo material textil tejido o de punto absorbible funciona como el tejido de refuerzo y comprende polisacáridos oxidados, en particular, celulosa oxidada. Por ejemplo, la celulosa puede ser celulosa oxidada con carboxílico u oxidada con aldehído. Más preferentemente, los polisacáridos regenerados oxidados que incluyen, pero sin limitación, celulosa regenerada oxidada, pueden usarse para preparar el segundo material textil tejido o de punto absorbible. Se prefiere la celulosa regenerada debido a su mayor grado de uniformidad frente a la celulosa que no se ha regenerado. Se expone una celulosa regenerada y una descripción detallada de cómo fabricar celulosa regenerada oxidada en el documento US-A-3.364.200, el documento US-A-5.180.398 y el documento US-A-4.626.253.

Unos ejemplos de tejidos que pueden utilizarse como el tejido de refuerzo incluyen, pero sin limitarse a, la barrera absorbible contra las adherencias Interceed<sup>®</sup>, el hemostático absorbible Surgicel<sup>®</sup>, el hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit<sup>®</sup>, y el hemostático absorbible Surgicel<sup>®</sup> Fibrilar; cada uno disponible en Johnson & Johnson Wound Management Worldwide o en Gynecare Worldwide, cada una de ellas una división de Ethicon, Inc., Somerville, Nueva Jersey.

El tejido de refuerzo utilizado en la presente invención puede tejerse o tricotarse, a condición de que el tejido posea las propiedades físicas necesarias para su uso en las aplicaciones contempladas. Tales tejidos, por ejemplo, se describen en el documento US-A-4.626.253, el documento US-A-5.002.551 y el documento US-A-5.007.916. En

unas realizaciones preferidas, el tejido de refuerzo es un tejido tricot de punto por urdimbre construido de hilo de rayón brillante que se oxida posteriormente para incluir restos de carboxilo o de aldehído en cantidades eficaces para proporcionar los tejidos con biodegradabilidad.

5 En una realización alternativa, el tejido de refuerzo comprende fibras de polisacáridos oxidados en combinación con fibras compuestas por polímeros de poliéster alifático, copolímeros, o mezclas de los mismos.

El segundo material textil tejido o de punto absorbible comprende preferentemente celulosa regenerada oxidada y puede tener un gramaje que oscila de 1,6 a 310 g/m<sup>2</sup> (de 0,001 a 0,2 g/in<sup>2</sup>) preferentemente en el intervalo de 16 a 155 g/m<sup>2</sup> (0,01 a 0,1 g/in<sup>2</sup>), y más preferentemente en el intervalo de 62 a 109 g/m<sup>2</sup> (0,04 a 0,07 g/in<sup>2</sup>).

10 El primer material textil no tejido absorbible está unido al segundo material textil tejido o de punto absorbible, o directa o indirectamente. Por ejemplo, el material textil no tejido se puede incorporar en el segundo material textil tejido o de punto absorbible a través de punzonado por agujas, calandrado, gofrado o hidrogenamarañamiento, o por ligado químico o térmico. Las fibras cortas del primer material textil no tejido absorbible pueden enmarañarse unas con otras e incrustarse en el segundo material textil tejido o de punto absorbible. Más particularmente, para procedimientos distintos del ligado químico o térmico, el primer material textil no tejido absorbible puede unirse al segundo material textil tejido o de punto absorbible de manera que al menos el 1% de las fibras cortas del primer material textil no tejido absorbible se exponen en la otra cara del segundo material textil tejido o de punto absorbible, preferentemente el 10-20% y preferentemente no más del 50%. Esto asegura que el primer material textil no tejido absorbible y el segundo material textil tejido o de punto absorbible permanezcan unidos y no se despeguen en condiciones de manejo normales. El tejido multicapa absorbible reforzado es uniforme, de manera que sustancialmente nada del segundo material textil tejido o de punto absorbible está visiblemente desprovisto de cobertura por el primer material textil no tejido absorbible.

20 Un procedimiento de fabricación del tejido multicapa descrito en el presente documento es mediante el siguiente procedimiento. Unas fibras de polímero absorbibles, que tienen un dtex (denier) por fibra de 1,1 a 44 (1 a 4), pueden consolidarse en un hilo multifilamento de 88b a 132 dtex (80 a 120 denier) y posteriormente en hilos de 880 a 1320 dtex (800 a 1200 denier), rizarse térmicamente y a continuación cortarse en una fibra corta que tiene una longitud entre 19 y 38 mm (0,75 y 1,5 pulgadas). La fibra corta puede alimentarse en una máquina de cardar por vía seca multirodillo una o más veces y cardarse en una napa no tejida uniforme, mientras que la humedad se controla entre el 40-60% a una temperatura ambiente de 16 a 24 °C (60 a 75 °F). Por ejemplo, la napa no tejida uniforme se puede fabricar usando una carda de rodillo superior de un solo cilindro, que tiene un cilindro principal cubierto por rodillos alternos y rollos separadores, en el que la napa se quita de la superficie del cilindro por un rodillo descargador y se deposita en un rodillo colector. La napa se puede procesar además a través del punzonado por agujas o cualquier otro medio tal como el calandrado. Después de ello, el primer material textil no tejido absorbible puede unirse al segundo material textil tejido o de punto absorbible mediante diversas técnicas tales como el punzonado por agujas. El tejido multicapa absorbible reforzado puede desgrasarse a continuación lavándolo en un disolvente apropiado y secarse en condiciones suaves durante aproximadamente 30 minutos.

25 Es deseable controlar parámetros del procedimiento tales como la longitud de fibra corta, la apertura de fibra corta, la velocidad de alimentación de fibra corta, y la humedad relativa. Por ejemplo, los hilos consolidados pueden tener de 2 a 20 rizos por cm (5 a 50 rizos por pulgada) y preferentemente de 4 a 12 rizos por cm (10 a 30 rizos por pulgada). Es deseable un corte eficaz de los hilos rizados, ya que cualquier fibra corta de corte largo e incompleto tiende a adherirse en la máquina de cardar y a hacer bolitas. Un intervalo preferido de la longitud de fibra corta es de 19 a 38 mm (0,75 a 1,5 pulgadas) y preferentemente de 25 a 33 mm (1,0 a 1,3 pulgadas).

30 Para optimizar la uniformidad y reducir al mínimo la acumulación de electricidad estática, puede controlarse la humedad relativa durante el procesamiento de la napa, preferentemente durante el cardado para formar la napa no tejida uniforme. Preferentemente, la napa no tejida se procesa usando un procedimiento de cardado por vía seca a una humedad relativa de al menos el 40% a una temperatura ambiente de 16 a 24 °C (60 a 75 °F). Más preferentemente, la napa no tejida se procesa a una humedad relativa del 50% al 60%.

35 El tejido multicapa se desgrasa usando disolventes adecuados para disolver cualquier acabado de hilatura. Los disolventes incluyen, pero sin limitarse a, alcohol isopropílico, hexano, acetato de etilo y cloruro de metileno. El tejido multicapa se seca a continuación en condiciones de proporcionar un secado suficiente mientras se minimiza la contracción.

40 El tejido multicapa absorbible reforzado puede tener un espesor promedio de entre 0,75 y 3,0 mm, preferentemente entre 1,00 y 2,5 mm, y más preferentemente entre 1,2 y 2,0 mm. El gramaje del tejido multicapa absorbible reforzado es de entre 78 y 388 g/m<sup>2</sup> (0,05 y 0,25 g/in<sup>2</sup>), preferentemente entre 124 y 310 g/m<sup>2</sup> (0,08 y 0,2 g/in<sup>2</sup>), y más preferentemente entre 155 y 280 g/m<sup>2</sup> (0,1 y 0,18 g/in<sup>2</sup>). El tejido multicapa absorbible reforzado es uniforme, de manera que no hay más que aproximadamente un 10% de variación (desviación convencional relativa de la media) en el gramaje o el espesor a través de cada cuadrado de 25 mm/pulgada.

45 La trombina y el fibrinógeno pueden ser de origen animal, preferentemente humano, o pueden ser recombinantes. La actividad de la trombina en el apósito multicapa puede estar en el intervalo de 20 a 500 IU/cm<sup>2</sup>, preferentemente

de 20 a 200 IU/cm<sup>2</sup>, y más preferentemente de 50 a 200 IU/cm<sup>2</sup>. La actividad del fibrinógeno en el apósito multicapa puede estar en el intervalo de 2 a 15 mg/cm<sup>2</sup>, preferentemente de 3 a 10 mg/cm<sup>2</sup>, y más preferentemente de 4 a 7 mg/cm<sup>2</sup>.

5 El gramaje del apósito multicapa que tiene los polvos de trombina y fibrinógeno es de entre 155 y 1550 g/m<sup>2</sup> (0,1 y 9,0 g/in<sup>2</sup>), preferentemente entre 155 y 775 g/m<sup>2</sup> (0,1 y 0,5 g/in<sup>2</sup>), y más preferentemente entre 155 y 465 g/m<sup>2</sup> (0,1 y 0,3 g/in<sup>2</sup>). El apósito multicapa que tiene la trombina y el fibrinógeno puede esterilizarse, por ejemplo, por radiación, preferentemente por radiación de haz de electrones.

La porosidad al aire del apósito multicapa que tiene los polvos de trombina y fibrinógeno oscila de 50 a 250 cm<sup>3</sup>/s/cm<sup>2</sup>, preferentemente entre 50 y 150 cm<sup>3</sup>/s/cm<sup>2</sup> y más preferentemente de 50 a 100 cm<sup>3</sup>/s/cm<sup>2</sup>.

10 Cuando el apósito multicapa absorbible reforzado se usa internamente, del 50 al 75% de su masa se absorbe después de aproximadamente 2 semanas. El porcentaje de pérdida de masa se puede medir usando un modelo de implantación en ratas. En este caso el apósito se inserta en la rata haciendo en primer lugar una incisión de línea media (aproximadamente 4 cm) en la piel a lo largo de la columna vertebral sacrolumbar de una rata. A continuación la piel se separa del tejido conjuntivo subyacente, de forma bilateral, para exponer los músculos glúteos superficiales. A continuación se hace una incisión en la fascia dorso-lateral, que se encuentra por encima de los músculos glúteos, y directamente adyacente a la columna vertebral. Usando una disección roma, se crea una pequeña cavidad entre la fascia y el músculo glúteo lateral a la incisión. El apósito multicapa se coloca en la cavidad glútea. A continuación la fascia se sutura en su lugar. Después de dos semanas, se practica la eutanasia a la rata y se explanta el apósito multicapa para determinar el porcentaje de pérdida de masa durante el período de dos semanas.

25 El primer material textil no tejido absorbible conserva el polvo de trombina sólida y de fibrinógeno sólido sin separación y con una mínima pérdida del polvo de su superficie. Las soluciones que contienen trombina y fibrinógeno se liofilizan por separado. A continuación, los materiales liofilizados se muelen en polvos usando un molino superfino o un molino de cuchillas refrigerado. Los polvos se pesan y se suspenden juntos en un fluido portador en el que no son solubles las proteínas. Un fluido portador preferido es un hidrocarburo perfluorado, que incluye, pero sin limitación a, HFE 7000, HFE 7001 HFE 7003 y PF50/60 (comercialmente disponible en 3M de Minnesota). Se puede usar cualquier otro fluido portador en el que las proteínas no se disuelven, tales como alcoholes, éteres u otros fluidos orgánicos. La suspensión se mezcla a fondo y se aplica al primer material textil no tejido absorbible a través de medios convencionales, tales como pulverización húmeda, en seco o electrostática, recubrimiento por inmersión, pintura, o aspersion, mientras se mantiene una temperatura ambiente de 16 a 24 °C (60 a 75 grados F) y una humedad relativa del 10 al 45%. A continuación el apósito multicapa se seca a temperatura ambiente y se envasa en un recipiente protector contra la humedad adecuado. El apósito multicapa que tiene la trombina y el fibrinógeno contiene no más de un 25% de humedad, preferentemente no más de un 15% de humedad, y más preferentemente no más de un 5% de humedad.

35 La cantidad de trombina y fibrinógeno en polvo aplicada al material textil no tejido es suficiente para cubrir su superficie, de manera que no hay un área visiblemente desprovista de cobertura. El polvo puede mantenerse en su mayoría en la parte superior del material textil no tejido o puede penetrar en el material textil no tejido hasta la superficie del segundo material textil tejido o de punto absorbible. Sin embargo, la mayor parte del polvo no entra en contacto con el segundo material textil tejido o de punto absorbible, y no más que unas pequeñas cantidades de los polvos penetran en la cara inferior del segundo material textil tejido o de punto absorbible.

45 Como un apósito quirúrgico, el apósito multicapa descrito en el presente documento, se puede usar como un complemento de los dispositivos primarios de cierre de heridas, tales como dispositivos, fibras cortas, y suturas de cierre arterial, para sellar fugas potenciales de gases, líquidos o sólidos así como para proporcionar hemostasia. Por ejemplo, el apósito multicapa puede utilizarse para sellar el aire del tejido o los fluidos de órganos y tejidos, incluyendo, pero sin limitación a, la bilis, la linfa, el líquido cefalorraquídeo, los fluidos gastrointestinales, los fluidos intersticiales y la orina.

50 El apósito multicapa descrito en la presente invención tiene otras aplicaciones médicas y puede usarse para una diversidad de funciones clínicas, incluyendo, pero sin limitación a, el refuerzo y apuntalamiento de tejidos, es decir, para la anastomosis y aproximación gastrointestinal o vascular, es decir, para conectar anastomosis que son difíciles de realizar (es decir, bajo tensión), y la liberación de tensión. El apósito puede además promover y, posiblemente, mejorar el procedimiento natural de cicatrización del tejido en todos los casos anteriores. Este apósito puede usarse internamente en muchos tipos de cirugía, incluyendo, pero sin limitación a, la cirugía cardiovascular, periférica vascular, cardio-torácica, ginecológica, neuronal y general. El apósito también puede usarse para unir los dispositivos médicos (por ejemplo, mallas, grapas y películas) a los tejidos, el tejido al tejido, o el dispositivo médico al dispositivo médico.

### Ejemplo 1

El poli (glicolida-co-lactida) (PGL, 90/10 mol/mol) se hiló por fusión en la fibra. Un hilo multifilamento de 88 dtex (80 denier) se consolidó en un hilo consolidado de 880 dtex (800 denier). El hilo consolidado se rizó a aproximadamente

110 grados C. El hilo rizado se cortó en fibras cortas que tienen una longitud de aproximadamente 32 mm (1,25") de longitud. Se pesó con exactitud 20 g de la fibra corta rizada y se dispuso de manera uniforme en la cinta transportadora de alimentación de una máquina de cardar multi-rodillo. Se controlaron las condiciones ambientales (temperatura 21 °C (70 °F) 55% HR). A continuación se cardó la fibra corta para crear una napa no tejida. La napa se retiró del rodillo de recogida y se cortó en 4 partes iguales. Estas fueron re-alimentadas en la cardadora de forma perpendicular a la dirección de recogida. Después de esta segunda pasada se pesó la napa (19,8 g, 99% de deformación del tejido) y a continuación se compactó en un fieltro. El fieltro compacto se dispuso con precisión sobre un tejido de ORC y se unió firmemente a través de 2 pasadas en el equipo de punzonado por agujas. El tejido multicapa se recortó y desgrasó en 3 baños de alcohol isopropílico discretos para eliminar el acabado de hilatura y cualquiera de los aceites de la máquina. El tejido multicapa desgrasado se secó en un horno a 70 grados C durante 30 minutos, se enfrió y se pesó.

Se mezclaron a fondo 18,93 g de BAC-2 [(Omrix Biopharmaceuticals, Inc.) actividad específica (por Clauss) 0,3 g/g] y 1,89 g de trombina con aproximadamente 420 ml de HFE7000. La suspensión se pulverizó a través de un inyector sobre el tejido multicapa que pesa aproximadamente 12 g y se dimensionó a 20 cm x 30 cm (8" x 12"). El apósito hemostático multicapa para heridas se secó al aire durante aproximadamente 30 minutos. Las condiciones ambientales se mantuvieron a 24 °C (75 °F) y 45% HR durante todo el procedimiento. El apósito hemostático multicapa para heridas se cortó en tamaños adecuados y se envasó en una bandeja. La bandeja se diseñó específicamente de manera que la separación entre la parte superior y la parte inferior de la bandeja es ligeramente menor que el espesor total del apósito para garantizar un movimiento reducido del apósito durante el envío y manejo. Además, la bandeja se envasa en una bolsa de aluminio, que se sella térmicamente con desecantes según sea necesario. El apósito se almacenó a 2-8 grados C hasta que sea necesario.

El "espesor" del tejido/apósito multicapa se midió como se describe en el presente documento. Las herramientas de medición fueron:

- (1) Un calibrador Mitutoyo Absolute número de modelo ID-C125EB [Código numérico-543-452B]. Se usó el pie de 25,4 mm (1") de diámetro en el calibrador.
- (2) Un soporte magnético que se usó para bloquear en su lugar y fijar el calibrador a la placa matriz.
- (3) Dos placas de metal de ~7 cm x 5 cm x 1,5 cm (2,75" x 2" x 0,60"), que pesan entre 40,8 g y 41,5 g [combinado total de ~82,18 g].

El tejido/apósito multicapa se colocó sobre una superficie de la placa que es una superficie lisa y mecanizada. Las dos placas de metal se colocaron sobre cada cara exterior del tejido/apósito multicapa y se presionó suavemente en sus esquinas para asegurar que el tejido/apósito multicapa es plano. El pie de rey se colocó sobre la parte superior de las placas de metal y a continuación se volvió a levantar y a colocar, momento en el que se hizo una lectura.

## Ejemplo 2

En general, se diseccionó a los cerdos anestesiados para exponer la aorta abdominal. Se usó un punzón de biopsia para retirar una sección de 4 mm de la aorta. Se permitió que la sangre fluyera libremente, y el apósito a ensayar se aplicó rápidamente a la zona de la herida mientras se aspiraba cualquier acumulación de sangre excesiva. Se aplicó una presión manual para mantener el apósito en la zona de la herida durante 3 minutos. Al final del período de tres minutos, se retiró la presión. El ensayo se consideró que "pasa" si el apósito se adhería bien a la herida y lograba una hemostasia completa sin resangrado.

ID de la Muestra	Actividad de la Trombina (IU/cm <sup>2</sup> )	Actividad del Fibrinógeno (mg/cm <sup>2</sup> )	Rendimiento Hemostático- Punción Aórtica Porcina
1	~50	4,86	Pasa
2	~50	6,23	Pasa
3	~50	5,36	Pasa
4	~50	5,49	Pasa
5	~50	6,19	Pasa
6	~50	7,80	Pasa
7	~50	7,90	Pasa
8	~50	6,77	Pasa
9	~50	6,97	Pasa

ES 2 391 641 T3

(continuación)

ID de la Muestra	Actividad de la Trombina (IU/cm2)	Actividad del Fibrinógeno (mg/cm2)	Rendimiento Hemostático- Punción Aórtica Porcina
10	~50	3,31	Falla
11	~50	5,99	Pasa
12	~50	5,89	Pasa
13	~50	8,52	Pasa
14	~50	7,11	Pasa
15	~50	11,07	Falla
16	~50	12,47	Pasa
17	~50	8,43	Pasa
18	~50	11,77	Falla
19	~50	8,61	Falla
20	~50	8,70	Pasa
21	~50	8,52	Falla
22	~50	6,50	Pasa
23	~50	6,68	Pasa
24	~50	9,13	Falla
25	~50	7,68	Pasa
26	~50	6,59	Pasa
27	~50	7,03	Pasa
28	~50	7,55	Pasa
29	~50	6,85	Pasa
30	~50	5,0-10,0***	Pasa
31	~50	5,0-10,0***	Pasa
32	~50	5,0-10,0***	Pasa
33	~50	5,0-10,0***	Pasa
34	~50	5,0-10,0***	Pasa
35	~50	5,0-10,0***	Pasa
36	~50	5,0-10,0***	Pasa
37	~50	5,0-10,0***	Falla*
38	~50	5,0-10,0***	Falla*
39	~50	5,0-10,0***	Pasa
40	~50	5,0-10,0***	Pasa
41	~50	5,5- 7,5	Pasa
42	~50	5,5- 7,5	Pasa

(continuación)

ID de la Muestra	Actividad de la Trombina (IU/cm <sup>2</sup> )	Actividad del Fibrinógeno (mg/cm <sup>2</sup> )	Rendimiento Hemostático- Punción Aórtica Porcina
43	~50	5,5- 7,5	Falla*
44	~50	5,5- 7,5	Falla*
45	~50	5,5- 7,5	Falla**
46	~50	5,5- 7,5	Pasa
47	~50	5,5- 7,5	Pasa
48	~50	5,5- 7,5	Pasa
*Fallo ocurrido debido a una aspiración inadecuada de sangre acumulada en la zona de punción ** Fallo ocurrido debido a una aspiración inadecuada de sangre acumulada en la zona de punción como resultado de un fallo en la manguera de aspiración *** Intervalo diana durante la producción			

Se practicó la eutanasia a todos los animales después de la conclusión del ensayo, excepto a los de las muestras ID 46 y 47, que sobrevivieron durante por lo menos 2 semanas después de la cirugía.

### Ejemplo 3

5 Tejido no tejido de PGL con tejido de refuerzo de ORC.

La poli (glicolida-co-lactida) (PGL, 90/10 mol/mol) se hiló por fusión en la fibra. La fibra se cortó en pequeñas fibras cortas y a continuación se cardó para crear un material textil no tejido muy fino de aproximadamente 1,25 milímetros de espesor y que tenía una densidad de aproximadamente 98,1 mg/cm<sup>3</sup>. A continuación el material textil no tejido se punzonó con agujas en un tejido de punto de celulosa regenerada oxidada con carboxílico, disponible en Ethicon, Inc., bajo el nombre comercial de Interceed®, para asegurar el material textil no tejido al tejido de ORC. La construcción final comprendía aproximadamente el 60 por ciento en peso de las fibras no tejidas.

### Ejemplo 4

Análisis de las Propiedades Adhesivas/Sellantes de las Muestras Recubiertas con Fibrinógeno y Trombina

15 El material descrito en el ejemplo 3 se recubrió con partículas secas compuestas principalmente de fibrinógeno (7 a 8 mg/cm<sup>2</sup>) y trombina (50 IU/cm<sup>2</sup>), y a continuación se ensayaron usando un Ensayo Hidráulico de Fuga y Rotura (HBLT). Las muestras se cortaron en piezas circulares de ¾ de pulgada (19,05 mm) de diámetro. Las muestras se colocaron sobre un sustrato de tejido derivado de pericardio bovino con un agujero en el centro del tejido. El sustrato de tejido perforado se colocó a lo largo de una cámara hermética en la que se bombeó una solución salina. Se midió la presión requerida para interrumpir/romper el sello formado entre el tejido y la muestra (ver figura 1). Las muestras  
 20 sin revestimiento de proteínas no se adhirieron al tejido.

Aunque los ejemplos demuestran ciertas realizaciones de la invención, no se han de interpretar como limitantes del alcance de la invención, sino más bien como la contribución a una descripción completa de la invención. Todos los tejidos de refuerzo descritos en los ejemplos anteriores son los materiales no estériles de los productos comerciales correspondientes indicados por sus nombres comerciales.

25



## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un apósito multicapa para heridas que comprende: una primera capa de un primer material textil no tejido absorbible que comprende fibras constituidas por polímeros o copolímeros de poliéster alifático de uno o más monómeros seleccionados del grupo que consiste en ácido láctico, lactida (incluyendo L-, D-, meso y mezclas D, L), ácido glicólico, glicolida,  $\epsilon$ -caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno; y una segunda capa de un segundo material textil tejido o de punto absorbible que comprende polisacáridos oxidados, en el que dicho primer material textil no tejido absorbible contiene trombina y fibrinógeno.
2. El apósito multicapa de la reivindicación 1, en el que el primer material textil no tejido absorbible comprende un copolímero de glicolida/lactida.
- 10 3. El apósito multicapa de la reivindicación 1, en el que el segundo material textil tejido o de punto absorbible comprende celulosa oxidada.
4. El apósito multicapa de la reivindicación 3, en el que el segundo material textil tejido o de punto absorbible comprende celulosa regenerada oxidada.
- 15 5. El apósito multicapa de la reivindicación 3, en el que el segundo material textil tejido o de punto absorbible es un tejido de punto absorbible que comprende celulosa regenerada oxidada.
6. El apósito multicapa de la reivindicación 1, en el que el primer material textil no tejido absorbible comprende un copolímero de glicolida/lactida, y el segundo material textil tejido o de punto absorbible comprende celulosa regenerada oxidada.
- 20 7. El apósito multicapa de la reivindicación 6, en el que el primer material textil no tejido absorbible comprende fibras cortadas que tienen una longitud de 19 mm a 38 mm.
8. El apósito multicapa de la reivindicación 7, en el que las fibras cortadas están rizadas.
9. El apósito multicapa de la reivindicación 6, en el que el primer material textil no tejido absorbible comprende fibras cortadas que tienen una longitud de 25 mm a 33 mm.
10. El apósito multicapa de la reivindicación 9, en el que las fibras cortas están rizadas.
- 25 11. El apósito multicapa de la reivindicación 6, en el que el primer material textil no tejido absorbible comprende del 70 al 95% en base molar de poliglicolida y el resto de poliactida, y el segundo material textil tejido o de punto absorbible comprende celulosa regenerada oxidada.
12. El apósito multicapa de la reivindicación 11, en el que las fibras cortadas proceden de una fibra de 1,1 a 4,4 dtex (1 a 4 denier) por filamento.
- 30 13. El apósito multicapa de la reivindicación 12, en el que el primer material textil no tejido absorbible tiene un gramaje de 16 a 310 g/m<sup>2</sup>; el segundo material textil tejido o de punto absorbible tiene un gramaje de 1,6 a 310 g/m<sup>2</sup>, y el apósito multicapa que tiene la trombina y el fibrinógeno en el mismo tiene un gramaje de 155 a 1550 g/m<sup>2</sup>.
14. El apósito multicapa de la reivindicación 6, en el que la actividad de la trombina en el apósito multicapa oscila de 20 a 500 IU/cm<sup>2</sup>, y la actividad del fibrinógeno en el apósito multicapa oscila de 2 a 15 mg/cm<sup>2</sup>.
- 35 15. El apósito multicapa de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un primer material textil no tejido absorbible que comprende fibras cortadas de copolímero de glicolida/lactida que tienen una longitud de 19 mm a 38 mm, un segundo material textil tejido o de punto absorbible que comprende celulosa regenerada oxidada, trombina y fibrinógeno; en el que el copolímero de glicolida/lactida comprende del 70 al 95% en base molar de poliglicolida y el resto de poliactida, la actividad de la trombina en el apósito multicapa oscila de 20 a 500 IU/cm<sup>2</sup>, la actividad del fibrinógeno en el apósito multicapa oscila de 2 a 15 mg/cm<sup>2</sup>, y del 50 al 75 por ciento en masa del apósito es capaz de absorberse después de 14 días.
- 40 16. Un procedimiento para fabricar un apósito multicapa para heridas de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
  - (a) rizar las fibras o los hilos de polímero absorbibles en el intervalo de 4 a 12 rizos por cm;
  - 45 (b) cortar las fibras o hilos rizados en fibras cortas de una longitud entre 2,5 y 64 mm;
  - (c) cardar las fibras cortas para formar el primer material textil no tejido absorbible mientras se controla la humedad del 40 al 60%, a una temperatura ambiente de 16 a 24 °C;
  - (d) unir el primer material textil no tejido absorbible al segundo material textil tejido o de punto absorbible; y
  - (e) aplicar trombina y fibrinógeno sobre el primer material textil no tejido absorbible.
- 50 17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el primer material textil no tejido absorbible comprende un copolímero de glicolida/lactida.

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que el segundo material textil tejido o de punto absorbible comprende celulosa oxidada.
19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el segundo material textil tejido o de punto absorbible comprende celulosa regenerada oxidada.
- 5 20. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el segundo material textil tejido o de punto absorbible es un material textil de punto absorbible que comprende celulosa regenerada oxidada.
21. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el primer material textil no tejido absorbible comprende un copolímero de glicolida/lactida, y el segundo material textil tejido o de punto absorbible comprende celulosa regenerada oxidada.
- 10 22. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que el primer material textil no tejido absorbible comprende fibras cortas que tienen una longitud de 19 a 38 mm.
23. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que el primer material textil no tejido absorbible comprende fibras cortas que tienen una longitud de 25 a 33 mm.
- 15 24. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que el primer material textil no tejido absorbible comprende un copolímero de glicolida y lactida, en una cantidad que oscila del 70 al 95% en base molar de glicolida y el resto de lactida, y el segundo material textil tejido o de punto absorbible comprende celulosa regenerada oxidada.
25. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que las fibras cortas proceden de una fibra de 1,1 a 4,4 dtex por filamento (1 a 4 denier por filamento).
- 20 26. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que el primer material textil no tejido absorbible tiene un gramaje de 16 a 310 g/m<sup>2</sup>; el segundo material textil tejido o de punto absorbible tiene un gramaje de 1,6 a 310 g/m<sup>2</sup>; y el apósito multicapa que tiene la trombina y el fibrinógeno en el mismo tiene un gramaje de 155 a 1550 g/m<sup>2</sup>.
27. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que la actividad de la trombina en el apósito multicapa oscila de 20 a 500 IU/cm<sup>2</sup>, y la actividad del fibrinógeno en el apósito multicapa oscila de, aproximadamente, 2 a 15 mg/cm<sup>2</sup>.

Analisis de Datos de Presion (kPa) de Rotura HBLT

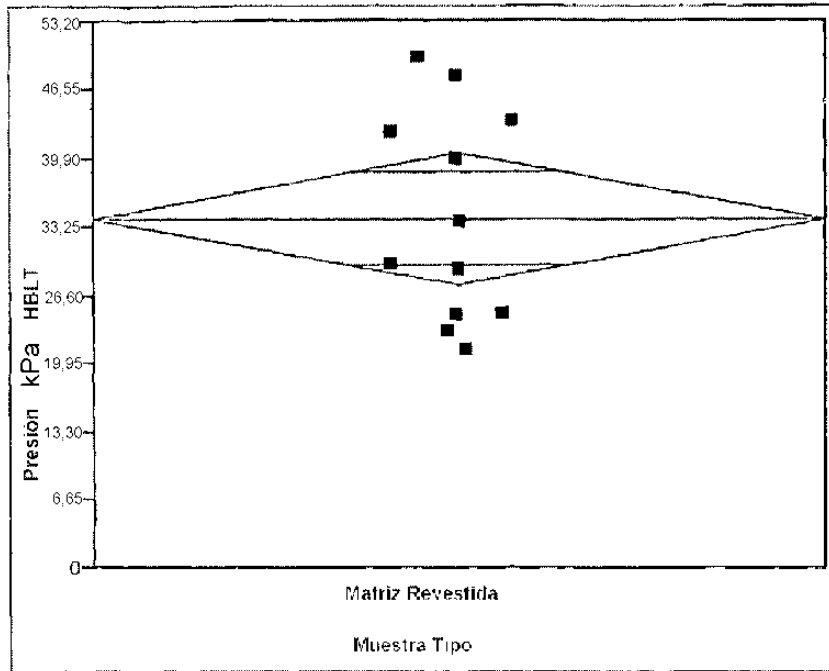


FIG. 1