

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 428**

51 Int. Cl.:

**A61L 15/32** (2006.01)

**A61L 15/42** (2006.01)

**A61L 15/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2010 E 10737484 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 2442835**

54 Título: **Esponja hemostática**

30 Prioridad:

**16.06.2009 US 187576 P**

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

**26.03.2015**

73 Titular/es:

**BAXTER INTERNATIONAL INC (50.0%)  
One Baxter Parkway  
Deerfield, IL 60015, US y  
BAXTER HEALTHCARE SA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HOEFINGHOFF, JORIS y  
HEDRICH, HANS, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 532 428 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

Esponja hemostática

### **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de las esponjas hemostáticas, a un  
5 método para producirlas y a su uso en la hemostasia.

### **Antecedentes de la invención**

Los adhesivos biológicos basados en factores de coagulación de origen humano o animal son conocidos hace mucho tiempo. En los documentos US 4.362.567, US 4.298.598 y US 4.377.572 se describe un método para producir adhesivos  
10 tisulares basados en fibrinógeno y factor XIII. Los adhesivos tisulares se aplican normalmente junto con un componente independiente que contiene trombina, que actúa enzimáticamente sobre el fibrinógeno formando fibrina y sobre el factor XIII formando el factor activo XIIIa, reticulando la fibrina para obtener un coágulo de fibrina estable.

15 Durante muchos años se han utilizado compresas de colágeno para favorecer la cicatrización o detener la hemorragia. Su mecanismo de acción en la hemostasia se basa en la aglutinación y activación plaquetaria, la formación de trombina sobre la superficie de las plaquetas activadas y la formación de un coágulo de fibrina hemostática mediante la acción catalítica de la trombina sobre el  
20 fibrinógeno. Para mejorar la acción hemostática de las compresas o láminas de colágeno se ha sugerido incluir factores hemostáticos dentro de dichas compresas.

En la US 4.600.574 se describe un adhesivo tisular basado en colágeno combinado con fibrinógeno y factor XIII. Este material se suministra liofilizado,  
25 listo para el uso. El fibrinógeno y el factor XIII se combinan con el colágeno impregnando el material plano de colágeno con una solución que incluye fibrinógeno y factor XIII, y liofilizando dicho material.

La WO 97/37694 describe una esponja hemostática basada en colágeno y un activador o proactivador de la coagulación sanguínea distribuidos  
30 homogéneamente en su interior. Esta esponja se suministra en una forma seca, que puede haber sido secada al aire o liofilizada. Sin embargo, sigue incluyendo un contenido en agua de al menos un 2%.

El documento US 5.614.587 se refiere a composiciones bioadhesivas que incluyen colágeno reticulado utilizando un polímero hidrófilo sintético activado de modo multifuncional, y también a métodos de utilización de estas composiciones para producir la adhesión entre una primera superficie y una segunda superficie, pudiendo consistir al menos una de estas dos superficies en una superficie de tejido nativo.

En los documentos US 5.428.024, US 5.352.715 y US 5.204.382 se describen composiciones que contienen colágeno y que han sido modificadas para alterar sus propiedades físicas. En general, estas patentes se refieren a colágenos fibrilares e insolubles. En el documento US 4.803.075 se describe una composición de colágeno inyectable. En el documento US 5.516.532 se describe una composición inyectable de hueso/cartílago. En el documento WO 96/39159 se describe una matriz de suministro basada en colágeno que incluye partículas secas en un rango de tamaño de 5  $\mu\text{m}$  a 850  $\mu\text{m}$ , que se puede suspender en agua y que tiene una densidad de carga superficial determinada. En la US 5.196.185 se describe una preparación de colágeno que tiene un tamaño de partícula de 1  $\mu\text{m}$  a 50  $\mu\text{m}$  útil como spray de aerosol para formar un apósito. Otras patentes que describen composiciones de colágeno incluyen la US 5.672.336 y la US 5.356.614.

La WO 2008/016983 describe compresas de colágeno hemostáticas revestidas con una mezcla sellante de partículas de gelatina reticulada y polietilenglicoles reticulables.

### **Sumario de la invención**

El objeto de la invención es una esponja porosa hemostática de acuerdo con la reivindicación 1. Se ha comprobado que las compresas de biomateriales fibrosos para la cicatrización anteriores, en particular compresas de colágeno, fallan a la hora de inducir hemostasia en condiciones de hemostasia deficiente (por ejemplo después de una heparinización). El uso de la invención de un material particulado dentro de una matriz de colágeno mejora la hemostasia en comparación con aquella sin material de partículas absorbentes de fluidos. Sin limitarse a una teoría concreta, parece que con el uso de partículas con una alta capacidad de absorción de líquidos se puede lograr una alta concentración de factores de coagulación presentes en la sangre, lo que favorece la hemostasia. Resulta difícil aplicar dichas partículas directamente sobre la herida sangrante, ya que las partículas tienden a ser arrastradas por la corriente sanguínea. La incorporación

de dichas partículas en una esponja hemostática permite su fijación localmente y además mejora la acción hemostática de la esponja.

Otro aspecto se refiere a un método de fabricación de una esponja porosa hemostática de acuerdo con la reivindicación 12, que incluye la preparación de un fluido de un biomaterial fibroso y de partículas en suspensión de un material en partículas absorbentes de fluidos, y el secado de dicho fluido con las partículas en suspensión, obteniéndose una esponja porosa hemostática que comprende una matriz de un biomaterial fibroso y partículas de material en partículas absorbentes de fluidos adheridas a dicho material de matriz. La presente invención incluye una esponja porosa hemostática que se obtiene mediante este método. De acuerdo con la presente invención, el término "fluido" incluye una solución, una suspensión o un gel.

También se proporciona un *kit* para preparar una cobertura de heridas que comprende una esponja tal como se da a conocer aquí y sustancias farmacéuticamente activas. Este *kit* y sus componentes están concebidos en particular para producir una esponja médica destinada al tratamiento de una herida.

El experto en la técnica entenderá fácilmente que todas las realizaciones preferentes dadas a conocer más abajo son ejemplos de realizaciones específicas, pero no limitan necesariamente el concepto general de la invención. Además, todas las realizaciones especiales pueden ser aplicables a todos los aspectos y realizaciones de la invención en cualquier combinación, si no se excluyen mutuamente.

### **Descripción detallada de la invención**

El objeto de la invención es una esponja hemostática basada en un biomaterial fibroso con propiedades hemostáticas mejoradas. Este objetivo se logra mediante un material de partículas absorbentes de fluidos adherido a la esponja. El biomaterial fibroso puede apoyar cualquier acción hemostática o coagulante. Este efecto se puede reforzar mediante el material particulado de la invención. Estas partículas se adhieren al biomaterial fibroso para producir una fijación de las partículas suficientemente fuerte, aumentando la vida útil en almacén e incrementando la durabilidad durante el uso, en particular como una cobertura de heridas, donde las tensiones mecánicas pueden provocar una separación no deseada de las partículas. De acuerdo con la presente invención, el término "adherido" significa que las partículas están distribuidas dentro del material fibroso

o integradas o atrapadas en el mismo. Las partículas se pueden mantener en el material de matriz en cualquier estado ordenado o desordenado, preferentemente distribuidas de forma homogénea dentro del mismo. La esponja es una red porosa de un biomaterial fibroso capaz de absorber fluidos corporales cuando se aplica  
5 sobre una herida. Además, la esponja normalmente es flexible y adecuada para ser aplicada sobre diversos tejidos y lugares de diferentes formas.

Los términos "esponja" y "compresa" se utilizan indistintamente dentro del significado de la presente invención.

Preferentemente, el biomaterial fibroso es colágeno, una proteína, un biopolímero  
10 o un polisacárido.

El colágeno utilizado para la presente invención puede proceder de cualquier colágeno adecuado para formar un gel, incluyendo un material seleccionado de entre materiales de colágeno líquidos, pastosos o en polvo que se pueden procesar formando una matriz porosa o fibrosa. La preparación de un gel de  
15 colágeno para la producción de una esponja se describe, por ejemplo, en el documento EP 0891193 (incorporado aquí por referencia) y puede incluir una acidificación hasta la formación de gel y una neutralización subsiguiente del pH. Con el fin de mejorar la capacidad de formación de gel o la solubilidad, el colágeno se puede hidrolizar (parcialmente) o modificar siempre que no se  
20 menoscabe la propiedad de formar una esponja estable después del secado.

Preferentemente, el colágeno o la gelatina de la matriz de esponja son de origen animal, preferiblemente bovino o equino. No obstante, en caso de una hipersensibilidad del paciente a proteínas xenógenas, también se podría utilizar colágeno humano. Los demás componentes de la esponja son preferiblemente de  
25 origen humano, lo que hace que la esponja sea especialmente adecuada para su aplicación a seres humanos.

En una realización preferente, el material de matriz del polímero biocompatible fibroso que forma la red porosa de la esponja constituye entre el 1 y el 50%, entre el 1 y el 10% o aproximadamente el 3% de la esponja porosa seca (% p/p).

30 En general, el material particulado es insoluble, en particular insoluble en agua. Las partículas permanecen en el agua. No obstante, las partículas pueden ser porosas y/o higroscópicas y pueden hincharse. El concepto "absorbente de fluidos" se debe considerar como el proceso físico de retención de fluidos al entrar en contacto con ellos, que pueden provocar o no el hinchamiento de las  
35 partículas. Preferentemente, las partículas pueden retener una cantidad de fluido,

en particular de sangre, de al menos una vez, al menos 2 veces, al menos 4 veces, o al menos 10 veces y/o hasta 100 veces, hasta 20 veces o hasta 10 veces el peso seco de la esponja. El material particulado de acuerdo con la presente invención puede absorber fluidos incluso bajo presión. El material puede  
5 estar reticulado para mejorar la estabilidad y ajustar las propiedades de hinchamiento.

El material particulado es un material hemostático y proporciona la acción hemostática de la esponja sola o en combinación con la matriz de esponja. La hemostasia o cualquier otra actividad de coagulación pueden ser inducidas  
10 mediante la activación del sistema hemostático en un sujeto. La esponja hemostática puede aumentar la velocidad de las reacciones hemostáticas en comparación con una hemostasia sin tratamiento. Esta activación se puede basar en multitud de reacciones, pero normalmente incluye procesos catalíticos de la sangre o proteínas séricas o procesos de oxidación. Después de la iniciación, el  
15 sistema hemostático del sujeto normalmente continúa con una fuerte cascada enzimática que conduce a la coagulación. El material de matriz o el material particulado pueden iniciar esta catálisis o cualquier otra actividad hemostática. Evidentemente, también es posible proporcionar reactivos o catalizadores adicionales con la esponja de la invención, como un activador o proactivador de la  
20 coagulación sanguínea, incluyendo fibrinógeno, trombina o un precursor de trombina.

El material particulado es un polímero reticulado. Con el fin de facilitar la recuperación de la herida (en particular en caso de una cirugía interna, donde la retirada de cualquier material extraño remanente puede requerir una cirugía  
25 adicional) es preferible utilizar un material particulado biorreabsorbible.

El material particulado, el material de matriz o la esponja en su conjunto pueden ser biodegradables, siendo adecuados para una descomposición biológica *in vivo*, o biorreabsorbibles, esto es adecuados para reabsorberse *in vivo*. El concepto "reabsorción completa" significa que no queda ningún fragmento extracelular  
30 significativo. Un material biodegradable se diferencia de un material no biodegradable en que el material biodegradable se puede descomponer biológicamente en unidades que pueden ser eliminadas del sistema biológico y/o incorporadas químicamente al sistema biológico. En una realización preferente, el material particulado, el material de matriz o la esponja en su conjunto pueden ser  
35 degradados por un sujeto, en particular un sujeto humano, en menos de 6 meses, menos de 3 meses, menos de 1 mes, menos de 2 semanas.

Las partículas pueden ser, por ejemplo, gelatina, derivados de gelatina, gelatina derivada químicamente, colágeno, fibrina, proteínas, polisacáridos o cualquier mezcla de éstos materiales, pero también se pueden utilizar otros tipos de materiales orgánicos. Preferentemente, el material es insoluble en agua, biodegradable y biorreabsorbible. La gelatina natural es barata y muy accesible y se puede obtener de muchas fuentes. La gelatina es un hidrolizado de colágeno. Fuentes animales convenientes de gelatina y colágeno incluyen pollo, pavo, bovino, porcino, equino o humano. El colágeno también puede ser un colágeno artificial o recombinante. La gelatina está reticulada para impedir la solubilidad completa. La reticulación se puede lograr por hidrolización incompleta de colágeno o por reticulación química utilizando reactivos reticulantes, tales como formaldehído o aldehídos divalentes.

Las partículas de acuerdo con la presente invención son preferentemente micropartículas, con tamaños del orden de micras. En realizaciones preferentes, el tamaño de partícula (diámetro medio en estado seco) es de 2.000  $\mu\text{m}$  o inferior. También es posible utilizar incluso partículas más pequeñas, por ejemplo con un tamaño medio inferior a 1.000  $\mu\text{m}$ , o inferior a 100 nm. También es posible cualquier intervalo de tamaños dentro de estos límites, por ejemplo un diámetro medio de 100 nm a 2.000  $\mu\text{m}$  en estado seco.

Por ejemplo, en los documentos US 6.063.061 y US 6.066.325 se describen ejemplos de este tipo de partículas.

Después del secado, la esponja puede tener un contenido en agua de al menos un 0,5 (los porcentajes se indican aquí en p/p). En determinadas realizaciones, la esponja puede estar liofilizada o secada al aire.

Preferentemente, la esponja comprende un activador o proactivador de la coagulación sanguínea, incluyendo fibrinógeno, trombina o un precursor de trombina, tal como se da a conocer, por ejemplo, en el documento US 5.714.370. Los conceptos "trombina" o "precursor de trombina" se entienden como una proteína que tiene actividad de trombina y que induce actividad de trombina cuando entra en contacto con la sangre o después de la aplicación al paciente, respectivamente. Su actividad se expresa como actividad de trombina (unidad NIH) o actividad equivalente de trombina que desarrolla la unidad NIH correspondiente. La actividad de la esponja puede ser de 500 – 5.000. En adelante se entiende que el concepto "actividad de trombina" incluye tanto la actividad de trombina como cualquier actividad equivalente. Se pueden seleccionar proteínas con actividad de trombina de entre el grupo consistente en

alfa-trombina, meizotrombina, un derivado de trombina o una trombina recombinante. Un precursor adecuado se selecciona posiblemente entre el grupo consistente en protrombina, factor Xa opcionalmente junto con fosfolípidos, factor IXa, complejo de protrombina activada, FEIBA cualquier activador o proactivador  
5 de la coagulación intrínseca o extrínseca, o mezclas de los mismos.

La esponja hemostática según la invención se puede utilizar junto con otras sustancias fisiológicas. Por ejemplo, la esponja incluye preferentemente sustancias farmacológicamente activas, entre ellas antifibrinolíticos, como un inhibidor-activador de plasminógeno o un inhibidor de plasmina o un inactivador  
10 de fibrinolíticos. Antifibrinolíticos preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en aprotinina o un derivado de aprotinina, alfa-2-macroglobulina, un inhibidor o inactivador de proteína C o proteína C activada, un sustrato mímico que se une a plasmina y que actúa competitivamente con los sustratos naturales, y un anticuerpo inhibidor de la actividad fibrinolítica.

15 Junto con la esponja según la invención, como sustancia farmacológicamente activa adicional se puede utilizar un antibiótico, tal como un agente antibacteriano o antimicótico, preferentemente como en forma de un componente distribuido homogéneamente en la esponja. La esponja de la invención también puede incluir otras sustancias bioactivas, tales como factores de crecimiento y/o analgésicos.  
20 Una esponja de este tipo puede ser útil, por ejemplo, para la cicatrización de heridas.

Otras combinaciones son preferentes con enzimas o inhibidores de enzimas específicos, que pueden regular, es decir acelerar o inhibir, la reabsorción de la esponja. Entre éstos se encuentran colagenasa, sus potenciadores o inhibidores.  
25 Además, junto con la esponja se puede utilizar un conservante adecuado o éste puede estar contenido dentro de la misma.

Aunque una realización preferente se refiere al uso de la esponja hemostática que contiene el activador o proactivador de la coagulación sanguínea como único componente activo, también se pueden incluir otras sustancias que influyen en la  
30 velocidad de coagulación, la hemostasia y la calidad del sellado, por ejemplo en la resistencia a la tracción, la resistencia del producto con el tejido y la durabilidad.

También se pueden utilizar procoagulantes que aumentan o mejoran la coagulación intrínseca o extrínseca, como factores o cofactores de la coagulación sanguínea, factor XIII, factor tisular, complejo de protrombina, complejo de  
35 protrombina activado, o partes de los complejos, un complejo de protrombinasa,



fosfolípidos e iones de calcio. En caso de un procedimiento quirúrgico donde es necesario un sellado preciso, puede ser preferible prolongar el período de trabajo después de la aplicación de la esponja hemostática al paciente y antes de que se produzca la coagulación. Prolongar la reacción de coagulación se consigue si la  
5 esponja según la invención también incluye inhibidores de la coagulación sanguínea en cantidades apropiadas. Son preferentes inhibidores tales como antitrombina III, opcionalmente junto con heparina, o cualquier otro inhibidor de proteasa.

También es preferente que estos aditivos, en particular la trombina o un precursor  
10 de trombina, estén distribuidos uniformemente en el material, con el fin de evitar la inestabilidad local o la hipercoagulabilidad del material. La actividad de la trombina es sorprendentemente estable incluso con un determinado contenido de agua, probablemente debido al contacto íntimo entre la trombina y el colágeno en la mezcla homogénea. No obstante, de acuerdo con la invención se pueden  
15 utilizar estabilizadores de trombina, seleccionados preferentemente de entre el grupo consistente en poliol, polisacárido, polialquilenglicol, aminoácidos o mezclas de los mismos. El uso ejemplar de sorbitol, glicerol, polietilenglicol, polipropilenglicol, mono o disacáridos tales como glucosa o sacarosa, o cualquier azúcar o aminoácido sulfonado capaz de estabilizar la trombina es preferente.

20 A la esponja de la invención se añade una capa adhesiva para mejorar la adherencia de la esponja a un tejido o herida. Por ejemplo, en el documento WO 2008/016983 se describen materiales adhesivos de este tipo adecuados para una esponja a utilizar como un hemostático. Estos adhesivos median por sí mismos en una hemostasia complementaria y pueden ser adecuados para sellar  
25 mecánicamente áreas de fuga. En otras realizaciones, el adhesivo es reabsorbible y/o biocompatible y puede ser degradado por un sujeto, en particular un humano, en menos de 6 meses, menos de 3 meses, menos de un mes o menos de 2 semanas.

El término "adhesivo" se ha de entender en el sentido de que se adhiere o une a  
30 un tejido biológico y puede unirse o no a otros materiales. La capa de adhesivo comprende un primer componente reticulable, un segundo componente reticulable que se reticula con el primer componente reticulable bajo condiciones que permiten la reacción, reticulándose el primer y el segundo componente reticulable para formar una matriz porosa con intersticios. La capa adhesiva puede incluir  
35 además un componente formador de hidrogel capaz de hidratarse para forma un hidrogel con el fin de rellenar al menos algunos de los intersticios. En el

documento WO 2008/016983 se da a conocer un material adhesivo de este tipo. El primer componente reticulable puede incluir múltiples grupos nucleófilos y el segundo componente reticulable puede incluir múltiples grupos electrófilos. Al entrar en contacto con un fluido biológico, o en otras condiciones que permiten la reacción, el primer y el segundo componente reticulable se reticulan formando una matriz porosa con intersticios. El componente formador de hidrogel puede ser, por ejemplo, un polímero, en particular un biopolímero, incluyendo polisacáridos o proteínas. El componente formador de hidrogel se selecciona preferentemente de entre materiales capaces de hidratarse para formar un hidrogel biocompatible que comprende gelatina y que absorberá agua al ser suministrado a un lado diana de tejido húmedo. Dicho componente formador de hidrogel es, por ejemplo, el material particulado de la esponja. En algunos aspectos, el primer componente reticulable del adhesivo incluye un óxido de polialquileno multinucleófilo que tiene m grupos nucleófilos, y el segundo componente reticulable incluye un óxido de polialquileno multielectrófilo. El óxido de polialquileno multinucleófilo puede incluir dos o más grupos nucleófilos, por ejemplo NH<sub>2</sub>, -SH, -H, -PH<sub>2</sub> y/o -CO-NH-NH<sub>2</sub>. En algunos casos, el óxido de polialquileno multinucleófilo incluye dos o más grupos amino primarios. En algunos casos, el óxido de polialquileno multinucleófilo incluye dos o más grupos tiol. El óxido de polialquileno multinucleófilo puede ser polietilenglicol o un derivado de éste. En algunos casos, el polietilenglicol incluye dos o más grupos nucleófilos, que pueden incluir un grupo amino primario y/o un grupo tiol. El óxido de polialquileno multielectrófilo puede incluir dos o más grupos electrófilos, como CO<sub>2</sub>N(COCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CHO, -CHOCH<sub>2</sub>, -N=C=O, -SO<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, N(COCH)<sub>2</sub> y/o -S-S-(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N). El óxido de polialquileno multielectrófilo puede incluir dos o más grupos succinimidilo. El óxido de polialquileno multielectrófilo puede incluir dos o más grupos maleimida. En algunos casos, el óxido de polialquileno multielectrófilo puede ser un polietilenglicol o un derivado del mismo.

El primer y/o el segundo componentes reticulables son polietilenglicoles (PEG) o derivados de éstos. El polímero puede ser un derivado de PEG que comprende grupos laterales activos adecuados para la reticulación y la adherencia a un tejido. Preferentemente, el adhesivo comprende grupos succinimidilo, maleimidilo y/o tiol. En una configuración de dos polímeros, un polímero puede tener grupos succinilo o maleimidilo y un segundo polímero puede tener grupos tiol, que se pueden unir a los grupos del primer polímero. Éstos, u otros grupos adicionales del adhesivo, pueden facilitar la adherencia a un tejido.

La capa adhesiva se puede aplicar de forma continua o discontinua sobre al menos un lado de la esponja. No obstante, para permitir el contacto de cualquier fluido corporal en una herida con el material principal de la esponja, es decir el biomaterial fibroso y el material en partículas, es preferible disponer la capa adhesiva sobre la esponja de forma discontinua, por ejemplo, se puede colocar una rejilla o cualquier otra máscara sobre la esponja y rellenar únicamente los intersticios con el material adhesivo para después retirar la rejilla, dejando áreas accesibles a la matriz de esponja de colágeno. Los revestimientos continuos pueden ser preferentes para una administración en condiciones de poca hemorragia.

En otro aspecto de la invención también es posible proporcionar una capa soporte con una mayor resistencia a la tracción que el material de matriz, al menos sobre un lado de la esponja. Preferentemente, la capa soporte está en el lado opuesto a la capa adhesiva. En uso, la capa soporte no está orientada hacia la herida y puede ser o no una capa hemostática activa. En principio puede ser de cualquier material que dote de resistencia física a la esponja. Se puede seleccionar de entre materiales similares al material de matriz o al material particulado. No obstante, puede resultar ventajoso que la capa soporte comprenda un polímero biorreabsorbible, como cualquier otra capa, en particular si toda esponja completa debe ser biorreabsorbible.

La capa soporte puede comprender colágeno o gelatina, en particular gelatina o colágeno reticulados. Con el fin de mejorar la resistencia a la tracción y el soporte mecánico de la matriz de esponja, es preferible que la capa soporte tenga una densidad mayor que la del material de matriz.

La presente invención también proporciona una cobertura de heridas que incluye una esponja según la invención. La esponja y todas las capas adicionales se pueden suministrar en forma de una cobertura de heridas lista para el uso en dimensiones adecuadas. Preferentemente, la esponja y/o la cobertura tienen un espesor de al menos 1 mm, al menos 3 mm o al menos 5 mm y/o hasta 20 mm, dependiendo de la indicación. Cuando la esponja flexible relativamente gruesa se aplica a una herida, es importante que la sangre y el fibrinógeno puedan ser absorbidos por toda la esponja antes de que se forme fibrina, que podría actuar como una barrera para la absorción de más secreciones de la herida.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método según la reivindicación 12 para producir una esponja porosa hemostática, que comprende proporcionar un fluido de un biomaterial fibroso y partículas suspendidas de un material

particulado absorbente de fluidos, y secar dicho fluido con las partículas suspendidas, obteniéndose así una esponja porosa hemostática que comprende un biomaterial fibroso de matriz y partículas de un material particulado absorbente de fluidos adheridas al material de matriz. El secado puede incluir liofilización o  
 5 secado al aire y consiste en eliminar componentes volátiles del fluido.

El pH del fluido, en particular en caso de soluciones acuosas, puede ser de al menos 6, hasta 9. Los intervalos de pH preferentes son neutros, preferiblemente entre 6 y 9 o entre 7 y 8. Del mismo modo, es preferible que el material en partículas reaccione a pH neutro en contacto con un disolvente acuoso.

10 Una ventaja de las partículas de la invención es que, después de haber sido formado a partir de soluciones con un pH neutro, un material de esponja también reaccionará con un pH neutro en contacto con un disolvente acuoso. Un "pH neutro" se considera que aumenta, o alternativamente también disminuye, el pH en no más de 1, preferiblemente no más de 0,5. Para una prueba de este tipo se  
 15 pueden utilizar, por ejemplo, cantidades iguales (masa) de partículas y agua, preferentemente sin sustancias tampón.

En realizaciones preferentes, el disolvente es acuoso, es decir contiene agua, o consiste en agua pura, esto es no hay presencia de otro disolvente líquido. Los disolventes pueden comprender agua, alcohol, incluyendo metanol, etanol,  
 20 propanol, butanol, isopropanol, cetonas como acetona, DMSO, etc. El disolvente puede comprender o no otros compuestos, tales como aditivos, emulsionantes, detergentes y humectantes. Si se utilizan estos compuestos, es preferible que se puedan eliminar con agua y no formen complejos estables y remanentes con la matriz de esponja fibrosa o con el material particulado. Los compuestos  
 25 adicionales pueden ser ácidos, preferentemente neutros o básicos.

La preparación de la suspensión y/o del biomaterial fibroso (por ejemplo un gel de colágeno) se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, pero también a temperaturas más bajas (cercanas a 0°C) o más altas (cercanas a 40°C) y a cualquier intervalo de temperaturas entre éstas, y también a temperaturas incluso  
 30 más bajas o más altas. Por consiguiente, en realizaciones preferentes, cualquiera de los pasos del método se lleva a cabo a temperaturas entre 0°C y 40°C o entre 15°C y 30°C.

Cualquier capa adicional, por ejemplo la capa adhesiva o la capa soporte, se puede unir a la matriz seca. No obstante, también es posible secar la matriz junto  
 35 con la capa adicional para obtener así una esponja compuesta, por ejemplo si la

capa soporte puede estar constituida por un fluido o gel de un polímero, por ejemplo un material fibroso como colágeno similar al material de la matriz. La matriz de la esponja con las partículas en suspensión se puede disponer sobre dicho fluido de material soporte (o viceversa), y los dos fluidos se pueden secar  
5 en un solo paso. Si la concentración del polímero en el fluido del material soporte es mayor que la del fluido para el material fibroso, normalmente se obtendrá una capa de mayor densidad. Preferentemente, el fluido de colágeno para la matriz de esponja tiene una concentración entre el 0,1% y el 5% (% p/p), preferentemente entre el 0,1% y el 1%, de forma especialmente preferente de aproximadamente el  
10 0,2%.

La concentración del polímero, en particular de colágeno, para la capa soporte puede oscilar, por ejemplo, entre el 0,5% y el 5% (% p/p), preferentemente entre el 0,5% y el 2%, de forma especialmente preferente entre el 1% y el 2%. Para mantener estas capas separadas es posible aplicar primero un primer fluido en un  
15 recipiente adecuado, congelar dicho fluido y aplicar un segundo fluido, etc. Dicho recipiente se puede liofilizar después para obtener la esponja sólida.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una esponja porosa hemostática obtenida mediante el método según la invención descrito más arriba. Todas las realizaciones preferentes arriba mencionadas para una esponja  
20 hemostática son también aplicables a esta esponja obtenida.

La presente invención también proporciona un método para tratar una herida, que comprende administrar una esponja porosa hemostática que incluye una matriz de biomaterial poroso y un material particulado absorbente de fluido adherido a dicho material de matriz por el lado de la herida. Este tratamiento es  
25 particularmente adecuado para la contención de fluidos. El tratamiento puede incluir sellar la lesión para prevenir más pérdidas de fluido. La lesión puede ser una herida, una hemorragia, tejido dañado, tejido sangrante y/o una pérdida de fluidos corporales.

También está previsto un *kit* para preparar una cobertura de heridas, que incluye  
30 una esponja tal como se da a conocer aquí y sustancias farmacéuticamente activas. Este *kit* y sus componentes están destinados en particular a la producción de una esponja médica para el tratamiento de una lesión tal como se menciona más arriba.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos  
35 sin limitarse a los mismos.

## Ejemplos

### **Ejemplo de Referencia 1: Esponja de colágeno que contiene partículas de gelatina reticuladas**

Se prepara por agitación una suspensión homogénea que contiene 80 mg/ml de partículas de gelatina reticuladas y 2,1 mg/ml de colágeno. Esta suspensión se dispone en una bandeja (espesor de capa 3,5 mm) y se liofiliza. Se obtiene una esponja de colágeno que contiene partículas de gelatina reticuladas atrapadas.

### **Ejemplo 2: Esponja de colágeno que contiene partículas de gelatina reticuladas revestida de forma discontinua con una capa adhesiva**

Se prepara una esponja de colágeno que contiene partículas de gelatina reticuladas de acuerdo con el Ejemplo 1. Después de liofilización, sobre el producto obtenido se dispone una rejilla. Encima de la rejilla se aplica una compresa 14 mg/cm<sup>2</sup> de una mezcla en polvo 1:1 (p/p) de dos polímeros de polietilenglicol reticulables (PEG-A y PEG-B). Únicamente los orificios de la rejilla quedan cubiertos por la mezcla en polvo. El polvo se fija sobre la compresa mediante un calentamiento corto (2-5 minutos) a una temperatura superior al punto de fusión de los componentes PEG. Entonces se retira la rejilla, obteniéndose una compresa con un revestimiento discontinuo de PEG reactivo. El PEG-A es un polvo de PEG-succinimidilo, el PEG-B es un polvo de PEG-tiol.

### **Ejemplo 3: Compresa hemostática compuesta por la composición descrita en el Ejemplo 2 reforzada con una capa de colágeno de soporte adicional**

Se dispone en una bandeja una capa de 3,5 mm de espesor de una suspensión de 10 mg/ml de colágeno y se congela a -20°C durante 1 hora. La capa de colágeno congelada se reviste con una capa de 3,5 mm de espesor de la mezcla descrita en el Ejemplo 3. A continuación, las dos capas se liofilizan y la capa superior se reviste de forma discontinua con los componentes PEG reticulables tal como se describe en el Ejemplo 2. La compresa estratificada obtenida tiene más robustez mecánica que las compresas descritas en los Ejemplos 1 y 2.

### **Ejemplo 4: Hemostasia con el producto obtenido según el Ejemplo 1**

Para ensayar las propiedades hemostáticas de las compresas producidas en el Ejemplo 1 se utiliza un modelo de abrasión superficial hepática para la hemostasia en cerdos heparinizados (2x ACT). Con una herramienta de abrasión giratoria, plana y redonda se crea una herida sangrante circular en la superficie de cerdos heparinizados. Sobre la herida sangrante se aplica una compresa seca (3

x 3 cm) y se sujeta en su lugar presionándola ligeramente durante 2 minutos con una gasa humedecida con una solución salina. Después de 2 minutos, la hemorragia se ha detenido. Durante el siguiente minuto no se observa nueva hemorragia. Se observa coagulación de la sangre dentro de la compresa.

5 Después de 3 minutos, la compresa se retira del punto de aplicación con ayuda de unas pinzas. Sólo se observa una ligera adherencia en el lugar de aplicación.

#### **Ejemplo 5: Hemostasia con el producto obtenido según el Ejemplo 2**

La compresa descrita en el Ejemplo 2 se aplica en el mismo modelo de hemostasia animal y del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 4, con el

10 revestimiento discontinuo de PEG reactivo orientado hacia la herida. Dos y tres minutos después de la aplicación no se observa hemorragia. La sangre entra en la compresa por las zonas no revestidas y se coagula dentro de la compresa. Tres minutos después de la aplicación no es posible retirar fácilmente la compresa del punto de aplicación sin romper el sello hemostático. La adherencia provocada por

15 el revestimiento de PEG reactivo es más fuerte que la resistencia a la tracción interna de la compresa.

#### **Ejemplo 6: Hemostasia con el producto obtenido según el Ejemplo 3**

La compresa descrita en el Ejemplo 3 se aplica en el mismo modelo de hemostasia animal y del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 4, con el

20 revestimiento discontinuo de PEG reactivo orientado hacia la herida. La hemostasia se logra del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 5. La capa de colágeno adicional cubre como una lámina lisa la capa hemostática de colágeno/gelatina reticulada. La adherencia a la superficie de la herida es similar a la del Ejemplo 5.

25

## REIVINDICACIONES

1. Esponja porosa hemostática que comprende una matriz de un biomaterial fibroso y partículas de un material particulado absorbente de fluidos, estando dichas partículas distribuidas dentro de dicho biomaterial de matriz fibroso o integradas o atrapadas en el mismo, siendo dicho material particulado un polímero reticulado hemostático y comprendiendo además la esponja una capa adhesiva que incluye un primer componente reticulable y un segundo componente reticulable que se reticula con el primer componente reticulable bajo condiciones que permiten la reacción, comprendiendo dicho primer y/o dicho segundo componente reticulable PEG o un derivado del mismo.
2. Esponja según la reivindicación 1, caracterizada porque el biomaterial fibroso comprende colágeno.
3. Esponja según la reivindicación 1, caracterizada porque el material particulado comprende gelatina, fibrina, colágeno o cualquier mezcla de los mismos.
4. Esponja según la reivindicación 1, caracterizada porque adicionalmente comprende trombina o un precursor de trombina.
5. Esponja según la reivindicación 1, caracterizada porque la capa adhesiva comprende un polímero biorreabsorbible.
6. Esponja según la reivindicación 1, caracterizada porque el adhesivo comprende grupos succinimidilo o maleimidilo y tiol o amino.
7. Esponja según la reivindicación 1, caracterizada porque la capa adhesiva se aplica de forma discontinua sobre al menos un lado de la esponja.
8. Esponja según la reivindicación 1, caracterizada porque está liofilizada o secada al aire.
9. Esponja según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una capa soporte con una mayor resistencia a la tracción que el material de matriz.
10. Esponja según la reivindicación 9, caracterizada porque dicha capa soporte comprende un polímero biorreabsorbible.



11. Esponja según la reivindicación 9, caracterizada porque dicha capa soporte tiene una densidad mayor que el material de matriz.
12. Método para producir una esponja porosa hemostática según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende proporcionar un fluido de un biomaterial fibroso y partículas en suspensión de un material particulado absorbente de fluidos, consistiendo dicho material particulado en un polímero reticulado hemostático, y secar dicho fluido con las partículas en suspensión, obteniéndose una esponja porosa hemostática seca que comprende una matriz de un biomaterial fibroso y partículas de un material particulado absorbente de fluidos, estando dichas partículas distribuidas dentro de dicho biomaterial de matriz fibroso o integradas o atrapadas en el mismo, y presentando dicha esponja hemostática seca una capa adhesiva unida que incluye un primer componente reticulable y un segundo componente reticulable que se reticula con el primer componente reticulable bajo condiciones que permiten la reacción, comprendiendo dicho primer y/o dicho segundo componente reticulable PEG o un derivado del mismo.
13. Esponja porosa hemostática según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizada porque se obtiene mediante un método según la reivindicación 12.
14. Esponja porosa hemostática según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y 13, para su uso el tratamiento de una lesión.
15. Esponja según la reivindicación 14, caracterizada porque dicha lesión incluye una herida, una hemorragia, tejido dañado y/o tejido sangrante.