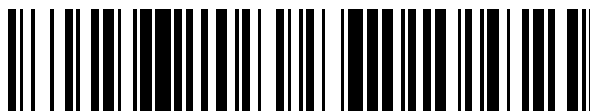


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 699**

51 Int. Cl.:

A61L 15/16 (2006.01)

A61L 15/64 (2006.01)

A61L 27/00 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

A61L 15/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2010** **E 10819241 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016** **EP 2480260**

54 Título: **Dispositivo de hemostasia en capas compuesto**

30 Prioridad:

22.09.2009 US 564298

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

09.06.2016

73 Titular/es:

ETHICON, INC (100.0%)
U.S. Route 22
Somerville, NJ 08876-0151, US

72 Inventor/es:

ANDJELIC, SASA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

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

ES 2 573 699 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).

Dispositivo de hemostasia en capas compuesto**DESCRIPCIÓN**

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una estructura compuesta hemostática de múltiples capas. La presente invención se refiere a una estructura compuesta hemostática que contiene un sustrato de tela o de no tejido laminado sobre una cara con una película basada en polímero no porosa continua. La estructura compuesta de sustrato de tela o de no tejido y la película basada en polímero no porosa continua proporciona significativamente mejor rendimiento de la hemostasia que el sustrato de tela o de no tejido solo. Más específicamente, la estructura compuesta hemostática de la presente invención tiene espesor mínimo (perfil bajo), y la película polimérica tiene un punto de reblandecimiento o de fusión bajo para permitir la laminación a temperaturas de procesamiento relativamente bajas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El control de la hemorragia es esencial y crítico en procedimientos quirúrgicos para minimizar la pérdida de sangre, para reducir las complicaciones posquirúrgicas y para acortar la duración de la cirugía en el quirófano. Debido a su biodegradabilidad y sus propiedades bactericidas y hemostáticas, la celulosa que se ha oxidado para contener restos de ácido carboxílico, denominada en lo sucesivo celulosa oxidada carboxílica, se ha usado desde hace tiempo como apósito para heridas hemostáticas tópicas en una variedad de procedimientos quirúrgicos, que incluyen neurocirugía, cirugía abdominal, cirugía cardiovascular, cirugía torácica, cirugía de cabeza y cuello, cirugía pélvica y procedimientos de piel y tejido subcutáneo.

Los apósitos para heridas hemostáticas actualmente utilizados incluyen telas de punto o no tejidas que comprenden celulosa oxidada carboxílica. La celulosa regenerada oxidada (ORC) actualmente utilizada es celulosa oxidada carboxílica que comprende grupos ácido carboxílico reactivos y que se ha tratado para aumentar la homogeneidad de la fibra de celulosa. Ejemplos de tales apósitos para heridas hemostáticas comercialmente disponibles incluyen el hemostático absorbible Surgicel®; el hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit®; y el hemostático absorbible Surgicel® Fibrillar; todos disponibles de Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, una división de Ethicon, Inc., Somerville, N.J., una compañía de Johnson & Johnson. Otros ejemplos de hemostáticos absorbibles comerciales que contienen celulosa oxidada carboxílica incluyen el apósito quirúrgico de celulosa absorbible Oxycel® de Becton Dickinson and Company, Morris Plains, New Jersey. Los hemostáticos de celulosa oxidada indicados anteriormente son telas de punto que tienen una estructura porosa eficaz para proporcionar hemostasia. Presentan buena resistencia a la tracción y a la compresión y son flexibles de forma que un médico puede poner eficazmente el hemostático en posición y manipular el apósito durante el procedimiento particular que se realiza.

La solicitud de patente de EE.UU. publicada N.º 2006/051398 describe los copolímeros completamente amorfos de poli(diglicolato de etileno) (PEDG) y glicolida para su uso como películas en formulaciones de prevención de adherencias. La solicitud no dice nada con respecto al uso de esta película en combinación con productos de hemostasia para lograr rendimiento de la hemostasia potenciado.

La patente de EE.UU. N.º 6.500.777 describe un método de formación de una película de múltiples capas de ORC (celulosa regenerada oxidada) para su uso como una barrera de prevención de las adherencias que comprende una película de celulosa con tela de celulosa (atrapada entre películas), seguido de oxidación de la película de múltiples capas. La película se coloca sobre ambas caras de la tela de ORC. La película de celulosa, sometida a oxidación adicional, no es de una película basada en polímero no porosa continua. Además, el uso previsto del dispositivo es para la prevención de adherencias, y no dice nada sobre su uso en hemostasia.

La solicitud de patente de EE.UU. publicada N.º 2008/0254091 describe una barrera de prevención de las adherencias de múltiples capas que comprende una capa electrohilada nanofibrosa recubierta sobre ambas caras con película de polímero de origen biológico no sintético hidrófilo. Este dispositivo está previsto para la prevención de adherencias. La referencia no dice nada sobre el uso en hemostasia que trata la lateralidad específica de la película polimérica.

La patente de EE.UU. N.º 7.238.850 describe una herramienta de hemostasia multi-función de múltiples capas para detener la hemorragia absorbiendo sangre de la herida, que incluye una laminación que comprende un material interno permeable al agua sobre el lado de la herida, un material externo impermeable al agua sobre la cara que sale del lado de la herida, un cuerpo laminado con pulpa-algodón entre los materiales interno y externo, una cubierta dura entre el cuerpo laminado con pulpa-algodón y el material externo impermeable al agua para difundir la sangre que ha pasado a través del material interno permeable al agua y el cuerpo laminado con pulpa-algodón, y un polímero para absorber la sangre difundida por la capa dura. Sin embargo, la referencia no dice nada sobre tener una capa de película continua no porosa superior hecha de polímeros absorbibles amorfos o de baja cristalinidad.

La solicitud de patente de EE.UU. publicada N.º 2005/0113849 describe un dispositivo de reparación protésica que comprende un material no absorbible, un primer material absorbible que tiene una primera velocidad de absorción y un segundo material absorbible que tiene una velocidad de absorción más rápida que la primera velocidad de absorción. Alternativamente, el material no absorbible está encapsulado con un primer componente absorbible que

La solicitud de patente de EE.UU. publicada N.º 2006/0257457 se refiere a un método de fabricación de un apósito para heridas hemostático de múltiples capas absorbible reforzado que comprende una primera tela no tejida absorbible, una segunda tela tejida o de punto absorbible, que incluye también una trombina y/o fibrinógeno como agentes hemostáticos. La referencia no dice nada sobre tener un componente de película continua no porosa.

La patente de EE.UU. N.º 7279177 B2 asignada a Ethicon se refiere a un apósito para heridas hemostático que utiliza un sustrato de tela fibroso hecho de celulosa oxidada carboxílica y que contiene una primera superficie y una segunda superficie opuesta a la primera superficie, teniendo la tela flexibilidad, resistencia y porosidad eficaces para su uso como un hemostático; y teniendo adicionalmente una matriz polimérica porosa sustancialmente homogéneamente distribuida sobre la primera y segunda superficies y a través de la tela, estando la matriz polimérica porosa hecha de un polímero de celulosa biocompatible, soluble en agua o hinchable en agua, en el que antes de la distribución de la matriz polimérica sobre y a través de la tela, la tela contiene aproximadamente 3 por ciento en peso o más de oligosacáridos solubles en agua. La referencia no dice nada sobre tener una película continua no porosa.

El documento US 2006/088589 A1 (Gorman Anne J et al.) desvela un apósito para heridas hemostático de múltiples capas absorbible reforzado que comprende una primera tela no tejida absorbible, una segunda tela tejida o de punto absorbible, trombina y fibrinógeno.

El documento EP 0 815 879 A2 (Johnson & Johnson Medical) desvela dispositivos médicos preparados oxidando derivados de celulosa, que incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa y acetato de celulosa. El material resultante se forma en películas, esponjas y, en el caso de metilcelulosa oxidada, geles.

El documento US 2004/005350 A1 (Looney et al.) se refiere a un apósito para heridas hemostático que utiliza un sustrato de tela fibroso hecho de celulosa oxidada carboxílica y que contiene una primera superficie y una segunda superficie opuesta a la primera superficie, teniendo la tela flexibilidad, resistencia y porosidad eficaces para su uso como un hemostático; y teniendo adicionalmente una matriz polimérica porosa sustancialmente homogéneamente distribuida sobre la primera y segunda superficies y a través de la tela, estando la matriz polimérica porosa hecha de un polímero de celulosa biocompatible, soluble en agua o hinchable en agua, en el que antes de la distribución de la matriz polimérica sobre y a través de la tela, la tela contiene aproximadamente el 3 por ciento en peso o más de oligosacáridos solubles en agua.

El disminuir el tiempo para lograr la hemostasia tiene una gran importancia clínica – para ahorrar pérdida de sangre y acelerar el procedimiento. La mayoría de los actuales productos en el mercado en caso de hemorragia de leve a moderada logran la hemostasia en un periodo de tiempo de aproximadamente 4 a 8 minutos. Además, muchos productos no tienen características de manipulación ideales ya que se arrugan y pliegan durante los procedimientos quirúrgicos, especialmente en presencia de sangre u otros fluidos. Sigue existiendo una necesidad médica de dispositivos hemostáticos que tengan mejores propiedades mecánicas, particularmente para su uso en procedimientos laparoscópicos. Finalmente, algunos productos cuando se usan en múltiples capas o aquellos en forma en partículas pueden disgregarse o sus partes pueden migrar durante el proceso de aplicación. Hay una clara necesidad médica de lograr hemostasia más rápida para reducir la pérdida de sangre durante la cirugía, además de un deseo de proporcionar rendimiento de manipulación mejorado y una capacidad mejorada de permanecer en el sitio después de la aplicación.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una estructura compuesta hemostática que comprende sustrato de tela o de no tejido laminado sobre una cara con una película basada en polímero no porosa continua. La estructura compuesta del sustrato de tela o de no tejido y la película basada en polímero no porosa continua proporciona significativamente mejor rendimiento de la hemostasia que los sustratos de ORC o no de ORC solos. Ventajosamente, el dispositivo de la presente invención debe tener espesor mínimo (perfil bajo), y la película polimérica debe tener un punto de reblandecimiento o de fusión bajo para permitir la laminación a temperaturas de procesamiento relativamente bajas. Además, el componente de película polimérica no porosa continua (absorbible o no absorbible) puede diseñarse para proporcionar adicionalmente soporte al tejido, ayudar en la cicatrización, actuar de vehículo de administración de fármaco (activo), etc.

La presente invención se refiere a una estructura compuesta hemostática que tiene un sustrato de tela o de no tejido bioabsorbible que tiene al menos dos áreas superficiales principales opuestamente orientadas y una película basada en polímero no porosa continua que está laminada sobre una superficie principal de dicho sustrato. El sustrato de

tela bioabsorbible puede ser un polisacárido oxidado y/o el sustrato de no tejido puede prepararse a partir de polímeros derivados de no celulósicos bioabsorbibles. La película basada en polímero no porosa continua puede ser un polímero bioabsorbible, tal como un polímero bioabsorbible seleccionado del grupo que consiste en poli(diglicolato de etileno-co-glicolida), poli(diglicolato de etoxietileno-co-glicolida), poli(lactida), poli(glicolida), poli(p-dioxanona), poli(ϵ -caprolactona), poli(hidroxibutirato), poli(b-hidroxibutirato), poli(hidroxivalerato), poli(carbonato de trimetileno), poli(carbonato de tetrametileno), poli(aminoácidos) y copolímeros y terpolímeros de los mismos.

En una realización, el sustrato contiene celulosa regenerada oxidada y la película de recubrimiento superior no porosa continua es un copolímero que comprende poli(diglicolato de etileno-co-glicolida).

En otra realización, el espesor del sustrato es de 0,05 a 0,75 mm y la densidad del sustrato es de 0,05 a 0,6 g/cm³. En otra realización, el espesor del sustrato es de aproximadamente 0,05 a 2 mm. En otra realización adicional, la densidad del sustrato es de 0,05 a 0,25 g/cm³. En otra realización adicional, la película tiene un espesor en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 2 milésimas de pulgada.

La estructura compuesta hemostática puede incluir opcionalmente adicionalmente un agente bioactivo, tal como un agente hemostático, que incluye agentes hemostáticos seleccionados del grupo que consiste en enzimas, proteínas y péptidos procoagulantes, protrombina, trombina, fibrinógeno, fibrina, fibronectina, heparinasa, factor X/Xa, factor VII/VIIa, factor IX/IXa, factor XI/XIa, factor XII/XIIa, factor tisular, batroxobina, ancrod, ecarina, factor de von Willebrand, colágeno, elastina, albúmina, gelatina, glucoproteínas de la superficie plaquetaria, vasopresina y análogos de vasopresina, epinefrina, selectina, veneno procoagulante, inhibidor del activador del plasminógeno, agentes de activación de plaquetas, péptidos sintéticos que tienen actividad hemostática y cualquier combinación de los mismos.

En una realización, el agente hemostático está seleccionado del grupo que consiste en trombina, fibrinógeno y fibrina.

En una realización, la capa de película está hecha de un material de polímero que es completamente amorfo o polímeros absorbibles semi-cristalinos. En otra realización, la capa de película está hecha de un material de polímero que tiene una temperatura de fusión inferior a 120 °C, más preferentemente inferior a 110 °C. En otra realización, la capa de película está hecha de un material de polímero que tiene una temperatura de transición vítrea inferior a aproximadamente 25 °C.

También se desvela un método para proporcionar hemostasia aplicando una estructura compuesta descrita en el presente documento sobre un sitio de herida en necesidad de un dispositivo hemostático en el que una superficie principal del sustrato sin la capa de película se aplica sobre el sitio de herida.

La presente invención también se refiere a un polisacárido oxidado o un polímero derivado de no celulósico bioabsorbible para su uso en un método para proporcionar hemostasia, en el que dicho polisacárido oxidado está en forma de un sustrato de tela bioabsorbible de una estructura compuesta hemostática de la invención, o dicho polímero derivado de no celulósico bioabsorbible está en forma de un sustrato de no tejido bioabsorbible de una estructura compuesta hemostática de la invención y en el que dicho método comprende aplicar una estructura compuesta descrita en el presente documento sobre un sitio de herida en necesidad de un dispositivo hemostático en el que una superficie principal del sustrato sin la capa de película se aplica sobre el sitio de herida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1a es una imagen de microscopía electrónica de barrido ($\times 50$) de una vista desde arriba de un sustrato de tela laminado con una película polimérica de 2 milésimas de pulgada

La FIG. 1b es una imagen de microscopía electrónica de barrido ($\times 50$) de una sección transversal de un sustrato de tela laminado con una película polimérica de 2 milésimas de pulgada

La FIG. 1c es una imagen de microscopía electrónica de barrido ($\times 150$) de una sección transversal de un sustrato de tela laminado con una película polimérica de 2 milésimas de pulgada

La FIG. 1d es una imagen de microscopía electrónica de barrido ($\times 350$) de una sección transversal de un sustrato de tela más denso laminado con una película polimérica de 2 milésimas de pulgada

La FIG. 2a es una imagen de microscopía electrónica de barrido ($\times 50$) de una vista desde arriba de un sustrato de tela más denso laminado con una película polimérica de 1 milésima de pulgada

La FIG. 2b es una imagen de microscopía electrónica de barrido ($\times 50$) de una sección transversal de un sustrato de tela más denso laminado con una película polimérica de 1 milésima de pulgada

La FIG. 2c es una imagen de microscopía electrónica de barrido ($\times 150$) de una sección transversal de un

sustrato de tela más denso laminado con una película polimérica de 1 milésima de pulgada

La FIG. 2d es una imagen de microscopía electrónica de barrido ($\times 350$) de una sección transversal de un sustrato de tela más denso laminado con una película polimérica de 1 milésima de pulgada

La FIG. 3a es una imagen de microscopía electrónica de barrido ($\times 50$) de una sección transversal de un sustrato de no tejido laminado con una película polimérica de 2 milésimas de pulgada

La FIG. 3b es una imagen de microscopía electrónica de barrido ($\times 150$) de una sección transversal de un sustrato de no tejido laminado con una película polimérica de 2 milésimas de pulgada

La FIG. 3c es una imagen de microscopía electrónica de barrido ($\times 350$) de una sección transversal de un sustrato de no tejido laminado con una película polimérica de 2 milésimas de pulgada

La FIG. 4 es una gráfica que muestra la correlación de la hemostasia del dispositivo inventivo en función de los espesores de sustrato y su densidad correspondiente. La leyenda para los números en el gráfico se muestra en la Tabla 4.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los solicitantes descubrieron una cierta estructura compuesta hemostática descrita más completamente más adelante que utiliza una tela o material no tejido como sustrato, en la que el sustrato de tela o de no tejido comprende fibras preparadas a partir de polímero(s) biocompatible(s) y biodegradable(s) y una capa de película de polímero no porosa continua. La superficie de sustrato opuesta a la capa de película de polímero se aplica a la superficie de la herida. La estructura compuesta descrita más adelante posee propiedades adecuadas para su uso como un hemostático, por ejemplo, resistencia y flexibilidad. La estructura compuesta hemostática de la presente invención proporciona y mantiene hemostasia eficaz cuando se aplica a una herida que requiere hemostasia. Hemostasia eficaz, como se usa en el presente documento, es la capacidad para controlar y/o reducir la hemorragia capilar, venosa o arteriolar dentro de un tiempo eficaz, como se reconoce por aquellos expertos en la materia de la hemostasia.

La estructura compuesta descrita más adelante proporciona hemostasia mejorada, que significa disminución del tiempo para lograr la hemostasia, que tiene gran importancia clínica. Se mostrará que la presente invención proporciona tasas de hemostasia muy mejoradas con respecto a los hemostáticos convencionales.

La estructura compuesta descrita más adelante presenta mejores propiedades de manipulación para aplicaciones y entornos quirúrgicos. Muchos hemostáticos basados en tela o en no tejido no tienen características de manipulación ideales ya que se arrugan y se pliegan durante los procedimientos quirúrgicos, especialmente en presencia de sangre u otros fluidos. Los materiales compuestos de sustrato/película de la presente invención minimizan tal comportamiento. Adicionalmente, la presencia de película mejora la resistencia mecánica y flexibilidad de los materiales basados en sustrato de tela o de no tejido, potenciando su idoneidad para su uso en procedimientos laparoscópicos. En procedimientos laparoscópicos, se espera que el material compuesto sea empujado a través de un trocar y se abra de golpe en la cavidad del cuerpo más fácilmente que cualquiera del sustrato o componentes de película individualmente.

La estructura compuesta descrita más adelante presenta mayor tendencia y/o capacidad de permanecer en su sitio durante los procedimientos quirúrgicos con respecto a los dispositivos hemostáticos existentes. Por ejemplo, algunos productos basados en tela cuando se usan en múltiples capas, o aquellos en forma no tejida, pueden disgregarse o sus partes pueden migrar durante el proceso de aplicación. Una arquitectura del material compuesto de sustrato/película de la presente invención ayuda a mantener la integridad física de los materiales hemostáticos, de manera que no puedan deshacerse prematuramente, curvarse o migrar durante el procedimiento. Otra ventaja de la estructura compuesta es que el dispositivo puede suturarse en el sitio.

El dispositivo de estructura compuesta de la presente invención también proporciona el potencial de usar el componente de película para funcionalidad quirúrgica adicional, tal como para proporcionar soporte al tejido, para ayudar en la cicatrización y/o para actuar de vehículo de administración para agentes bioactivos.

Como se observa anteriormente, la estructura compuesta hemostática de la presente invención comprende un sustrato de tela o de no tejido sobre la primera superficie de contacto de la herida de la estructura compuesta hemostática, laminado con una película basada en polímero no porosa continua sobre la segunda superficie de la estructura compuesta hemostática. Sustrato como se usa en el presente documento se refiere al componente de la estructura compuesta hemostática que está en contacto directo con la superficie de la herida. Los sustratos utilizados en la presente invención pueden ser tela/tejido o no tejido que proporcionan forma y refuerzo mecánico necesario para su uso en estructuras compuestas hemostáticas. Además, los sustratos están hechos de materiales que tienen propiedades hemostáticas y son bioabsorbibles.

Bioabsorbible, "biodegradable" y "bioabsorbible", como se usan en el presente documento, se refieren a un material que se descompone espontáneamente y/o por el cuerpo del mamífero en componentes, que son consumidos o eliminados de tal manera que no interfieran significativamente con la cicatrización y/o regeneración de tejido, y sin causar ninguna alteración metabólica significativa.

Polímeros útiles en la preparación de los sustratos de tela o de no tejido en la estructura compuesta hemostática de la presente invención incluyen, sin limitación, colágeno, alginato de calcio, quitina, poliéster, polipropileno, polisacáridos, ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, poliaminas, poliiminas, poliamidas, poliésteres, poliéteres, polinucleótidos, ácidos polinucleicos, polipéptidos, proteínas, poli(óxido de alquileo), polialquilenos, politioésteres, politioéteres, polivinilos, polímeros que comprenden lípidos, y mezclas de los mismos. Fibras preferidas comprenden polisacáridos regenerados oxidados, en particular celulosa regenerada oxidada.

Preferentemente, los polisacáridos oxidados se usan para preparar apósitos para heridas de la presente invención. Más preferentemente, la celulosa oxidada se usa para preparar telas usadas en apósitos para heridas de la presente invención. La celulosa puede ser tanto celulosa oxidada carboxilica, como puede ser celulosa oxidada con aldehído, cada una como se define y se describe en el presente documento. Incluso más preferentemente, la celulosa regenerada oxidada se usa para preparar sustratos de tela usados en apósitos para heridas de la presente invención. Se prefiere la celulosa regenerada debido a su mayor grado de uniformidad frente a la celulosa que no se ha regenerado. La celulosa regenerada y una descripción detallada de cómo preparar celulosa oxidada regenerada se expone en la patente de EE.UU. N.º 3.364.200 y la patente de EE.UU. N.º 5.180.398. Como tales, las enseñanzas referentes a la celulosa oxidada regenerada y los métodos de preparación de la misma están perfectamente dentro del conocimiento de un experto en la materia de apósitos para heridas hemostáticos.

Sustratos, o telas utilizadas en apósitos para heridas hemostáticos convencionales, tales como el hemostático absorbible Surgicel®; el hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit®; y el hemostático absorbible Surgicel® Fibrillar; todos disponibles de Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, una división de Ethicon, Inc., Somerville, N.J., una compañía de Johnson & Johnson, además del apósito quirúrgico de celulosa absorbible Oxycel® de Becton Dickinson and Company, Morris Plains, N.J., pueden todos usarse en la preparación de apósitos para heridas según la presente invención. En ciertas realizaciones, los apósitos para heridas de la presente invención son eficaces en proporcionar y mantener la hemostasia en casos de hemorragia grave. Como se usa en el presente documento, hemorragia grave pretende incluir 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, hemorragia debida a punción arterial, extirpación del hígado, traumatismo de hígado con elemento contundente, traumatismo de bazo con elemento contundente, aneurisma aórtica, hemorragia de pacientes con anticoagulación excesiva, o hemorragia de pacientes con coagulopatías, tales como hemofilia. Tales apósitos para heridas permiten que un paciente deambule más rápido que el tratamiento de referencia actual tras, por ejemplo, un procedimiento de diagnóstico o endovascular intervencionista.

Los sustratos de tela utilizados en la presente invención puede ser tejidos o no tejidos, a condición de que la tela posea las propiedades físicas necesarias para uso en apósitos para heridas hemostáticos. Una tela tejida preferida tiene una estructura de punto densa que proporciona forma para los apósitos para heridas hemostáticos. Tales telas se describen en la patente de EE.UU. N.º 4.626.253, la patente de EE.UU. N.º 5.002.551 y la patente de EE.UU. N.º 5.007.916.

Los sustratos de no tejido pueden producirse por soplado-fundido, electrohilado, métodos de perforación con agujas y pueden hacerse preferentemente de polímeros absorbibles. Más específicamente, la tela no tejida absorbible comprende fibras que no se derivan de materiales celulósicos, tales como que comprenden polímeros de poliéster alifático, copolímeros, o mezclas de los mismos. Los poliésteres alifáticos normalmente se sintetizan en una polimerización por apertura de anillo de monómeros que incluyen, pero no se limitan a, ácido láctico, lactida (incluyendo L-, D-, meso y mezclas D, L), ácido glicólico, glicolida, ε-caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona) y carbonato de trimetileno (1,3-dioxan-2-ona). Ejemplos de sustratos de no tejido se describen en la solicitud de patente de EE.UU. publicada N.º 2009/0104276 y la solicitud de patente de EE.UU. publicada N.º 2006/0258995.

Pueden utilizarse otros métodos conocidos para la producción de telas no tejidas e incluyen procesos tales como deposición por aire, formación en húmedo y unión por tricotado.

El espesor del sustrato oscila de aproximadamente 0,05 a 2 mm, preferentemente de 0,25 a 0,75 mm. El espesor se mide según el método ASTM (D 1777-64) convencionalmente usado para la industria textil en general y no tejidos en particular. La densidad de tela del sustrato oscila de aproximadamente 0,05 a 0,6 g/cm³; preferentemente de aproximadamente 0,15 a 0,5 g/cm³. La densidad de tela se define como la relación del peso base de la tela con respecto al espesor de la tela. El peso base se define como el peso del trozo de tela cuadrado de 1 cm por 1 cm.

Otras construcciones de tela que producen propiedades físicas equivalentes pueden, por supuesto, utilizarse en la fabricación del sustrato de tela o de no tejido mejorado y estructura compuesta hemostática de la presente invención, y tales construcciones serán evidentes para aquellos expertos en la materia.

Como se observa anteriormente, la estructura compuesta hemostática de la presente invención comprende una película de polímero no porosa continua laminada sobre las superficies del sustrato de tela o de no tejido de la segunda superficie y la superficie opuesta a la herida de la estructura compuesta hemostática. El tener una película polimérica sobre la segunda superficie y la superficie opuesta a la herida proporciona barreras mecánicas adicionales para prevenir que la sangre se fugue de la herida una vez se logra inicialmente la hemostasia. Las películas poliméricas preferidas según la invención son completamente amorfas o polímeros absorbibles semi-cristalinos de temperatura de fusión relativamente baja (inferior a 120 °C, más preferentemente inferior a 110 °C) que permiten el uso de bajas temperaturas de procesamiento, que ayuda enormemente a mantener los materiales de sustrato libres de degradación. Por tanto, las películas de polímero de la presente invención necesitan tener temperaturas de transición vítreas relativamente bajas (aproximadamente temperatura ambiente 25 °C o inferior) como se mide por calorimetría diferencial de barrido para que el material compuesto hemostático sea blando, flexible y adaptable al tejido o contorno del cuerpo.

Los polímeros usados para preparar la película laminada en apósitos para heridas de la presente invención son preferentemente polímeros absorbibles sintéticos biocompatibles. Más preferentemente, los polímeros de las presentes invenciones son completamente amorfos (0 % de cristalinidad) o polímeros semi-cristalinos de baja fusión para permitir el procesamiento (laminación) realizado a temperaturas relativamente bajas para fines como se han descrito anteriormente. Esto es importante debido a que los sustratos basados en ORC pueden degradarse durante la exposición a mayores temperaturas, por ejemplo, 100 °C durante la duración de tiempo del proceso de laminación. Incluso más preferentemente, las películas de polímero necesitan tener temperaturas de transición vítreas relativamente bajas (por ejemplo, temperatura ambiente o inferior) para ser blandas, flexibles, elásticas, para cubrir y adaptarse bien al cuerpo y tejidos. Incluso más preferentemente, las películas de polímero necesitan absorber/hidrolizarse relativamente rápidamente; por ejemplo, aproximadamente dos a cuatro semanas, que es ligeramente más largo que la velocidad de absorción del sustrato basado en ORC, pero todavía rápido para ayudar en la comodidad del paciente y para limitar posibles infecciones a largo plazo. Finalmente, en caso de las que las películas de polímero se laminan sobre el sustrato basado en ORC, las películas de polímero de la presente invención necesitan presentar degradación mínima tras los procedimientos de irradiación gamma o con haces de electrones a niveles suficientes, tales como aproximadamente 10-40 kGy, para esterilizar la estructura compuesta y opcionalmente el envase asociado.

El espesor de la película puede variar y no parece tener un efecto significativo sobre el rendimiento de la hemostasia. Sin embargo, si la película es demasiado delgada, la mejora en la resistencia mecánica de la estructura compuesta con respecto al sustrato solo es despreciable. Por otra parte, si la capa de película es demasiado gruesa, la estructura compuesta es demasiado rígida y difícil de manipular. Las aplicaciones encontraron que un espesor de película de polímero preferido oscila de 0,5 a 2 milésimas de pulgada (1 milésima de pulgada = in/1000).

Polímeros preferidos usados para laminar el sustrato incluyen los polímeros y copolímeros de poli(diglicolato de etileno) (PEDG), poli(diglicolato de etoxietileno) (PEEDG), glicolida, lactida, p-dioxanona, caprolactona, carbonato de trimetileno y derivados de cualquiera de los anteriores. Ejemplos de tales polímeros absorbibles se enseñan en la solicitud de patente de EE.UU. publicada N.º 2009/0118241, solicitud de patente de EE.UU. publicada N.º 2009/0104276, patente de EE.UU. publicada N.º 2008/0103284, solicitud de patente de EE.UU. publicada N.º 2007/0149640 A1.

La primera tela no tejida absorbible está unida a la segunda tela tejida o de punto absorbible, tanto directamente como indirectamente. Por ejemplo, la película de polímero puede incorporarse en la tela tejida o de punto absorbible mediante laminación térmica (calandrado), perforación con agujas, grabado en relieve o por unión química o térmica. Más preferentemente, el dispositivo compuesto hemostático de la presente invención puede prepararse, por ejemplo, poniendo en contacto una cara del sustrato (ORC o no tejido) con una película, y calentar el sustrato y la película de manera que una porción del sustrato se adhiera al componente de película.

Más específicamente, un dispositivo compuesto hemostático de la presente invención puede prepararse utilizando un sistema de laminación que tiene un rodillo metálico con un diámetro nominal de 8 pulgadas y una capacidad de calentamiento es de hasta 170 °C. La velocidad de rotación del rodillo metálico puede variar de 1 a 10 pies por minuto. El sistema de laminación también incluyó un rodillo de presión de poliuretano de cara blanda con un durómetro de 40 y una carga de presión de hasta 150 libras por pie lineal. Una cara de una película puede cubrirse con un primer papel antiadherente basado en silicona mientras que la otra cara de la película puede colocarse en contacto con la cara de un sustrato. Se colocó un segundo papel antiadherente sobre la cara superior del sustrato para evitar que los componentes se pegaran a los rodillos del sistema de laminación. La estructura de primer papel antiadherente/película/sustrato/segundo papel antiadherente puede colocarse en el sistema de laminación con el rodillo metálico establecido a una temperatura de 50-120 °C y funcionando a 1 a 2 pies por minuto. Mientras tanto, el rodillo de presión puede establecerse para aplicar una carga de 70 libras por pulgada lineal desplazada a través de la cara del rodillo de presión, poniendo el primer papel antiadherente en contacto con el rodillo metálico calentado, que puede obligar a la pequeña porción de la superficie de la película a migrar dentro el sustrato. Véanse, por ejemplo, las imágenes de SEM de diversos materiales compuestos hemostáticos en las Figuras 1-3.

Generalmente, temperaturas más altas y/o velocidad del rodillo más lenta permiten que más de la película penetre

en los sustratos, haciendo la adherencia mucho más fuerte. Cuando se usa un sustrato de ORC, es importante mantener la temperatura del rodillo metálico tan baja como sea posible para evitar la degradación del componente de ORC. Por tanto, se prefieren usar película completamente amorfa o semi-cristalina con bajo punto de fusión y temperatura de transición vítrea relativamente baja como se trata anteriormente para este procedimiento.

En ciertas realizaciones de la invención, la estructura compuesta hemostática puede incluir además un agente hemostático, u otros compuestos biológicos o terapéuticos, restos o especies, que incluyen fármacos y agentes farmacéuticos como se describen en más detalle en el presente documento más adelante. Los agentes pueden unirse dentro de la matriz polimérica, además de a las superficies de la tela y/o dentro de la tela. Los agentes pueden unirse por medios químicos o físicos, a condición de que se unan de forma que no migren del apósito para heridas tras el contacto con la sangre en el cuerpo. El agente hemostático puede dispersarse parcialmente u homogéneamente a través de la tela y/o la matriz polimérica. En algunas realizaciones de la invención, los agentes hemostáticos, u otros compuestos biológicos o terapéuticos, restos o especies, por ejemplo fármacos, y agentes farmacéuticos, puede ser "sensibles a los ácidos", que significa que pueden ser degradados o desnaturalizados por, o afectarse de otro modo perjudicialmente por, pH ácido, tal como se proporciona por apósitos para heridas hemostáticos oxidados carboxílicos convencionales.

Los agentes hemostáticos que pueden usarse en la estructura compuesta hemostática según la presente invención incluyen, sin limitación, enzimas, proteínas y péptidos procoagulantes, puede ser que existan de forma natural, recombinante, o sintética, y pueden seleccionarse del grupo que consiste en protrombina, trombina, fibrinógeno, fibrina, fibronectina, heparinasa, factor X/Xa, factor VII/VIIa, factor IX/IXa, factor XI/XIa, factor XII/XIIa, factor tisular, batroxobina, ancrod, ecarina, factor de von Willebrand, colágeno, elastina, albúmina, gelatina, glucoproteínas de la superficie plaquetaria, vasopresina y análogos de vasopresina, epinefrina, selectina, veneno procoagulante, inhibidor del activador del plasminógeno, agentes de activación de plaquetas, péptidos sintéticos que tienen actividad hemostática, derivados de los anteriores y cualquier combinación de los mismos. Agentes hemostáticos preferidos usados en la presente invención son trombina, fibrinógeno y fibrina.

Tal estructura compuesta hemostática de la presente invención comprende agentes hemostáticos, que incluyen, pero no se limitan a, trombina, fibrinógeno o fibrina, en una cantidad eficaz para proporcionar hemostasia rápida y mantener hemostasia eficaz en casos de hemorragia grave. Si la concentración del agente hemostático en el apósito para heridas es demasiado baja, el agente hemostático no proporciona una actividad procoagulante eficaz para promover la rápida formación de coágulos tras el contacto con sangre o plasma sanguíneo. Los agentes pueden incorporarse en cualquiera del sustrato o componentes de película.

La estructura compuesta hemostática laminada descrita en el presente documento puede usarse como auxiliar para dispositivos de cierre de heridas primarias, tales como dispositivos de cierre arterial, grapas y suturas, para sellar posibles fugas de gases, líquidos o sólidos, además de para proporcionar hemostasia. Por ejemplo, el apósito de múltiples capas puede utilizarse para sellar aire de tejido o fluidos de órganos y tejidos, que incluyen, pero no se limitan a, bilis, linfa, líquidos ceforraquídeos, líquidos gastrointestinales, líquidos intersticiales y orina. El dispositivo de hemostasia laminado descrito en el presente documento tiene aplicaciones médicas adicionales y puede usarse para una variedad de funciones clínicas, que incluyen, pero no se limitan a, refuerzo y sutura de reforzamiento de tejidos, es decir, para anastomosis gastrointestinales o vasculares, aproximación, es decir, para conectar anastomosis que son difíciles de realizar (es decir, bajo tensión) y liberación de la tensión. El apósito puede promover adicionalmente y posiblemente potenciar el proceso de curación de tejido natural en todos los eventos anteriores. Este apósito puede usarse internamente en muchos tipos de cirugía, que incluyen, pero no se limitan a, cirugía cardiovascular, periférico-vascular, cardio-torácica, ginecológica, neurocirugía y general. El apósito también puede usarse para unir dispositivos médicos (por ejemplo, mallas, pinzas y películas) a tejidos, tejido a tejido, o dispositivo médico a dispositivo médico.

La estructura compuesta hemostática de la presente invención se ejemplifica mejor en las figuras preparadas por microscopio electrónico de barrido. Las muestras se prepararon cortando secciones de 1 cm² de los apósitos usando una cuchilla. Se prepararon micrografías de tanto la primera superficie como la segunda superficie opuesta, y secciones transversales, y se montaron sobre portamuestras de carbono usando pintura de carbono. Las muestras se pulverizaron con oro y se examinaron por microscopía electrónica de barrido (SEM) bajo alto vacío a 4 KV. Las imágenes de SEM de diferentes combinaciones de sustrato/película de polímero se muestran en las Figuras 1-3.

Aunque los siguientes ejemplos demuestran ciertas realizaciones de la invención, no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención, sino como que contribuyen a una descripción completa de la invención.

Ejemplo 1: (Primera etapa del material de partida de película de polímero) Síntesis de poli(diglicolato de etileno) (PEDG) terminado con hidroxil

Se emplea un reactor de agitación doble con cuchillas estampadas que se engranan equipado con un condensador para preparar un producto de policondensación de ácido diglicólico y etilenglicol usando óxido de dibutil-estaño como catalizador. Después de cargar el reactor con 7,0 kg de ácido diglicólico, 9,7 kg de etilenglicol y 1,30 gramos de catalizador de óxido de dibutil-estaño, la presión en el reactor se reduce a 1 Torr o menos y se mantiene durante la

noche. Al día siguiente, se libera el vacío con nitrógeno seco/argón. La temperatura del aceite del recipiente se estableció a 170 °C, el agua del condensador se estableció a 1-2 GPM, y los calores superior/inferior del condensador se establecieron a 95 °C/50 °C. El agitador se establece a 30 RPM en rotación inversa. Cuando la temperatura en el reactor alcanzó 150 °C, la velocidad del agitador se aumentó a 75 RPM y se cambió a rotación directa. La reacción se lleva a cabo a 170 °C durante un par de horas hasta que se destiló aproximadamente toda el agua y/o aparecieron las primeras trazas de etilenglicol en el destilado. En este momento se completa la primera etapa de nitrógeno/argón; la presión se reduce gradualmente a vacío completo en las etapas, mientras que la temperatura del lote se mantiene a 175-180 °C. Usando el viscosímetro de fundido Brookfield se comprueba periódicamente una viscosidad del polímero terminado en los extremos con hidroxil para garantizar el producto final de peso molecular específico. Después de pasar el tiempo de reacción suficiente a vacío (68 horas, lectura de vacío final 150-200 mTorr), la reacción se detiene y el material se envía para análisis. Fue un líquido viscoso incoloro completamente amorfo con una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 0-2 °C. El peso molecular promedio en peso es 19.000 g/moles; la resina presentó una viscosidad inherente (IV) de 0,62 dl/g, como se determina en HFIP a 25 °C a una concentración de 0,1 g/dl. La resina se mantiene en el reactor bajo nitrógeno/argón hasta la siguiente etapa de copolimerización.

Ejemplo 2: (Segunda etapa del material de partida de película de polímero) La copolimerización de un homopolímero de α,ω -dihidroxi poli(diglicolato de etileno) con glicolida, PEDG/Gly

El poli(diglicolato de etileno) (PEDG) terminado con hidroxil que quedó en el reactor (7,7 kg) se hizo reaccionar con monómero de glicolida (10,3 kg) en la segunda etapa mediante polimerización por apertura de anillo. El reactor está equipado con un depósito de tanque del fundido que permite que el monómero de glicolida se añada en un estado líquido. Antes de cargar la glicolida, se mantiene un vacío inferior a 1 Torr durante la noche para eliminar cualquier humedad residual. Al día siguiente, la resina se calienta a aproximadamente 150 °C, momento en el que el monómero de glicolida fundido se transfiere del tanque del fundido con agitación. La mezcla con agitador continúa (20 RPM) y la temperatura del lote se aumenta a 150 °C hasta que se logra mezcla completa. *In situ*, se usa una sonda de infrarrojos cercano con transformada de Fourier en tiempo real para confirmar la mezcla completa de los componentes antes de la adición del catalizador, octoato estannoso (1,12 ml de disolución de tolueno, nivel de glicolida con respecto a catalizador 240.000:1). La temperatura se aumenta entonces a 210 °C y la reacción continuó durante otras dos horas. Media hora antes de la descarga se aplica un vacío lentamente (etapa por etapa) para eliminar cualquier monómero residual. El copolímero descargado es completamente amorfo, con un tono de incoloro a ligeramente amarillo, y una temperatura de transición vítrea de 25,5 °C. El peso molecular promedio en peso fue 35.000 g/moles y se registró una viscosidad inherente de 1,09 dl/g, como se determina en HFIP a 25 °C a una concentración de 0,1 g/dl. La composición se confirma por RMN que es 42/58 en peso de poli(diglicolato de etileno-co-glicolida). Las mediciones del índice del fundido revelaron MI = 0,152 g/10 min a 150 °C usando carga de 3700 gramos.

La resina de copolímero descargada se mantiene en el congelador hasta la etapa de molienda. Después de moler, la resina se coloca en Porta-Vac (capacidad 4-5 kg) y se guarda a vacío en la cabina del refrigerador (temperatura establecida a 10 °C). Después de dos semanas a vacío, la resina está lista para procesamiento adicional (extrusión).

Ejemplo 3: Extrusión de películas de PEDG/Gly 42/58 % en peso de copolímero

La extrusión de películas del copolímero descrito en el Ejemplo 2 se realiza en la prensa extrusora Davis-Standard (Modelo KN125, Pawcatuck, CT, EE.UU.) usando una hilera de 6 pulgadas con hueco de la hilera de 6 milésimas de pulgada. La temperatura de la prensa extrusora osciló de 125 °C en la zona del cilindro 1 a 150 °C en la zona del cilindro 3, con la temperatura de la hilera de hojas establecida a 155 °C. La presión de la prensa extrusora (cilindro) está controlada entre 2000 y 2500 psig. La velocidad de rotación del husillo varió de 7,5 a 17,9 rpm. Aguas arriba, centro y aguas abajo los rodillos se mantienen todos a condiciones ambiente empleándose papel antiadherente basado en silicona para prevenir que la película caliente extruida se pegue a los rodillos.

Las películas extruidas con los espesores de 1 y 2 milésimas de pulgada se mantienen entre papel antiadherente y se guardan a vacío. A menos que se especifique, se usa una capa de sustrato en la estructura compuesta hemostática.

Ejemplo 4: Preparación de estructuras compuestas hemostáticas que tienen sustratos de ORC y PEDG/Gly 42/58 % en peso de materiales compuestos de copolímero

Se laminan películas hechas de PEDG/Gly 42/58 % en peso de resina de copolímero que tiene espesor de 1 y 2 milésimas de pulgada sobre una variedad de sustratos basados en ORC, disponibles de Ethicon Inc., bajo el nombre comercial de Surgicel Classic®, (Ejemplos 4A) y (4A'; 2 capas), Surgicel NuKnit®, (Ejemplo 4B), Surgicel Fibrillar®, (Ejemplo 4C), además de una construcción de no tejido hecha de ORC (Ejemplo 4D) usando el conjunto de cilindros de calentamiento de J. J. Jenkins (Matthews, NC, EE.UU.) con la combinación de rodillos de alisado. Las laminaciones se hacen satisfactoriamente a diversas temperaturas de los cilindros que oscilan de 50 a 90 °C. Películas de copolímero completamente amorfas permiten el uso de bajas temperaturas de procesamiento, que ayudan enormemente a mantener los materiales de ORC libres de degradación. La velocidad del rodillo usada es

generalmente 1 FPM para películas de 2 milésimas de pulgada y 2 FPM para películas de 1 milésima de pulgada. Los materiales compuestos producidos presentan excelentes propiedades de manipulación, y no se observa deslaminación de las películas en ninguna de las combinaciones preparadas. Las imágenes de SEM presentadas en las Figuras 1-3 muestran películas incorporadas (fundidas) en las porciones de fibras sobre la superficie de telas que hacen el enlace muy fuerte. La mayor mejora en las propiedades de manipulación se observa para el Ejemplo 4A' con la película de 2 milésimas de pulgada - no se observa deslaminación de la segunda capa o arrugamiento de la tela; en el caso del Ejemplo 4C, - no se observó disgregación, o rotura de partes individuales de la tela, ya que la película las mantiene juntas eficazmente. Por tanto, en el caso de entorno húmedo, la cara laminada con película puede manipularse fácilmente, ya que la superficie de la película no es sensible a la presencia de humedad/agua. Después del procedimiento de laminación, los materiales compuestos de película/sustrato de ROC se colocan entre papel antiadherente de silicona y se guardan en la cámara de vacío hasta uso adicional.

Ejemplo 5: Preparación de estructuras compuestas hemostáticas que tienen sustratos no de ORC y PEDG/Gly 42/58 % en peso de materiales compuestos de copolímero

Se laminan diversos sustratos no de ORC usando película de PEDG/Gly 42/58 como recubrimiento superior. Estos sustratos de no tejido incluyen sustrato de combinación, tela no tejida de poli(glicolida-co-lactida) (PLGA, glicolida 90/lactida 10 moles/moles) perforada con agujas con tela de ORC como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. publicada N.º 2006/0258995 (Ejemplos 5A y 5A'), tela no tejida de poli(glicolida-co-lactida) (PLGA, glicolida 90/lactida 10 moles/moles) (Ejemplo 5B) y copolímero 25/75 de ϵ -caprolactona/glicolida de no tejido fundido-soplado, como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. publicada N.º 2009/0104276 que tiene dos espesores diferentes (Ejemplos 5C y 5C'), y una Surgifoam, esponja de gelatina absorbible (Ejemplo 5D). Las condiciones de laminación en todos estos casos son las mismas que aquellas en el Ejemplo 4 como se ha descrito anteriormente. Se observa buena manipulación sin deslaminación en todos los materiales compuestos no de ORC.

Ejemplo 6: Preparación de estructuras compuestas hemostáticas que tienen sustratos de ORC y materiales compuestos de película de PDS

Se laminan películas hechas de resinas de poli(p-dioxanona) PDS sin colorar que tienen espesor de 0,8 milésimas de pulgada sobre una variedad de sustratos basados en ORC, disponibles de Ethicon Inc., bajo el nombre comercial de Surgicel Classic®, (Ejemplos 6A) y (6A'; 2 capas), y Surgicel NuKnit®, (Ejemplo 6B). Las laminaciones se hacen satisfactoriamente a temperatura del rodillo de 120 °C. Esta temperatura de procesamiento es superior a en el caso de las películas completamente amorfas descritas en los ejemplos previos (Ejemplos 4 y 5) debido a que la película de PDS es material semi-cristalino con el punto de fusión de aproximadamente 110 °C. La velocidad del rodillo usada para la laminación de la película de PDS sin colorar de 0,8 milésimas de pulgada se mantiene a 2 FPM. Los materiales compuestos producidos presentan buenas propiedades de manipulación, especialmente bajo condiciones secas. En el caso de entorno húmedo, la cara de la película puede manipularse fácilmente, ya que la superficie de la película no es sensible a la presencia de agua. Sin embargo, el cumplimiento de la película en el campo húmedo no es tan bueno como en el caso de la película de PEDG/Gly 42/58. Debido a su morfología semi-cristalina, la película de PDS tiende a curvarse ligeramente tras la aplicación. Los materiales compuestos de película de PDS/ORC se colocan entre papel antiadherente de silicona y se guardan en la cámara de vacío hasta uso adicional.

Ejemplo 7: Evaluación de estructuras compuestas hemostáticas que tienen película/sustratos de ORC y película/sustratos no de ORC usando el modelo de bazo de cerdo con incisión lineal

Se usa la incisión lineal en un modelo de bazo de cerdo estándar, 1,5 cm de largo y 3 mm de profundidad, para generar datos de hemostasia para diversos artículos de prueba preparados como se describe en los Ejemplos 4-6. La profundidad de cada herida se mantiene constante sujetando la cuchilla del bisturí en un par de soportes de aguja a la profundidad apropiada. La primera herida en el extremo distal del bazo sirve de control negativo y se permitió que sangrara durante un mínimo de 10 minutos para demostrar el potencial de hemorragia de una herida no tratada. La segunda herida se hace aproximadamente 1 cm proximal a la primera incisión. Ésta y las 10-18 incisiones posteriores (dependiendo el número del tamaño del cerdo) por cada animal de prueba se usan como incisiones de prueba.

Después de crear la incisión, los artículos de prueba (aproximadamente 1,5 cm x 2,5 cm) se aplican con ligera presión usando gasa sobre la línea de incisión y se inició un cronómetro. Al final del tiempo de tamponamiento de 2 minutos se suelta la presión. Se quita la gasa y se inspecciona la herida para cualquier signo de hemorragia activa. El procedimiento se repite tras intervalos de aproximadamente 30 segundos hasta que el sangrado (hemorragia) se detiene completamente. El tiempo de la última liberación de presión se registra como el tiempo para lograr la hemostasia. Cada artículo de prueba, en la mayoría de los casos, se aplica a 3 o 4 heridas respectivas totales.

Las estructuras compuestas hemostáticas que tienen película/ORC y película/no ORC se colocan sobre la herida poniendo el sustrato en contacto con la herida y con la cara de la película opuesta a la herida. El tiempo para lograr la hemostasia se registra junto con la observación general indicada sobre las características de manipulación y capacidad de los artículos de prueba para permanecer en su sitio después de completarse el procedimiento. El resumen de los resultados de hemostasia de los artículos de prueba compuestos de película laminada sobre ORC

se proporciona en la Tabla 1 a continuación.

Los resultados de hemostasia de los artículos de prueba compuestos de película laminada sobre sustrato de combinación (tela no tejida de PLGA perforada con agujas con tela de ORC), 5A y 5A', y aquella laminada sobre
5 exclusivamente sustratos no de ORC (5B, 5C, 5C' y 5D) se presentan en las Tablas 2 y 3, respectivamente.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1. Datos de hemostasia sobre el modelo de bazo de incisión lineal para diferentes estructuras compuestas hemostáticas que tienen diversos sustratos de ORC laminados con películas de recubrimiento superior absorbible

	Único sustrato	Con PEDG/ Glycopolymers película superior				Con PDS Película superior			
		Película de 2-mil		Película de 1-mil		Película de 0.8-mil			
Sustrato ORC	Tiempo hemostático (min:seg)	Tiempo hemostático (min:seg)	Tiempo de reducción*	Tiempo hemostático (min:seg)	Tiempo de reducción *	Tiempo hemostático	Tiempo de reducción*		
Ejemplo 4A	>10:00(diferentes estudios sobre el modelo de bazo)	5:12	>61%	3:50					
		3:22							
		2:45							
Ejemplo 4 A *	7:30 6:49 7:03	2:00	62%	2:40					
		3:00							
		2:50							
Ejemplo 4B	4:37 4:45 4:02	2:00	49%	2:15	2:00 4:30 2:00	2:50	2:00 2:00 2:00 7:45		
		2:00							
		2:58							
Ejemplo 4 D	3:50 a 5:40 (diferentes estudios sobre el modelo de bazo)	4:30	13-41%	3:20					
		2:50							
		2:46							
Ejemplo 4C	3:58 4:30 5:30	5:50	~0%	4:35					
		5:48							
		2:50							
Control: Película solo de 2-mil PEDG/Gly	6:00 5:00 4:45								
* El porcentaje de reducción en el tiempo hemostático en comparación con la pinza hemostática sin una pinza superior.									

Tabla 2. Hemostasia datos sobre el modelo de bazo de incisión lineal para sustrato de combinación sin productos biológicos y el parche con combinación de película de recubrimiento superior.

	Combinación solo sustrato	Con PEDG/Glycopolymer película superior					
		Película de 2-mil			Película de 1-mil		
Sustrato	Tiempo de Hemostasis (min:seg)	Tiempo de hemostasis (min:seg)		Tiempo de reducción	Tiempo de hemostasis (min:seg)	Tiempo de reducción	
Ejemplo 5 A (laminación en el lado ORC)	3:20 A	2:00	2:30	25-38%			
	4:00 (de diferentes estudios sobre modelo de bazo)	2:20					
		3:10					
	Ejemplo 5 A ' (Laminación en el lado PLGA)					2:00	2:14
					2:00		
					2:54		
					2:00		

Tabla 3. Datos de hemostasia sobre el modelo de bazo de incisión lineal para sustratos no de ORC con aquellos que contienen adición de película de recubrimiento superior.

	Solo sustrato	Con PEDG/ Glypolymer película superior				
		Película de 2-mil		Película 1-mil		
Sustratos No-ORC	Tiempo de hemostasis (min:seg)	Tiempo de hemostasis (min:seg)	Tiempo de reducción		Tiempo de hemostasis (min:seg)	Tiempo de reducción
un parche no tejido basado en PLGA de 2mm de grosor	5:20 (de diferentes estudios de modelo de bazo)			2:43	2:43	54%
Película del lado de la herida de un parche no tejido basado en PLGA	N/A			5:00	5:00	Igual que la película sola
Ejemplo 5 C	2:50	2:45			2:00	2:25 13%
	2:00				2:00	
	3:00				3:15	
	3:05					
Ejemplo 5 C'	2:00	2:45			3:00	2:45 0%
	2:00				2:00	
	3:00				2:00	
Ejemplo 5 D	2:25 (de diferente estudio del mismo modelo de bazo)	2:00	2:00	17%		

Los presentes inventores han descubierto inesperadamente que los materiales compuestos de película/sustrato con una capa única y doble de sustratos requieren significativamente menos tiempo para lograr la hemostasia que en los casos cuando se usan sustratos de capa única o doble, o película de 2 milésimas de pulgada de PEDG/Gly 42/58 sola. Como se indica en la Tabla 1, el espesor de la película parece no afectar los datos de hemostasia, ya que tanto la película de 1 milésima de pulgada como de 2 milésimas de pulgada laminada sobre sustratos produce mejora significativa. El sustituir la película de PEDG/Gly 42/58 con una película de polímero absorbible diferente, tal como poli(p-dioxanona) PDS, produce la misma disminución en el tiempo de hemostasia.

Además de la mejora en la hemostasia, las estructuras compuestas hemostáticas que tienen sustratos laminados con película de PEDG/Gly 42/58 presentan características de manipulación mucho mejores y capacidad para permanecer en el sitio en comparación con los sustratos o la película cuando se usa sola.

Por otra parte, la película de PEDG/Gly 42/58 laminada sobre un sustrato de ORC mucho más grueso, por ejemplo, el Ejemplo 4C, no muestra reducción significativa en el tiempo de hemostasia cuando se compara con el sustrato solo, que indica que el espesor de la capa de ORC puede desempeñar una función importante en el rendimiento de la hemostasia de los dispositivos de la presente invención.

La tendencia de hemostasia significativamente más rápida también se observa para el sustrato de combinación de ORC/PLGA laminado con película presentado en la Tabla 2. La colocación de la película sobre cualquier cara del sustrato (ORC o no tejido de PLGA) produjo resultados comparables.

Finalmente, también se examinan una serie de sustratos no de ORC que incluyen fibra de PLGA perforada con agujas con un gradiente en la densidad de tela (el procedimiento de laminación fue idéntico a aquellos en el Ejemplo 5), copolímero de ϵ -Cap/Gly 25/75 de no tejido fundido-soplado que tiene dos espesores diferentes y SURGIFOAM, esponja de gelatina absorbible, con laminación del recubrimiento superior (véase la Tabla 3). Excepto por el sustrato de ϵ -Cap/Gly 25/75 de no tejido fundido-soplado más grueso y más denso, todos ellos muestran hemostasia más rápida que los sustratos correspondientes sin película de recubrimiento superior.

Ejemplo 8: Determinación del peso base y espesores de sustratos de ORC y no de ORC

Con el fin de caracterizar y describir diversos sustratos usados para preparar materiales compuestos de la presente invención, los presentes inventores deciden medir su peso base expresado en gramos por centímetro cuadrado y los espesores de las telas.

Para las mediciones de peso base, las muestras se cortan en trozos de 1 cm por 1 cm y se pesan con una balanza analítica. El espesor se mide por el método ASTM ("Prueba estándar para el espesor de materiales textiles; Opción 1", D1777) con el diámetro de pie (sonda) de 1,1 pulgadas y la presión de 0,6 psi. Dividiendo el peso base, BW (g/cm^2), entre el espesor, T (cm), los presentes inventores obtienen el valor de densidad para sus sustratos, que es otro parámetro importante en la caracterización de los materiales compuestos de película laminada. Si un sustrato es demasiado grueso independientemente de la densidad, la película de recubrimiento superior no tendrá ningún efecto sobre el tiempo de hemostasia. Además, si un sustrato es relativamente grueso y denso, el efecto de la película de recubrimiento superior también será despreciable. Las mediciones del peso base de tela y los espesores se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Pesos base y espesores de sustratos de ORC y no de ORC

Sustrato ID	Peso base (g/cm^2)	Espesor (cm)	Densidad BW/T (g/cm^3)
1.- Surgicel Original una capa(Ejemplo 4As)	0.010	0.025	0.39
2.- Surgicel Original dos capas (Ejemplo 4 A')	0.020	0.049	0.40
3.- Surgicel Un-Knit (Ejemplo 4Bs)	0.023	0.045	0.51
4.-Surgicel no tejido (Ejemplo 4 Ds)	0.011	0.061	0.16
5.-Surgicel Fibrilar (Ejemplo 4Cs)	0.027	0.33	0.08
6.-ORC/PLGA parche (Ejemplo 5As)	0.021	0.14	0.14
7.-Parche en base PLGA (Ejemplo 5B)	0.025	0.14	0.18
8.-No tejido ϵ Cap/Gly 25/75 sustrato más delgado (Ejemplo 5C)	0.015	0.47	0.32
9.- No tejido ϵ Cap/Gly 25/75 sustrato más delgado (Ejemplo 5C')	0.030	0.90	0.33

La representación del espesor de la tela frente a la densidad de la tela se presenta en la Figura 4. Los dos sustratos que dejaron de producir el efecto de hemostasia positivo están marcados 5 y 9 como se describe en la Tabla 4.

REIVINDICACIONES

1. Una estructura compuesta hemostática que comprende:

- 5 a) un sustrato de tela o de no tejido bioabsorbible que tiene al menos dos áreas superficiales principales opuestamente orientadas y
b) una película basada en polímero no porosa continua que está laminada sobre una superficie principal de dicho sustrato.
- 10 2. La estructura compuesta hemostática según la reivindicación 1, en la que el sustrato de tela bioabsorbible es un polisacárido oxidado.
3. La estructura compuesta hemostática según la reivindicación 1, en la que el sustrato de no tejido está hecho de polímeros derivados de no celulósicos bioabsorbibles.
- 15 4. La estructura compuesta hemostática según cualquier reivindicación precedente, en la que la película basada en polímero no porosa continua es un polímero bioabsorbible.
- 20 5. La estructura compuesta hemostática según la reivindicación 4, en la que el polímero bioabsorbible está seleccionado del grupo que consiste en poli(diglicolato de etileno-co-glicolida), poli(diglicolato de etoxietileno-co-glicolida), poli(lactida), poli(glicolida), poli(p-dioxanona), poli(ϵ -caprolactona), poli(hidroxi butirato), poli(b-hidroxi butirato), poli(hidroxi valerato), poli(carbonato de trimetileno), poli(carbonato de tetrametileno), poli(aminoácidos) y copolímeros y terpolímeros de los mismos.
- 25 6. La estructura compuesta hemostática según la reivindicación 1, en la que el sustrato contiene celulosa regenerada oxidada y la película de recubrimiento superior no porosa continua es un copolímero que comprende poli(diglicolato de etileno-co-glicolida).
- 30 7. La estructura compuesta hemostática según la reivindicación 1, en la que el espesor del sustrato, medido según el método ASTM (D1777-64), es de 0,05 a 0,75 mm y la densidad del sustrato es de 0,05 a 0,6 g/cm³.
8. La estructura compuesta hemostática según la reivindicación 1, en la que el espesor del sustrato, medido según el método ASTM (D1777-64), es de 0,05 a 2 mm y la densidad del sustrato es de 0,05 a 0,25 g/cm³.
- 35 9. La estructura compuesta hemostática según cualquier reivindicación precedente que comprende además un agente bioactivo.
10. La estructura compuesta hemostática según la reivindicación 9, en la que el agente bioactivo es un agente hemostático.
- 40 11. La estructura compuesta hemostática según la reivindicación 10, en la que el agente hemostático está seleccionado del grupo que consiste en enzimas, proteínas y péptidos procoagulantes, protrombina, trombina, fibrinógeno, fibrina, fibronectina, heparinasa, factor X/Xa, factor VII/VIIa, factor IX/IXa, factor XI/XIa, factor XII/XIIa, factor tisular, batroxobina, ancrod, ecarina, factor de von Willebrand, colágeno, elastina, albúmina, gelatina, glucoproteínas de la superficie plaquetaria, vasopresina y análogos de vasopresina, epinefrina, selectina, veneno procoagulante, inhibidor del activador del plasminógeno, agentes de activación de plaquetas, péptidos sintéticos que tienen actividad hemostática, y cualquier combinación de los mismos.
- 45 12. La estructura compuesta hemostática según la reivindicación 10, en la que el agente hemostático está seleccionado del grupo que consiste en trombina, fibrinógeno y fibrina.
- 50 13. La estructura compuesta hemostática según cualquier reivindicación precedente, en la que la capa de película está hecha de un material de polímero que es completamente amorfo o polímeros absorbibles semi-cristalinos.
- 55 14. La estructura compuesta hemostática según cualquier reivindicación precedente, en la que la capa de película está hecha de un material de polímero que tiene una temperatura de fusión inferior a 120 °C, preferentemente inferior a 110 °C.
- 60 15. La estructura compuesta hemostática según cualquier reivindicación precedente, en la que la capa de película está hecha de un material de polímero que tiene una temperatura de transición vítrea inferior a 25 °C.
16. La estructura compuesta hemostática según cualquier reivindicación precedente, en la que la película tiene un espesor en el intervalo de 13 μ m a 51 μ m (0,5 a 2 milésimas de pulgada).
- 65 17. Un polisacárido oxidado para su uso en un método de proporcionar hemostasia, en el que dicho polisacárido oxidado está en forma de un sustrato de tela bioabsorbible de una estructura compuesta hemostática como se define

en la reivindicación 2, y, en el que dicho método comprende aplicar dicha estructura compuesta sobre un sitio de herida en necesidad de un dispositivo hemostático, en el que una superficie principal del sustrato sin la capa de película se aplica sobre el sitio de herida.

- 5 18. Un polímero derivado de no celulósico bioabsorbible para su uso en un método de proporcionar hemostasia, en el que dicho polímero derivado de no celulósico bioabsorbible está en forma de un sustrato de no tejido bioabsorbible de una estructura compuesta hemostática como se define en la reivindicación 3, y, en el que dicho método comprende aplicar dicha estructura compuesta sobre un sitio de herida en necesidad de un dispositivo hemostático, en el que una superficie principal del sustrato sin la capa de película se aplica sobre el sitio de herida.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1a-d.

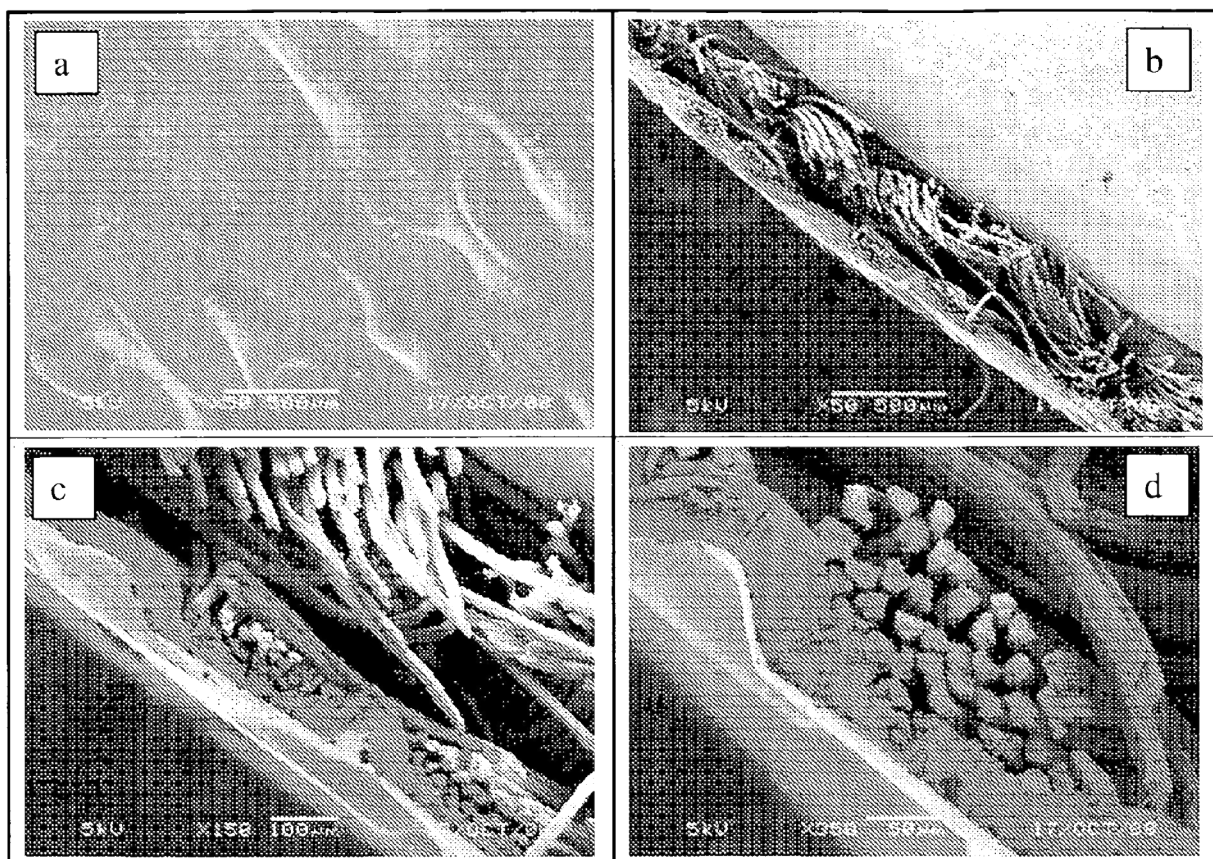


FIG. 2a-d.

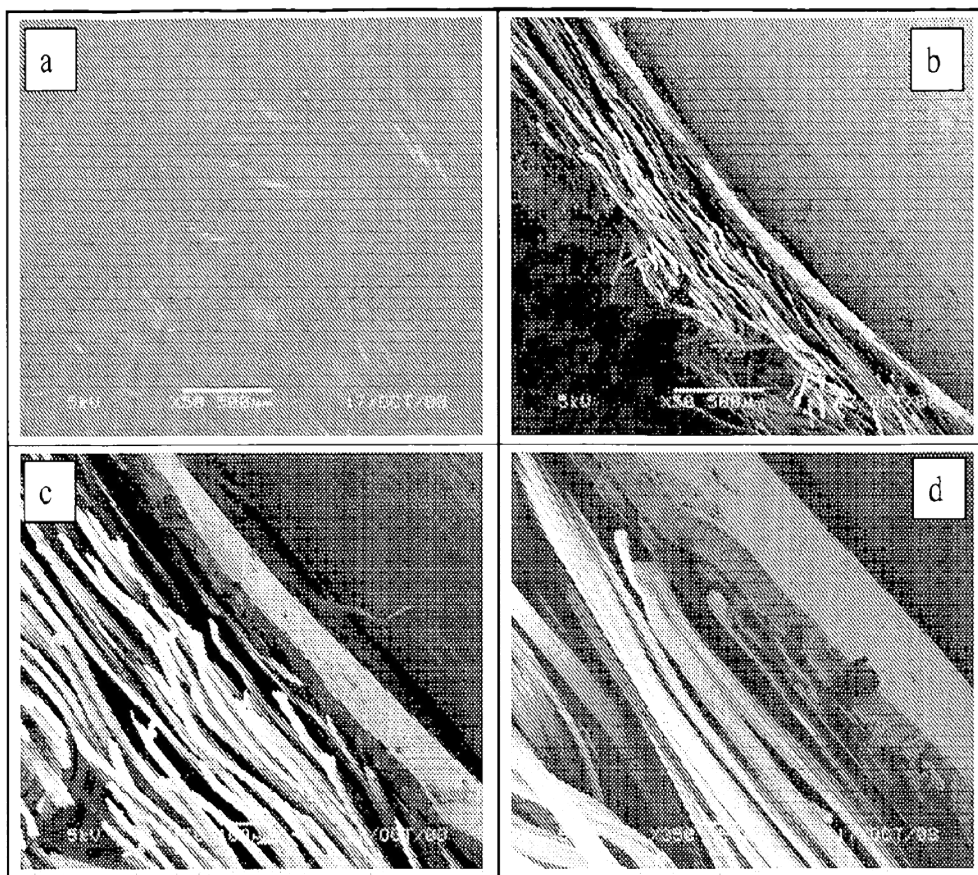


FIG. 3a-c.

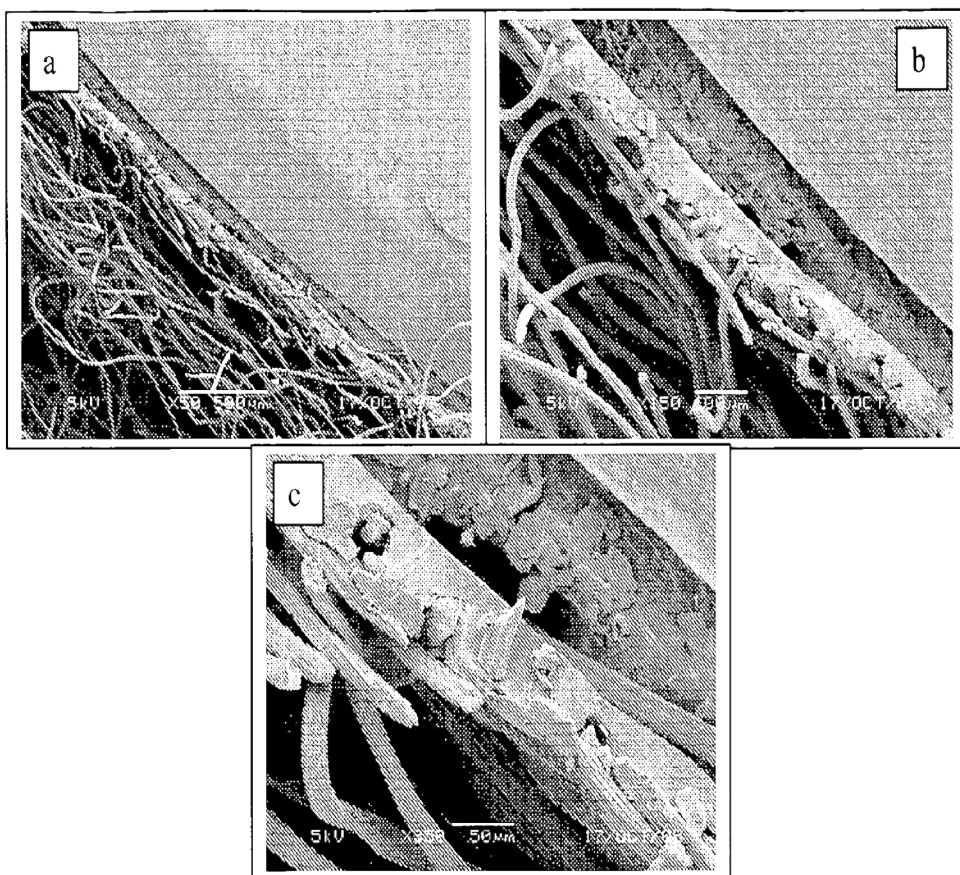


FIG. 4.

