

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 123**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)
A61L 24/08 (2006.01)
A61L 24/10 (2006.01)
D01D 10/00 (2006.01)
A61L 26/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2013 PCT/EP2013/000198**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13117298**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2013 E 13706167 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2812037**

54 Título: **Velo biodegradable para fines médicos**

30 Prioridad:
07.02.2012 DE 102012002209

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2017

73 Titular/es:
**HERAEUS MEDICAL GMBH (50.0%)
Philipp-Reis-Strasse 8/13
61273 Wehrheim, DE y
CARL FREUDENBERG KG (50.0%)**

72 Inventor/es:
**VOGT, SEBASTIAN;
HOHMANN, EKATERINI;
GRAFAHREND, DIRK;
REIBEL, DENIS y
NEUMÜLLER, DANIEL**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 644 123 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

Velo biodegradable para fines médicos

La invención se refiere a un velo biodegradable, a un procedimiento para la producción de tal velo biodegradable, así como al uso de tal velo biodegradable como hemostático local.

5 En la cirugía se producen frecuentemente hemorragias locales en tejidos blandos, que no se pueden detener con métodos habituales de hemostasia, tales como presión directa, sutura, unión con grapas o cauterización. Mediante una hemostasia efectiva, en intervenciones quirúrgicas se puede reducir claramente el número de transfusiones requeridas, así como mejorar la visualización del lugar de intervención y acortar el tiempo de operación. Adicionalmente, mediante hemostasia efectiva se puede reducir la mortalidad y la morbilidad de pacientes durante y tras las intervenciones quirúrgicas. Por lo tanto se desarrollaron esponjas, láminas, gasas y polvos de colágeno, celulosa y/o gelatina como hemostáticos locales, pasivos.

10 Especialmente en el caso de formas pulverulentas es desfavorable que éstas, debido a efectos electrostáticos, se adhieren a guantes e instrumentos de los médicos quirúrgicos, y por lo tanto son difíciles en el manejo. La acción hemostática de tales esponjas, pero también de láminas y gasas, se basa en la agregación de trombocitos en la superficie de las proteínas o de celulosa, de las que están constituidos los mismos. De este modo se posibilita un trombo y un cierre efectivo del defecto. En el caso de hemostáticos de colágeno se debe considerar que entre 2 % y 4 % de la población total presentan reacción alérgica al colágeno bovino [A. K. Lynn, I. V. Yannas, W. Bon field; Antigenicity and immunogenicity of collagen; J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2004; 71(2); 343-354]. Los productos basados en celulosa contienen celulosa regenerada, oxidada. En la literatura se encuentran referencias a que éstos no se reabsorben tan bien como los productos basados en colágeno y gelatina. Algunos estudios prácticos han mostrado que los residuos de celulosa oxidada se pudieron identificar en el caso de nueva operación (revisión). [Y. Tomizawa; Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review; J. Artif. Organs. 2005; 8(3); 137-142]. Las propiedades de la gelatina permiten la aplicación también en el caso de geometrías de herida de forma irregular. Si se fija tal hemostático al lugar de la hemorragia, éste se adapta a la herida y se hincha, por lo cual se produce un efecto de tamponado en espacios limitados. La gelatina hinchada reduce el flujo sanguíneo y forma una matriz estable, alrededor de la cual se forma un trombo mediante activación por contacto. Esencialmente existen productos basados en gelatina de origen bovino y porcino.

15 Respecto al manejo durante intervenciones quirúrgicas es desfavorable la alta adhesividad de productos impregnados de sangre en instrumentos quirúrgicos [S. Srinath; Topical hemostatic agents in surgery: A surgeon's perspective; Aorn Journal. 2008; 88(3) 2-11]. Las esponjas se producen en general mediante liofilización, y también mediante procesos de espumado especiales. No obstante, es ello es desfavorable que, en el ámbito de la cicatrización, los fibroblastos se pueden difundir apenas con dificultad, o incluso no se pueden difundir en las esponjas y polvos hinchados. Generalmente, en tales hemostáticos puramente pasivos a base de colágeno, gelatina, y especialmente en el caso de celulosa, se observan complicaciones en el caso de uso en grandes cantidades. Los residuos de producto en el lugar de uso pueden desencadenar reacciones frente a cuerpo extraño, inflamaciones y/o infecciones crónicas, que favorecen a su vez la formación de granuloma e impiden una curación óptima. Se observaron granulomas en los más diversos lugares de uso en hemostáticos puramente pasivos [H. E. Achneck, B. Sileshi, R. M. Jamiolkowski, D. A. Albala, M. L. Shapiro, J. H. Lawson; A comprehensive review of topical hemostatic agents: Efficacy and recommendations for use; Anals of Surgery. 2010; 251 (2). 217-228].

20 La coagulación sanguínea se subdivide en la hemostasia primaria y en la hemostasia secundaria. El paso esencial de hemostasia primaria es la agregación de trombocitos, que conduce a un primer cierre de la hemorragia. La hemostasia secundaria es un proceso en cascada complejo, en cuyo final se libera trombina a través de la proteasa y fibrina a través de fibrinógeno, que forma un retículo de fibrina estable bajo reticulación cruzada. La hemostasia secundaria se puede desencadenar, entre otros, mediante iones calcio, el factor IV.

25 Se propuso una serie de hemostáticos activos a base de esponjas de colágeno, que contienen trombina, para activar la formación de fibrina a partir de fibrinógeno en el caso de contacto con sangre. Tales hemostáticos activos muestran actividad biológica e intervienen directamente en las fases posteriores del complejo proceso en cascada, para inducir un trombo en el punto de hemorragia. De este modo se debe obtener un control rápido de la hemorragia. Un control efectivo de la hemorragia con trombina presupone la presencia de fibrinógeno en la sangre del paciente y, por lo tanto, fracasa en pacientes con afibrinogenemia. No obstante, se debe considerar crítico que, en especial en el caso de uso de trombina humana, ésta se deba tratar de tal manera que se pueda excluir con seguridad una transmisión de virus, tales como HIV y HCV. Además se observó el potencial de trombina bovina y humana para inducir anticuerpos (hasta en 94 % de los casos) [H. Seyedejad, M. Imani, T. Jamieson, A. M. Seifalian; Topical haemostatic agents; British Journal of Surgery; 2008; 95; 1197-1225]. A pesar de que muchos pacientes no muestran anomalías clínicas tras el desarrollo de anticuerpos, se observaron anomalías en ensayos de coagulación sanguínea, que tenían incluso consecuencias fatales en casos excepcionales (anafilaxis, coagulopatía) [Y. Wai, V. Tsui, Z. Peng, R. Richardson, D. Oreopoulos, S. M. Tarlo; Anaphylaxis from topical bovine thrombin during haemodialysis and evaluation of sensitization among dialysis population; Clin Exp Allergy; 2003; 33; 1730-1734; M. Pope, K. W. Johnston; Anaphylaxis after thrombin injection of a femoral pseudoaneurysm: recommendations for prevention; J Vasc Surg; 2000; 32; 190-191; y K. Tadokoro, T. Ohtoshi, S. Takafuji, K.

- 5 Nakajima, S. Suzuki, K. Yamamoto et al.; Topical thrombin-induced IgE-mediated anaphylaxis: RAST analysis and skin-test studies; J Allergy Clin Immunol 1991; 88; 620-629]. El documento US 2008/076722 A1 da a conocer una unión con fibras de almidón, que es un polímero para la inducción de la hemostasia primaria. La unión contiene un activador de hemostasia secundaria, esto es, cloruro de calcio. En el caso de trombina bovina se observaron adicionalmente fuertes reacciones del sistema inmunitario en aplicaciones en el organismo humano.
- En el organismo humano existe la proteasa plasmina como antagonista a la hemostasia secundaria. La plasmina disocia retículos de fibrina en pequeños fragmentos. Este proceso de fibrinolisis contrarresta la hemostasia secundaria.
- 10 En los velos hemostáticos conocidos hasta la fecha es desfavorable que la hemostasia no se efectúe de modo suficientemente rápido y efectivo en algunos casos. En los velos hemostáticos según el estado de la técnica es desfavorable en especial que la acción de la hemostasia secundaria se reduce a través de la proteasa endógena, y la acción antihemorrágica de los velos hemostáticos está limitada.
- 15 Por lo tanto, es tarea de la invención poner a disposición un velo biodegradable mejorado, con el que se puedan superar preferentemente los anteriores inconvenientes. En especial se debe poner a disposición preferentemente un velo biodegradable, que tiene una acción hemostática más fuerte que los velos hemostáticos previos. Simultáneamente, el velo biodegradable debe ser sencillo en la aplicación y lo más económico posible en la producción.
- 20 En especial se debe desarrollar un velo que active la hemostasia tanto primaria, como también secundaria, y en el que el retículo de fibrina producido se establezca adicionalmente. Además, el velo se debía obtener de modo que los fibroblastos humanos se puedan difundir en el velo, para que en el transcurso de la cicatrización se pueda formar tejido conjuntivo. En lo posible, el velo no debía presentar proteínas aisladas a partir de sangre humana, para evitar de antemano una transmisión de agentes infecciosos, en especial de virus humanos.
- 25 Otro objetivo consiste en configurar el velo preferentemente de modo que el valor de pH del velo se establezca en el intervalo de PH fisiológico, neutro, para que no se pueda influir en la cicatrización mediante desplazamiento de pH. El velo se debía poder modificar además con antiinfecciosos, para poder obtener una protección local del velo ante colonización microbiana.
- Estas tareas se solucionan mediante puesta a disposición de un velo biodegradable según la reivindicación 1.
- 30 Por consiguiente, la invención pone a disposición un velo biodegradable, que contiene (i) al menos un polímero para la inducción de la hemostasia primaria, (ii) al menos un activador de la hemostasia secundaria no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, y (iii) al menos un inhibidor de fibrinólisis no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua.
- 35 La invención pone a disposición además un procedimiento para la producción de tal velo biodegradable, añadiéndose a un depósito (i) un material crudo fibroso fluidizado, en caso dado con aditivos, (ii) haciéndose rotar el depósito, (iii) descargándose el material crudo fibroso fluidizado del depósito mediante fuerzas centrífugas, con lo cual se forman fibras (1) o filamentos (1), y (iv) formándose un velo biodegradable a partir de las fibras (1) o filamentos (i).
- La invención pone a disposición además el uso de tal velo biodegradable como hemostático local.
- 40 En el presente documento, se entiende por un material biodegradable materiales, en especial polímeros, y componentes, que se degradan y se reabsorben in-vivo. En este caso, los materiales se eliminan a través de la vía metabólica natural. Esto se puede efectuar mediante procesos sencillos de filtración de los productos de degradación, o tras su metabolización.
- El velo biodegradable contiene (i) un polímero para la inducción de la hemostasia primaria.
- 45 El polímero para la inducción de la hemostasia primaria se selecciona preferentemente a partir del grupo que está constituido por colágeno, gelatina, carboximetilcelulosa, oxigelulosa, carboximetildextrano, y mezclas de los mismos. Estos polímeros son fácilmente obtenibles y especialmente apropiados para la formación del velo hemostático, o bien de las fibras para el velo hemostático. El velo contiene al menos un activador de la hemostasia secundaria no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua.
- El activador de la hemostasia es no proteinógeno si no contiene α -aminoácidos, péptidos ni oligopéptidos, preferentemente si no contiene péptidos.
- 50 El activador es de bajo peso molecular si presenta un peso molecular de menos de 1000 g/mol. El activador presenta preferentemente un peso molecular de menos de 800 g/mol, de modo más preferente de menos de 500 g/mol, y de modo especialmente preferente de menos de 200 g/mol.

El activador de la hemostasia secundaria es preferentemente soluble en agua si la solubilidad del activador de hemostasia secundaria en agua a una temperatura de 25°C asciende al menos a 100 mg por litro, de modo más preferente al menos 500 mg por litro, de modo aún más preferente al menos 1000 mg por litro, y de modo especialmente preferente al menos 2000 mg por litro.

- 5 Este activador de la hemostasia secundaria actúa preferentemente como hemostático, es decir, es apropiado para contrarrestar una hemorragia de un paciente por vía médica. El activador de hemostasia secundaria favorece preferentemente la hemostasia endógena, de modo que se llega a un control más rápido de la hemorragia.

- 10 Según una forma de realización preferente, el activador de hemostasia secundaria es al menos una sal de calcio. Esta sal de calcio, al menos una, presenta preferentemente una solubilidad de más de 2 g/litro en agua a una temperatura de 25°C. La sal de calcio, al menos una, se selecciona preferentemente a partir del grupo que está constituido por cloruro de calcio, acetato de calcio, sulfato de calcio dihidrato, lactato de calcio, y mezclas de los mismos. Las sales de calcio son empleables de modo especialmente sencillo en la composición de un velo según la invención. Además, éstas son fácilmente transformables por el organismo del paciente.

- 15 La proporción de activador de hemostasia secundaria se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,1 a 20 por ciento en peso, de modo más preferente en el intervalo de 0,5 a 15 por ciento en peso, y de modo aún más preferente en el intervalo de 1 a 10 por ciento en peso, referido al peso del velo.

Según la invención, el velo contiene un inhibidor de fibrinólisis no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua.

- 20 El inhibidor de fibrinólisis es no proteinógeno si no comprende α -aminoácidos, péptidos ni oligopéptidos, preferentemente si no contiene péptidos.

El inhibidor de fibrinólisis es de bajo peso molecular si presenta un peso molecular de menos de 1000 g/mol. El inhibidor de fibrinólisis presenta preferentemente un peso molecular de menos de 800 g/mol, de modo más preferente de menos de 500 g/mol, y de modo especialmente preferente de menos de 200 g/mol.

- 25 El inhibidor de fibrinólisis secundaria es preferentemente soluble en agua si la solubilidad del activador de hemostasia secundaria en agua a una temperatura de 25°C asciende preferentemente al menos a 100 mg por litro, de modo más preferente al menos 500 mg por litro, de modo aún más preferente al menos 1000 mg por litro, y de modo especialmente preferente al menos 2000 mg por litro.

- 30 Según una forma preferente de realización de la invención, el inhibidor de fibrinólisis no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, es un análogo de lisina. En el caso del inhibidor de fibrinólisis no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, se trata preferentemente de un ácido aminocarboxílico anfótero. El inhibidor de fibrinólisis no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, es preferentemente un ácido α -aminocarboxílico. Según una forma de realización preferente, entre el grupo amino y el grupo carboxilo del ácido α -aminocarboxílico se encuentran al menos cinco átomos de carbono, y de modo más preferente exactamente cinco átomos de carbono. El inhibidor de fibrinólisis, al menos uno, no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, se selecciona preferentemente a partir del grupo que está constituido por ácido 6-aminohexanoico, ácido 4-aminometilbenzoico, ácido trans-4-aminometilciclohexilcarboxílico, y mezclas de los mismos. Estas sustancias se han mostrado especialmente apropiadas para la producción del velo hemostático, o bien para la producción de fibras para el velo hemostático. Simultáneamente, desde el punto de vista médico, estas sustancias son inofensivas para los pacientes, y por lo tanto empleables en productos médicos.

- 40 Según la invención, también puede estar previsto que la cantidad de inhibidor de fibrinólisis no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, se seleccione de modo que éste tenga una acción tampón estabilizadora del valor de pH en la zona de la superficie del velo biodegradable, tamponando preferentemente el inhibidor el valor de pH en el intervalo entre 6 y 8.

- 45 La acción tampón debida al inhibidor de fibrinólisis es especialmente ventajosa si no se tiene que emplear ninguna otra sustancia adicional como tampón en el velo biodegradable.

- 50 La proporción de inhibidor de fibrinólisis se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,1 a 20 por ciento en peso, de modo más preferente en el intervalo de 0,5 a 15 por ciento en peso, y de modo aún más preferente en el intervalo de 1 a 10 por ciento en peso, referido al peso del velo. En el caso de estas proporciones de inhibidor de fibrinólisis, tanto se inhibe la fibrinólisis suficientemente, como también se mantiene el valor de pH en un intervalo preferente para la hemostasia.

- 55 Según una forma de realización preferente, las fibras del velo biodegradable comprenden (i) el polímero para la inducción de la hemostasia primaria, (ii) el activador de hemostasia secundaria no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, y/o (iii) el inhibidor de fibrinólisis no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua. En este caso, (i) el polímero para la inducción de la hemostasia primaria, (ii) el activador de hemostasia secundaria no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, y/o (iii) el inhibidor de fibrinólisis no

proteínogeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, están preferentemente distribuidos de manera homogénea en las fibras del velo.

5 Las fibras se pueden producir de modo especialmente preferente ya con el activador de hemostasia secundaria y el inhibidor de fibrinólisis. De este modo se ahorran costes en la composición del velo y se obtiene un velo de composición simple, homogénea, hemostática.

Además puede estar previsto que el velo hemostático presente al menos un producto activo antiinfeccioso.

Este producto activo antiinfeccioso, al menos uno, es preferentemente al menos un antibiótico.

10 El producto activo antiinfeccioso, al menos uno, está contenido preferentemente en las fibras del velo biodegradable. En este caso, el producto activo antiinfeccioso, al menos uno, puede estar dispuesto también sobre la superficie del velo.

15 El producto activo antiinfeccioso, al menos uno, es preferentemente soluble en agua. El producto activo, al menos uno, es soluble en agua preferentemente si la solubilidad del producto activo antiinfeccioso, al menos uno, en agua a una temperatura de 25°C asciende preferentemente al menos a 100 mg por litro, de modo más preferente al menos 500 mg por litro, de modo aún más preferente al menos 1000 mg por litro, y de modo especialmente preferente al menos 2000 mg por litro.

El producto activo antiinfeccioso, al menos uno, se presenta en el velo preferentemente en una cantidad eficaz desde el punto de vista farmacéutico.

20 Es especialmente ventajoso que el producto activo antiinfeccioso, al menos uno, se incorpore concomitantemente en el velo en la producción del velo biodegradable. Por ejemplo, el producto activo antiinfeccioso se puede absorber en este caso en el material fibroso para la producción del velo biodegradable. Tales velos actúan adicionalmente como antiinflamatorios y contrarrestan una infección del paciente.

Según la invención, también puede estar previsto que el velo biodegradable comprenda una sustancia tampón poco soluble en agua. Esta sustancia tampón puede estar contenida, por ejemplo, en las fibras del velo y, en caso dado, estar distribuida de manera homogénea en las mismas.

25 Preferentemente, una sustancia tampón es poco soluble en agua si la solubilidad de la sustancia tampón en agua a una temperatura de 25°C asciende a menos de 10 g, y de modo más preferente a menos de 5 g. La solubilidad de la sustancia tampón en agua a una temperatura de 25°C se sitúa preferentemente en el intervalo de 1 mg/litro a 1 g/litro, y de modo más preferente en el intervalo de 5 mg/litro a 500 mg/litro.

30 Según una forma de realización preferente, la sustancia tampón se selecciona a partir del grupo que está constituido por carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de magnesio básico y mezclas de los mismos.

Una sustancia tampón adicional ayuda en el ajuste de un valor de pH apropiado para la hemostasia en la sangre del paciente en el entorno inmediato del velo biodegradable empleado en la herida.

Otro acondicionamiento de la invención puede prever que el velo biodegradable comprenda un indicador de pH. En este caso, en especial las fibras del velo pueden comprender un indicador de pH.

35 Este indicador de pH presenta preferentemente un punto de viraje a un valor de pH de menos de pH 7,4. En el caso del indicador de pH se trata preferentemente de púrpura de bromocresol o azul de bromotimol.

Con ayuda del indicador de pH se puede verificar ópticamente como es la situación en la zona de la herida, o si se debían tomar otras medidas de tratamiento para obtener una hemostasia rápida.

40 Según un acondicionamiento de la invención especialmente preferente, la anchura de malla promedio entre las fibras del velo seco asciende al menos a 50 µm. La anchura de malla promedio entre las fibras del velo seco se sitúa preferentemente en el intervalo de 50 µm a 500 µm, y de modo más preferente en el intervalo de 100 µm a 200 µm.

45 A través de una anchura de malla en este intervalo se facilita la infiltración de fibroblastos. Esto ocasiona una cicatrización más rápida en el caso de uso de un velo biodegradable según la invención. Según la invención también puede estar previsto que las fibras del velo biodegradable presenten un diámetro de fibra medio en el intervalo de 0,5 µm a 500 µm, preferentemente en el intervalo de 2 µm a 300 µm, y de modo más preferente en el intervalo de 5 µm a 200 µm.

Estos diámetros de fibra son suficientemente considerables para impedir una ruptura de fibras aisladas, y para poner a disposición una superficie de velo biodegradable suficiente para desprender los productos activos en concentraciones suficientes.

50 El velo biodegradable según la invención se puede usar, por ejemplo, como hemostático local.

La invención se basa en parte en el conocimiento sorprendente de que, mediante la combinación de un activador de hemostasia secundaria con un inhibidor de fibrinólisis como componentes hidrosolubles de un velo, se consigue mejorar la acción hemostática.

5 Como ya se ha mencionado, como antagonistas de la hemostasia secundaria, en el organismo humano existe la proteasa plasmina, que divide los retículos de fibrina en pequeños fragmentos.

El proceso de fibrinólisis contrarresta de este modo la hemostasia secundaria. La formación de plasmina se induce mediante activadores de plasminógeno.

10 La plasmina se puede inhibir mediante análogos del aminoácido L-lisina (K. Aktories, U. Förstermann, W. Forth; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; Elsevier, editorial Urban&Fischer, 9ª edición, 2006; 547). Entre otros, a tal efecto son conocidos ácidos α -aminocarboxílicos, debiéndose encontrar cinco átomos de carbono entre el grupo amino y el grupo carboxilo. Los preparados hemostáticos con la sustancia antifibrinolítica aprotinina que se encuentran en el mercado presentan inconvenientes esenciales. La aprotinina bovina puede desencadenar reacciones anafilácticas [R. N. Kaddoum, E. J. Chidiac, M. M. Zestos, S. D. Rajan, A. Baraka; An anaphylactic reaction after primary exposure to an aprotinin test dose in a child with a severe milk allergy; J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.; 2007; 21 ; 243-244]. Entre 0,9 % y 2,6 % de los pacientes que se trataron con aprotinina bovina mostraron reacciones de hipersensibilidad en el caso de exposición reiterada [W. Dietrich, A. Ebell, R. Busley, A. Boulesteix; Aprotinin and anaphylaxis: analysis of 12403 exposures to aprotinin in cardiac surgery; Ann. Thorac. Surg.; 2007; 84; 1144-1150].

20 En el ámbito de la invención, ahora se descubrió sorprendentemente que los inhibidores de fibrinólisis, tales como, por ejemplo, análogos de lisina, se pueden emplear como componentes hidrosolubles (y con ello solubles en la sangre) de velos hemostáticos, para mejorar la acción hemostática del velo.

25 La invención se basa además en parte en el efecto sorprendente de que los análogos de lisina, como inhibidores de fibrinólisis de bajo peso molecular, tamponan el valor de pH de la superficie y del entorno inmediato del velo a un intervalo de pH fisiológico, aproximadamente neutro, en el caso de incorporación de cantidades correspondientes en el velo.

En el estado de la técnica no existe ningún material hemostático localmente en forma de esponjas, tejidos o velos, que inhiba, además de la inducción de la hemostasia primaria y secundaria, simultáneamente la fibrinólisis del retículo de fibrina formado.

30 Mediante la invención se pone a disposición un velo biodegradable, que activa la hemostasia tanto primaria, como también secundaria, y en la que el retículo de fibrina producido se estabiliza adicionalmente mediante inhibición de la fibrinólisis.

35 En el estado de la técnica tampoco existe ningún material hemostático que ajuste selectivamente el valor de pH en el intervalo neutro en el entorno inmediato del material hemostático a través de una adición de tampón, y favorezca de este modo la hemostasia también a través de esta medida. El valor de pH del exudado de la herida influye sobre el proceso de cicatrización. Para una cicatrización óptima es ventajoso un valor de pH neutro (J. Dissemond; Die Bedeutung des pH-Wertes für die Wundheilung; HARTMANN wundForum 1/2006; 15-19). Por lo tanto, según la invención, el ajuste del valor de pH dentro de un intervalo deseado es ventajoso también en el caso de uso de velos según la invención. A tal efecto se aplica una sustancia tampón soluble sobre el velo. Es especialmente ventajoso, y se consigue un efecto combinatorio especial, si como sustancia tampón se emplea el inhibidor de fibrinólisis de bajo peso molecular empleado de por sí. A tal efecto se debe aplicar únicamente una cantidad suficiente de inhibidor sobre la superficie del velo, de modo que éste ocasione una acción tampón estabilizadora del valor de pH en la zona inmediata de la superficie del velo.

El velo biodegradable según la invención se puede producir preferentemente mediante el procedimiento para la producción de un velo biodegradable descrito en este caso.

45 En este procedimiento se introduce en un depósito (i) un material crudo fibroso fluidizado, en caso dado con aditivos, (ii) se hace rotar el depósito, (iii) se descarga el material crudo fibroso fluidizado del depósito mediante fuerzas centrífugas, con lo cual se forman fibras (1) o filamentos (1), y (iv) se forma un velo biodegradable a partir de las fibras (1) o filamentos (i). En el caso del depósito en el que se introduce el material crudo fibroso fluidizado, en caso dado con aditivos, se trata preferentemente de un rotor de hilatura.

50 Este procedimiento de producción se puede realizar de modo especialmente sencillo y rentable.

En este caso puede estar previsto que las fibras o filamentos generados se recojan del depósito rotatorio como un material plano, en el que se forman puntos de unión entre dos o más fibras en una variedad de zonas del material plano.

También esta medida sirve para que el procedimiento de producción siga siendo sencillo y rentable.

Además puede estar previsto que el velo, en especial el material plano, se impregne y/o se revista con al menos un medio líquido en al menos un paso de tratamiento subsiguiente, empleándose en especial como medio líquido materiales polímeros y/o materiales ceráceos biodegradables.

5 Las velos biodegradables según la invención se pueden producir con un procedimiento de hilatura por rotación, por ejemplo según el documento DE 10 2007 011 606 A1; el documento WO 2011/116848 y el documento DE 10 2007 044 648 A1, de modo sencillo y rentable.

Las fibras, o bien los filamentos generados por el rotor de hilatura se pueden recoger fácilmente en un estado en el que se forman puntos de unión entre dos o más fibras en una variedad de zonas del material plano.

10 En un paso de tratamiento subsiguiente opcional, el material plano según la invención se puede adaptar a aplicaciones específicas en una variedad de propiedades.

Mediante reticulación del material se pueden modificar las propiedades mecánicas, y en especial químicas, del velo biodegradable. Por ejemplo, a través del grado de reticulación del material se pueden predeterminar las propiedades de reabsorción para fines de aplicación médicos.

15 Los materiales planos según la invención se pueden impregnar y/o revestir con medios líquidos en pasos de tratamiento subsiguientes. A tal efecto entran en consideración en especial, pero no exclusivamente, otros materiales polímeros biodegradables, o también materiales ceráceos.

Por medio del procedimiento descrito anteriormente según la invención se pueden generar de manera sencilla materiales planos fibrosos para velos biodegradables según la invención, que tienen fibras con un grosor de fibra medio de 0,5 µm a 500 µm.

20 Para la generación de materiales reticulados parcialmente en las fibras se añade preferentemente un agente reticulante ya a la disolución de hilatura. Sin embargo, una reticulación se puede ocasionar también y adicionalmente en las fibras ya hiladas mediante puesta en contacto con un agente reticulante, ya sea gaseoso o en disolución.

En esteras ya preparadas, según la invención se puede efectuar una reticulación ulterior, que determina entonces el grado de reticulación definitivo de las fibras en el material plano, y con éste su tasa de degradación biológica.

25 Para la reticulación se dispone de diversos procedimientos, siendo preferentes procedimientos enzimáticos, el uso de complejantes o procedimientos químicos. En el caso de la reticulación química, la reticulación se lleva a cabo por medio de uno o varios reactivos, en especial con aldehídos, seleccionados a partir de formaldehído y dialdehídos, isocianatos, diisocianatos, carbodiimidas, dihalogenuros de alquilo. Además se pueden emplear di- y trioxiranos hidrófilos, tales como, por ejemplo, 1,4-butanodioldiglicidiléter, glicerintriglicidiléter y derivados de polietilenglicol. En este caso es especialmente preferente el uso de diglicidiléter de polietilenglicol. Además de la reticulación, los derivados de polietilenglicol mostraron la propiedad positiva de evitar adhesiones no deseadas, por ejemplo adhesiones al pericardio en el caso de operaciones de corazón [W. F. Konertz, M. Kostelka, F. W. Mohr et al.; Reducing the incidence and severity of pericardial adhesions with a sprayable polymeric matrix; Ann. Thorac. Surg.; 2003; 76; 1270-1274].

35 En especial en el caso de aplicación médica se recomienda retirar material de reticulación excedente del material plano o bien de la estera, tras la reticulación.

Como ya se ha descrito, es preferente añadir ya a la disolución de hilatura un agente de reticulación y llevar a cabo entonces una reticulación ulterior hasta el grado de reticulación deseado en el material plano acabado, por así decirlo en una segunda etapa.

40 Según la invención puede estar previsto que la porosidad ε de un velo biodegradable venga dada o se calcule mediante la siguiente fórmula:

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{\text{velo}}}{\rho_{\text{a granel}}}$$

$$= 1 - \frac{\frac{m_{\text{velo}}}{V_{\text{velo}}}}{\rho_a \cdot \frac{m_a}{(m_a + m_b + m_c)} + \rho_b \cdot \frac{m_b}{(m_a + m_b + m_c)} + \rho_c \cdot \frac{m_c}{(m_a + m_b + m_c)}}$$

45 En ésta, ρ_{velo} es la densidad del velo biodegradable no comprimido, ρ_{a granel} es la densidad de las fibras del velo biodegradable, m_{velo} es la masa del velo biodegradable, V_{velo} es el volumen del velo biodegradable, ρ_a es la densidad del polímero que forma las fibras, ρ_b es la densidad del activador de hemostasia secundaria, ρ_c es la densidad del

inhibidor de fibrinólisis, m_a es la masa del polímero que forma las fibras en el velo, m_b es la masa del activador de hemostasia secundaria en el velo, y m_c es la masa del inhibidor de fibrinólisis en el velo.

- 5 Si en el velo biodegradable están contenidos otros componentes, como por ejemplo una sustancia tampón adicional o antibióticos, y se debe determinar la porosidad del velo biodegradable, se deben considerar otros parámetros según el anterior modelo, es decir, las masas (m_d, m_e, \dots) y densidades (ρ_d, ρ_e, \dots) de los componentes adicionales.

Según la invención es especialmente preferente que la superficie de fibra O_{fibra} se calcule según la siguiente fórmula o venga dada por:

$$O_{fibra} = \pi \cdot \varnothing_{fibra} \cdot \frac{1 - \varepsilon \cdot V_{velo}}{\pi \left(\frac{\varnothing_{fibra}}{2} \right)^2},$$

Siendo \varnothing_{fibra} el diámetro promedio de las fibras.

- 10 En lo que sigue se explican ejemplos de realización de la invención por medio de cuatro figuras representadas esquemáticamente, pero sin limitar la invención en este caso. En los ejemplos de realización, los conceptos velo y tela no tejida se emplean como sinónimo. En este caso muestra:

La Figura 1: una tela no tejida de gelatina según la invención con sustancia seca, antimicrobiana;

La Figura 2: una tela no tejida de gelatina según la invención con sustancia húmeda, antimicrobiana en agua;

- 15 La Figura 3: una tela no tejida de gelatina según la invención con revestimiento antimicrobiano; y

La Figura 4: una tela no tejida de gelatina según la invención con sustancia antimicrobiana y revestimiento antimicrobiano.

Ejemplo de realización 1:

- 20 Las Figuras 1 y 2 muestran como primer ejemplo de realización una tela no tejida de gelatina según la invención con sustancia seca, antimicrobiana (Figura 1) y la tela no tejida de gelatina según la invención con sustancia húmeda, antimicrobiana (Figura 2). La tela no tejida comprende fibras 1 o filamentos 1, que están reticulados entre sí en superposición a modo de estera. En estado húmedo según la figura 2 se puede identificar que las fibras húmedas 1, debido a la acción del líquido, están más curvadas que en estado seco.

- 25 La tela no tejida de gelatina con sustancia antimicrobiana según la Figura 1 (seca) y la Figura 2 (húmeda; después de seis semanas en agua destilada) se produce mediante un procedimiento de hilatura en rotación de la siguiente manera:

- 30 Primeramente se produce una disolución de gelatina al 24 %. Se emplea, por ejemplo, una gelatina de tipo A PIGSKIN de la firma GELITA AG, que se empleó para el presente ejemplo de realización. La gelatina se introduce en agua con agitación. El valor de pH se ajusta con NaOH (número de producto: 3306576, Sigma-Aldrich, Alemania) a 7,4. Se añaden a la disolución de gelatina 1 % en peso de cloruro de calcio (número de producto 102382, Merck, Alemania), 1 % en peso de carbonato de calcio (número de producto: C4830, Sigma-Aldrich, Alemania), 1 % en peso de glicerina (número de producto: 01873, Sigma-Aldrich, Alemania), y 0,5 % en peso de ácido 6-aminohexanoico (número de producto: 800145, Merck, Alemania).

- 35 A continuación, la disolución de gelatina permanece aproximadamente una hora en reposo para hincharse. Seguidamente, la disolución de gelatina se disuelve a 60°C en un baño de ultrasonidos, y a continuación se mantiene aproximadamente 1 hora a una temperatura de 80°C a 85°C. Se disuelve 6 % en peso de sulfato de gentamicina (número de producto: 345814, Merck, Alemania) bajo agitación en la disolución de gelatina caliente producida de este modo.

- 40 La disolución de gelatina temperada a 80°C hasta 85°C se agita por medio de una bomba de inyección como material crudo fibroso en el depósito de un dispositivo para la hilatura por rotación según el documento DE 10 2005 048 939 A1. A través de una segunda bomba de inyección se conduce simultáneamente diglicidiléter de polietilenglicol (número de producto: 475696, Sigma-Aldrich, Alemania) al depósito.

- 45 El depósito tiene una temperatura de aproximadamente 120°C, y rota con un índice de revoluciones de 4500 revoluciones/min. En el depósito se encuentran escotaduras que están configuradas como orificios con un diámetro de 0,3 mm. A través de la fuerza centrífuga se prensa el material crudo fibroso a través de las escotaduras y se hila para dar fibras 1, que se estiran a través de una instalación de succión. La instalación de succión se encuentra por debajo del depósito.

Los diámetros de fibra se determinaron con ayuda de un microscopio Zeiss Stemi 2000-C. A tal efecto se determinó el valor medio de 10 diferentes mediciones.

Para la determinación de los pesos por superficie sirvieron muestras de velo de 10 x 10 cm². Los pesos se determinaron con ayuda de una balanza de microanálisis de la firma Satorius (modelo Acculab VIC-123).

- 5 El grosor de las muestras de velo se determinó por medio de un aparato de medición de grosor de la firma Schröder (modelo de aparato de medición de grosor RAINBOW). En este caso, para la determinación del grosor no se debe ejercer ninguna presión sobre el velo, para que no se produzca una compresión del velo no deseada, y de este modo una reducción de volumen.

La porosidad ε de las muestras se calculó según la siguiente fórmula:

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{\text{velo}}}{\rho_{a \text{ granel}}}$$

$$= 1 - \frac{\frac{m_{\text{velo}}}{V_{\text{velo}}}}{\rho_a \cdot \frac{m_a}{(m_a + m_b + m_c)} + \rho_b \cdot \frac{m_b}{(m_a + m_b + m_c)} + \rho_c \cdot \frac{m_c}{(m_a + m_b + m_c)}}$$

- 10 En ésta, ρ_{velo} es la densidad del velo biodegradable no comprimido, $\rho_{a \text{ granel}}$ es la densidad de las fibras 1 del velo biodegradable, m_{velo} es la masa del velo biodegradable, V_{velo} es el volumen del velo biodegradable, ρ_a es la densidad del polímero que forma las fibras, ρ_b es la densidad del activador de hemostasia secundaria, ρ_c es la densidad del inhibidor de fibrinólisis, m_a es la masa del polímero que forma las fibras en el velo, m_b es la masa del activador de hemostasia secundaria en el velo, y m_c es la masa del inhibidor de fibrinólisis en el velo. Si en el velo biodegradable están contenidos otros componentes, tales como, por ejemplo, una sustancia tampón adicional o antibióticos, y se debe determinar la porosidad del velo, se deben considerar otros parámetros según el anterior modelo, es decir, las masas (m_d, m_e, \dots) y densidades (ρ_d, ρ_e, \dots) de los componentes adicionales. El radio de poro medio se calculó según S. J. Eichhorn, W. W. Sampson, Statistical geometry of pores and statistics of porous nanofibrous assemblies, J. R. Soc. Interface, 2005; 2; 309-318. A tal efecto sirvió la fórmula 6.1 en la página 315.
- 15
- 20

La superficie de fibra O_{fibra} se calculó según la siguiente fórmula:

$$O_{\text{fibra}} = \pi \cdot \varnothing_{\text{fibra}} \cdot \frac{1 - \varepsilon \cdot V_{\text{velo}}}{\pi \left(\frac{\varnothing_{\text{fibra}}}{2} \right)^2}$$

- Siendo $\varnothing_{\text{fibra}}$ el diámetro promedio de las fibras 1. El ángulo de contacto se determinó con un goniómetro G40 (de la firma Krüss). En este caso se pusieron gotas de agua en la superficie del velo y se midió el ángulo de humectación después de 10 s.
- 25

Diámetro de fibra promedio $\varnothing_{\text{fibra}}$: 14 ± 5 μm

Peso por superficie: 200 g/m²

Grosor de muestras: 2 mm

Porosidad: 0,919

- 30 Radio de poro medio: 0,1094 mm

Superficie de fibra total: 462,072 mm²

Ángulo de contacto: < 30°

Ejemplo de realización 2

- Se obtiene una tela no tejida de gelatina con revestimiento antimicrobiano según la fig. 3 mediante un procedimiento de hilatura por rotación de la siguiente manera:
- 35

En primer lugar se produce una disolución de gelatina al 24 %. Se emplea una gelatina de tipo A PIGSKIN de la firma GELITA AG. La gelatina se introduce en agua con agitación. El valor de pH se ajusta con NaOH (número de producto: 3306576, Sigma-Aldrich, Alemania) a 7,4. Se añaden a la disolución de gelatina 1 % en peso de cloruro de

calcio (número de producto 102382, Merck, Alemania), 1 % en peso de carbonato de calcio (número de producto: C4830, Sigma-Aldrich, Alemania), 1 % en peso de glicerina (número de producto: 01873, Sigma-Aldrich, Alemania), 0,5 % en peso de ácido trans-4-aminometilciclohexilcarboxílico (número de producto: 857653, Sigma-Aldrich, Alemania), y 10 mg de púrpura de bromocresol (número de producto: 114375, Sigma-Aldrich, Alemania).

- 5 A continuación, la disolución de gelatina permanece aproximadamente una hora en reposo para hincharse. seguidamente, la disolución de gelatina se disuelve a 60°C en un baño de ultrasonidos, y a continuación se mantiene aproximadamente 1 hora a una temperatura de 80°C a 85°C.

10 La disolución de gelatina temperada a 80°C hasta 85°C se agita por medio de una bomba de inyección como material crudo fibroso en el depósito de un dispositivo para la hilatura por rotación según el documento DE 10 2005 048 939 A1. A través de una segunda bomba de inyección se conduce simultáneamente diglicidiléter de polietilenglicol (número de producto: 475696, Sigma-Aldrich, Alemania) al depósito.

15 El depósito tiene una temperatura de aproximadamente 120°C, y rota con un índice de revoluciones de 4500 revoluciones/min. En el depósito se encuentran escotaduras que están configuradas como orificios con un diámetro de 0,3 mm. A través de la fuerza centrífuga se prensa el material crudo fibroso a través de las escotaduras y se hila para dar fibras 1, que se estiran a través de una instalación de succión. La instalación de succión se encuentra por debajo del depósito.

El velo obtenido de este modo se pulveriza con una disolución de palmitato de gentamicina (Heraeus Medical, Alemania) (5 g disueltos en 100 ml de metanol) y se seca en vacío.

Ejemplo de realización 3:

- 20 Se prepara una tela no tejida de gelatina con sustancia antimicrobiana y revestimiento antiséptico según la Figura 4 mediante un procedimiento de hilatura por rotación de la siguiente manera:

25 En primer lugar se produce una disolución de gelatina al 24 %. En el presente caso se empleó una gelatina de tipo A PIGSKIN de la firma GELITA AG, pudiéndose emplear igualmente otros tipos de gelatina. La gelatina se introduce en agua con agitación. El valor de pH se ajusta con NaOH (número de producto: 3306576, Sigma-Aldrich, Alemania) a 7,4. Se añaden a la disolución de gelatina 1 % en peso de cloruro de calcio (número de producto 102382, Merck, Alemania), 5 % en peso de carbonato de calcio (número de producto: C4830, Sigma-Aldrich, Alemania), 1 % en peso de glicerina (número de producto: 01873, Sigma-Aldrich, Alemania), 0,5 % en peso de ácido 6-aminohexanoico (número de producto: 800145, Merck, Alemania), y 10 mg de azul de bromotimol (número de producto: 114413, Sigma-Aldrich, Alemania).

- 30 A continuación, la disolución de gelatina permanece aproximadamente una hora en reposo para hincharse. seguidamente, la disolución de gelatina se disuelve a 60°C en un baño de ultrasonidos, y a continuación se mantiene aproximadamente 1 hora a una temperatura de 80°C a 85°C. Se disuelve 6 % en peso de sulfato de gentamicina (número de producto: 345814, Merck, Alemania) bajo agitación en la disolución de gelatina caliente producida de este modo.

- 35 La disolución de gelatina temperada a 80°C hasta 85°C se agita por medio de una bomba de inyección como material crudo fibroso en el depósito de un dispositivo para la hilatura por rotación según el documento DE 10 2005 048 939 A1.

40 El depósito tiene una temperatura de aproximadamente 120°C, y rota con un índice de revoluciones de 4500 revoluciones/min. En el depósito se encuentran escotaduras que están configuradas como orificios con un diámetro de 0,3 mm. A través de la fuerza centrífuga se prensa el material crudo fibroso a través de las escotaduras y se hila para dar fibras 1, que se estiran a través de una instalación de succión. La instalación de succión se encuentra por debajo del depósito.

45 La tela no tejida obtenida de este modo se almacena en un desecador durante 12 horas a temperatura ambiente en presencia de una disolución de formaldehído al 36 % (número de producto: F8775, Sigma-Aldrich, Alemania), y a continuación se evacúa para la eliminación completa de formaldehído excedente durante 72 horas más.

A continuación, la tela no tejida se pulveriza con una disolución de polihexanida (Hangzhou Dayangchem Co., Ltd., China) (5 g de polihexanida en 100 ml de una mezcla de etanol/agua (80/20; V/V), y se seca en vacío.

- 50 Respecto a otros acondicionamientos y perfeccionamientos ventajosos de la enseñanza según la invención se remite por una parte a la parte general de la descripción, y por otra parte a las reivindicaciones de patente adjuntas. Finalmente póngase de relieve que los ejemplos de realización seleccionados con anterioridad de manera puramente arbitraria sirven únicamente para la discusión de la enseñanza según la invención, pero no limitan la misma a estos ejemplos de realización.

Las características de la invención dadas a conocer en la anterior descripción, así como en las reivindicaciones, figuras y ejemplos de realización, pueden ser esenciales tanto por separado, como también en cualquier combinación, para la puesta en práctica de la invención en sus diversas formas de realización.

Lista de signos de referencia

5 1 Fibra/filamento

REIVINDICACIONES

- 1.- Velo biodegradable que contiene
- (i) al menos un polímero para la inducción de la hemostasia primaria,
- 5 (ii) al menos un activador de hemostasia secundaria no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, y
- (iii) al menos un inhibidor de fibrinólisis no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua.
- 2.- Velo biodegradable según la reivindicación 1, caracterizado por que el velo presenta al menos un producto activo antiinfeccioso.
- 10 3.- Velo biodegradable según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que el velo presenta fibras (1), comprendiendo las fibras (1) del velo (i) el polímero, al menos uno, para la inducción de la hemostasia primaria, (ii) el activador de hemostasia secundaria no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, (iii) el inhibidor de fibrinólisis no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, y/o en caso dado el producto activo antiinfeccioso, al menos uno.
- 15 4.- Velo biodegradable según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el velo es seco y la anchura de malla promedio entre las fibras (1) del velo seco asciende al menos a 50 μm , y se sitúa preferentemente en el intervalo de 50 μm a 500 μm , y de modo más preferente en el intervalo de 100 μm a 200 μm .
- 5.- Velo biodegradable según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el polímero, que induce la hemostasia primaria, se selecciona a partir del grupo que está constituido por colágeno, gelatina, carboximetilcelulosa, oxixelulosa, carboximetildextrano, y mezclas de los mismos.
- 20 6.- Velo biodegradable según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el activador de hemostasia secundaria es al menos una sal de calcio, preferentemente al menos una sal de calcio con una solubilidad de más de 2 g/litro en agua a una temperatura de 25°C, seleccionándose la sal de calcio, al menos una, de modo especialmente preferente a partir del grupo que está constituido por cloruro de calcio, acetato de calcio, sulfato de calcio dihidrato, lactato de calcio, y mezclas de los mismos.
- 25 7.- Velo biodegradable según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el inhibidor de fibrinólisis no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, se selecciona a partir del grupo que está constituido por ácidos aminocarboxílicos anfóteros, y más preferentemente se selecciona a partir del grupo que está constituido por ácido 6-aminohexanoico, ácido 4-aminometilbenzoico y ácido trans-4-aminometilciclohexilcarboxílico.
- 30 8.- Velo biodegradable según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la fracción de inhibidor de fibrinólisis se sitúa en el intervalo de 0,1 a 20 por ciento en peso, preferentemente en el intervalo de 0,5 a 15 por ciento en peso, y de modo más preferente en el intervalo de 1 a 10 por ciento en peso, referido al peso del velo.
- 35 9.- Velo biodegradable según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el velo comprende una sustancia tampón poco soluble en agua, que presenta una solubilidad de menos de 10 g, y preferentemente de menos de 5 g, por litro de agua a una temperatura de 25°C, seleccionándose la sustancia tampón de modo especialmente preferente a partir del grupo que está constituido por carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de magnesio básico, y mezclas de los mismos.
- 40 10.- Velo biodegradable según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el velo comprende un indicador de pH, que tiene preferentemente un punto de viraje a un valor de pH de menos de pH 7,4, seleccionándose el indicador de pH de modo especialmente preferente a partir del grupo que está constituido por púrpura de bromocresol y azul de bromotimol.
- 11.- Velo biodegradable según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que al menos un producto activo antiinfeccioso, preferentemente al menos un antibiótico, está dispuesto sobre la superficie del velo, siendo el producto activo antiinfeccioso, al menos uno, preferentemente soluble en agua.
- 45 12.- Velo biodegradable según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el velo presenta fibras (1) y las fibras (1) del velo tienen un diámetro de fibra en el intervalo de 0,5 μm a 500 μm , preferentemente en el intervalo de 2 μm a 300 μm , y de modo más preferente en el intervalo de 5 μm a 200 μm .
- 50 13.- Velo biodegradable según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la cantidad de inhibidor de fibrinólisis no proteinógeno, de bajo peso molecular, soluble en agua, se selecciona de modo que éste tenga una acción tampón estabilizadora del valor de pH en la zona de la superficie del velo, tamponando preferentemente el inhibidor el valor de pH en el intervalo entre 6 y 8.
- 14.- Procedimiento para la producción de un velo biodegradable según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que

(i) se introduce en un depósito un material crudo fibroso fluidizado, en caso dado con aditivos,

(ii) se hace rotar el depósito,

(iii) se descarga el material crudo fibroso fluidizado del depósito mediante fuerzas centrífugas, con lo cual se forman fibras (1) o filamentos (1), y

5 (iv) se forma un velo biodegradable a partir de las fibras (1) o filamentos (i).

15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por que las fibras (1) o filamentos (1) generadas se se recogen del depósito rotatorio como un material plano, en el que se forman puntos de unión entre dos o más fibras (1) en una variedad de zonas del material plano.

10 16.- Procedimiento según la reivindicación 14 o 15, caracterizado por que el velo, en especial el material plano, en al menos un paso de tratamiento subsiguiente, se impregna y/o se reviste con al menos un medio líquido, empleándose en especial como medio líquido materiales polímeros biodegradables y/o materiales ceráceos.

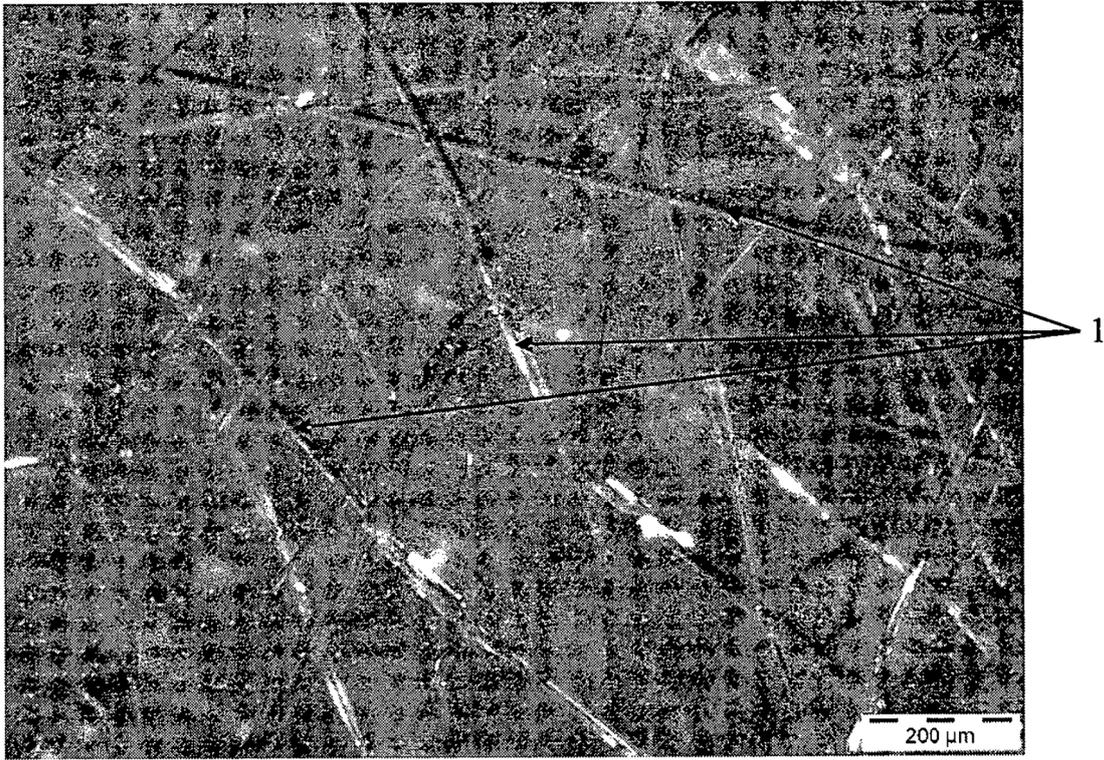


Figura 1

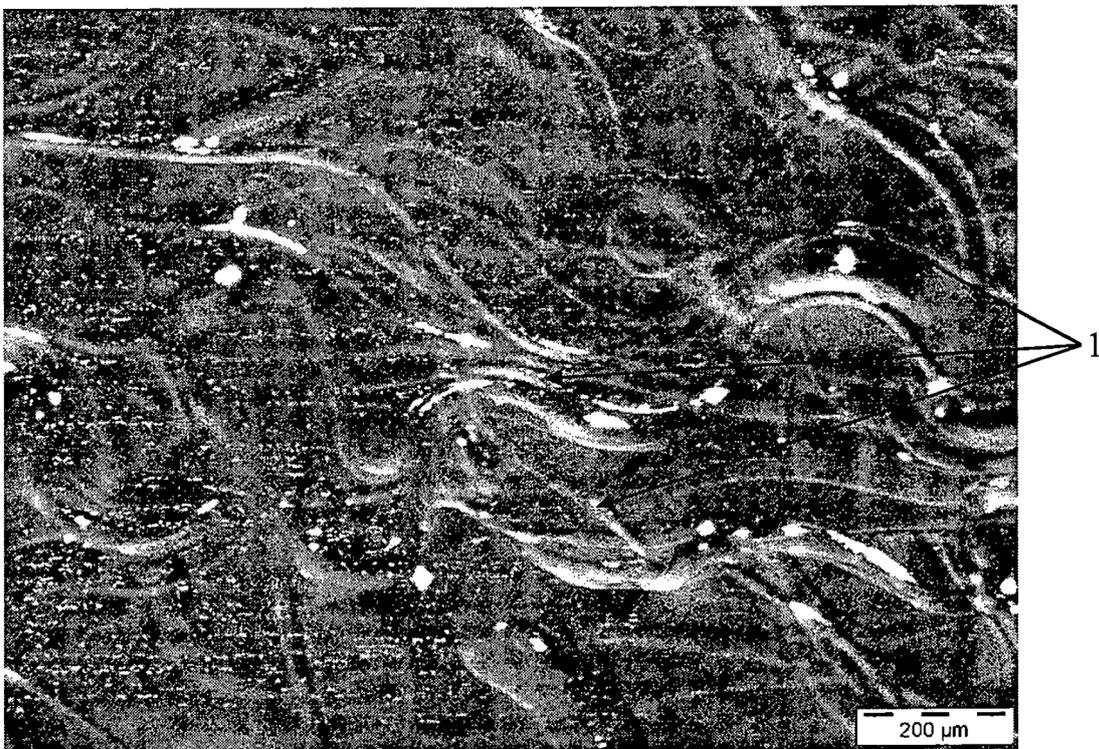


Figura 2

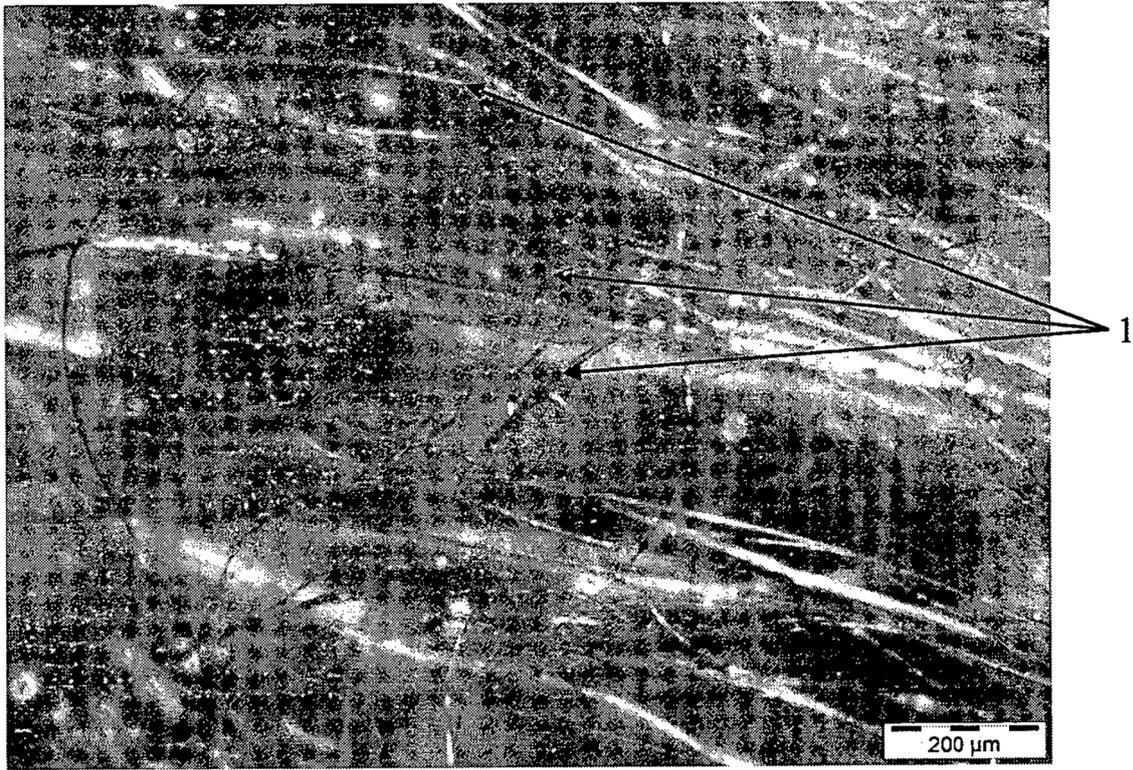


Figura 3

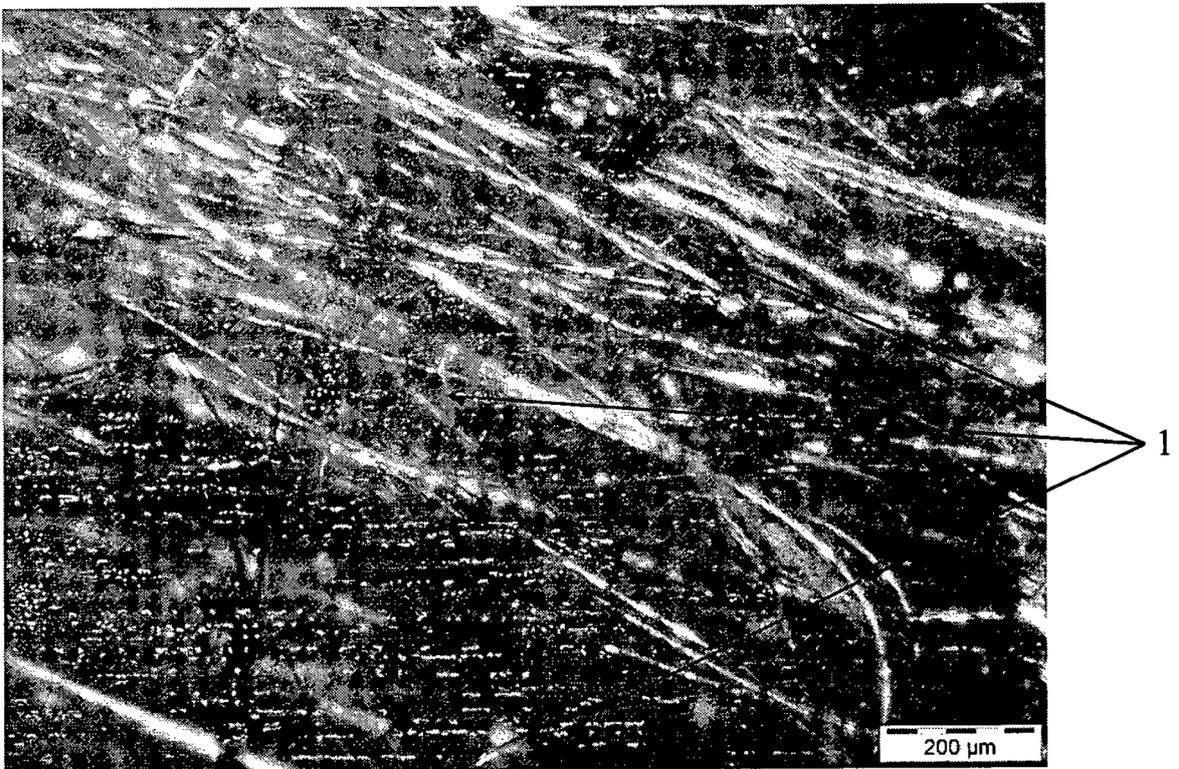


Figura 4