(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 659 173**

(51) Int. Cl.:

A61L 15/26 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2011** **PCT/US2011/036590**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2011** **WO11146359**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2011** **E 11784012 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018** **EP 2571540**

(54) Título: **Matriz sintética reabsorbible reforzada para aplicaciones hemostáticas**

(30) Prioridad:

17.05.2010 US 781103

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

MOLOYE-OLABISI, OLAJOMPO;
SHETTY, DHANURAJ, S.;
VAN HOLTEN, ROBERT, W. y
ZHONG, DEGANG

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 659 173 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

Matriz sintética reabsorbible reforzada para aplicaciones hemostáticas

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a un dispositivo hemostático bioabsorbible que es útil como un constructo para su uso en dispositivos médicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] El control de la hemorragia es esencial en procedimientos quirúrgicos para mejorar los resultados y acortar la duración de la cirugía en el quirófano. Varios materiales hemostáticos incluido el material basado en celulosa oxidada se han utilizado como apósito en una variedad de procedimientos quirúrgicos, incluyendo neurocirugía, cirugía abdominal, cirugía cardiovascular, cirugía torácica, cirugía de cabeza y cuello, cirugía pélvica y procedimiento de tejido de la piel y subcutáneo.

[0003] En general se acepta usar tejidos de varias capas en relación con los procedimientos médicos. Por ejemplo, telas de capas múltiples se utilizan como almohadillas de propósitos múltiples, apósitos para heridas, mallas quirúrgicas, incluyendo mallas de reparación de hernia, mallas de prevención de la adhesión y mallas de refuerzo de tejidos, dispositivos de cierre de defecto, y hemostáticos.

[0004] La patente de EE.UU. nº 5.593.441 a Lichtenstein et al describe una prótesis de material compuesto que tiene preferiblemente una hoja de malla de polipropileno que permite el crecimiento del tejido, tal como malla Marlex®. Esta referencia describe que se pueden utilizar otros materiales quirúrgicos que son adecuados para el refuerzo de tejido y el cierre del defecto, incluyendo mallas absorbibles tales como una malla de poliglactina 910 (Vicryl®). La prótesis de material compuesto de Lichtenstein et al también tiene una barrera de anti-adhesión, preferiblemente una hoja de elastómero de silicona. Esta referencia sugiere generalmente que una celulosa oxidada regenerada, tal como barrera de adhesión absorbible Interceed® (TC7) (disponible comercialmente de Ethicon, Inc., en Somerville, N.J.) se puede usar como la barrera de adhesión para producir una prótesis de material compuesto que tiene eficacia a corto plazo.

[0005] La patente de EE.UU. nº 5.686.090 a Schilder et al describe el uso de un forro polar en combinación con una película no absorbible o absorbible para evitar mis-crecimientos al tejido adyacente y para reducir las adherencias. Schilder et al describen generalmente que el polipropileno, poliéster, poliglactina, polidioxanona o poliglecaprona 25 se pueden usar como el material de lana o el material de película. La solicitud de patente de EE.UU. publicada 2006/00084930, a Dhanaraj et al, describe una tela de múltiples capas absorbible reforzada que se puede utilizar en dispositivos médicos específicamente para aplicaciones de ingeniería de tejidos. La matriz comprende primero la preparación de un sitio de reparación para la implantación, y luego disponer el tejido de varias capas absorbible reforzadas en el sitio. La primera tela no tejida absorbible comprende fibras que comprenden polímeros alifáticos de poliéster, copolímeros o mezclas de los mismos; mientras que el segundo tejido absorbible o tejido de punto comprende oxidar fibras de celulosa regeneradas. Aunque las células se siembran en el componente 9010 PLGA de la matriz antes de que migra a través de la matriz de material no tejido y entra en contacto con el componente ORC. El componente ORC típicamente se descompone en aproximadamente dos semanas y los componentes de degradación crean un ambiente ácido que puede no ser propicio para la proliferación celular o viabilidad. La presente invención aborda esto por tener una matriz sintética totalmente absorbible que no crea tal entorno que no es propicio para la viabilidad celular.

[0006] La patente de EE.UU. Nº 4.626.253 a Broadnax et al, describe un dispositivo que se refiere a una pinza hemostática quirúrgica (SURGICEL) para el control de la hemorragia, y más particularmente, a un tejido anudado de celulosa oxidada que tiene un manejo superior y propiedades hemostáticas. La Patente de Estados Unidos Nº 7.666.803 a Shetty et al. describe el método de hacer o reforzar la tela de capas múltiples absorbible que puede ser utilizado como una pinza hemostática. La matriz comprende primero la preparación de un sitio de reparación para la implantación, y luego disponer el tejido de varias capas absorbible reforzado en el sitio. La primera tela no tejida absorbible comprende fibras que comprenden polímeros de poliéster alifáticos, copolímeros o mezclas de los mismos; mientras que el segundo tejido absorbible o tejido de punto comprende oxidar fibras de celulosa regeneradas. El método también describe las densidades y espesores adecuados que pueden ser utilizados para hacer la matriz en esa invención particular. Sin embargo, en ciertas aplicaciones donde se requiere tanto la función de la hemostasia como un aumento de la propiedad mecánica durante un período más largo de tiempo, la matriz mencionada no satisfará ambos requisitos debido principalmente a sus propiedades mecánicas más débiles.

[0007] La solicitud de patente estadounidense publicada 2008/0033333 a MacPhee et al describe el uso de DEXON (matriz tejida de ácido poliglicólico) como un material de soporte para el fibrinógeno y la trombina. Patente de Estados Unidos Nº 6.762.336 describe el uso de ácido glicólico o polímeros lácticos basados en ácido o copolímeros (VICRYL) como una capa para soportar las capas de sándwich de fibrinógeno y trombina. De manera similar, las

almohadillas de sellador de fibrina que se describieron por haberse desarrollado por la Cruz Roja Americana se describen en varios artículos, tales como The Potential Utility of Fibrin Sealant Dressing in Repairing of Vascular Injury in Swine, Bijan Kheirabadi et al., Journal of Trauma Injury, Infection and Critical Care, enero 2007, pp. 94-103 y Comparison of 10 Different Hemostatic Dressings in an Aortic Injury, Jill Sondeen et al., Journal of Trauma, Injury, Infection and Critical Care, febrero de 2003, pp. 280-285.

[0008] WO2006/044881 se refiere a una tela de múltiples capas que comprende una primera tela no tejida absorbible y un segundo tejido absorbible o tejido de punto, y su método de fabricación. WO2008/051758 se refiere a un método de fabricación de un apósito que tiene al menos una proteína, que comprende las etapas de aplicar al menos una proteína a un apósito a través de medios convencionales; y sometiendo además el apósito que tiene la proteína al respecto a presión que varía de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 39.500 psi durante aproximadamente 2 a aproximadamente 6 segundos.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0009] La presente invención está dirigida a una tela hemostática sintética que comprende al menos un agente hemostático en una sola capa, no tejida de un primer tejido absorbible que comprende copolímero de poliglicólido/polilactida y un segundo tejido absorbible que comprende polidioxanona, en el que ambas telas están en forma de grapas y dicho tejido hemostático sintético está libre de cualquier material celulósico o polisacárido oxidado de acuerdo con la reivindicación 1. La tela no tejida absorbible se compone de fibras que comprenden polímeros alifáticos de poliéster, copolímeros, o mezclas de los mismos. Los poliésteres alifáticos se sintetizan típicamente en una polimerización de apertura de anillo de monómeros incluyendo, pero no limitados a, ácido láctico, lactida (incluyendo mezclas L, D, meso y D, L), ácido glicólico, glicolida, épsilon-caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona), y carbonato de trimetileno (1,3-dioxan-2-ona). La presente invención está dirigida a una tela hemostática que comprende al menos un agente hemostático en una sola capa no tejida de un primer tejido absorbible que comprende copolímero de poliglicólido/polilactida y un segundo tejido absorbible que comprende polidioxanona, en el que ambas telas están en forma de grapa.

[0010] El primer tejido absorbible puede consistir esencialmente de un copolímero de glicolida/lactida en una composición 90/10 mol/mol. El primer tejido absorbible puede tener la forma de una grapa que tiene una longitud de aproximadamente 1,9 a 6,4 cm (0,75 a 2,5 pulgadas). El segundo tejido absorbible puede tener la forma de una grapa que tiene una longitud de 1,9 a 6,4 cm (0,75 a 2,5 pulgadas). Una o ambas de estas grapas pueden ser rizadas, química o mecánicamente. La relación en peso de las primeras grapas de tejido a las segunda grapas de tejido puede ser de aproximadamente 70:30. La mezcla de materiales básicos se puede compactar a un espesor de aproximadamente 1,5 mm y una densidad de aproximadamente 100 mg/cc.

[0011] En una realización, el dispositivo hemostático está sustancialmente libre de cualquier material polisacárido oxidado. En una realización, el agente hemostático comprende trombina. En otra realización, el agente hemostático en el dispositivo hemostático comprende trombina y fibrinógeno.

[0012] La presente invención también está dirigida a un método para usar la tela hemostática descrita anteriormente como un dispositivo médico. El dispositivo médico descrito anteriormente preferiblemente proporciona hemostasia cuando se aplica a un tejido o herida que requiere hemostasia. Más particularmente, el dispositivo puede controlar y disminuir hemorragia leve a moderada dentro de un período de tiempo efectivo de desde aproximadamente 1 a aproximadamente 10 minutos.

[0013] La presente invención también está dirigida a un método para fabricar una tela hemostática descrita anteriormente comprende las etapas de suspensión de la trombina y fibrinógeno en un hidrocarburo perfluorado para formar una suspensión y la aplicación de la suspensión a la tela no tejida absorbible. La actividad de la trombina en la tela hemostática puede variar de aproximadamente 20 a 500 IU/cm2, y el fibrinógeno en el vendaje puede variar de aproximadamente 2 a 15 mg/cm2. El método puede incluir además la etapa de esterilización de la tela hemostática, tal como por radiación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0014] El tejido absorbible reforzado es un material no tejido que comprende al menos dos fibras de polímero sintético y uno o más agentes hemostáticos. La tela no incluye cantidades importantes de celulosa o polisacáridos oxidados como una capa separada o combinada como parte de la capa no tejida. Ejemplos de polisacáridos celulósicos o oxidados que previamente han sido utilizados en dispositivos hemostáticos incluyen celulosa oxidada y los derivados neutralizados de los mismos. Por ejemplo, la celulosa puede ser celulosa carboxílica-oxidada o aldehída-oxidada. La celulosa regenerada y una descripción detallada de cómo hacer que la celulosa oxidada regenerada se exponga en la patente de Estados Unidos Nº 3.364.200, Patente de Estados Unidos Nº 5.180.398, y la Patente de Estados Unidos Nº 4.626.253. Si bien tales materiales celulósicos derivados han demostrado mejorar la hemostasis, la presente invención disfruta de ciertas ventajas, particularmente cuando se usa en combinación con agentes en forma de partículas o hemostáticos liofilizados, tales como trombina y fibrinógeno.

[0015] La primera tela no tejida absorbible se compone de fibras que comprenden copolímero de poliglicólido/polilactida. En una realización, el primer material de fibra polimérica se compone esencialmente de una mezcla de copolímero de glicólido y lactida, tal como un copolímero de poli (glicólido-co-lactida) (PGLA, 90/10 mol/mol) y polidioxanona (PDO). Los dos materiales se procesan en una sola capa de material de fibra no tejida y se combinan preferiblemente en una relación en peso de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 60:40, más preferiblemente aproximadamente 70:30 de PGLA y PDO. La relación en peso PLGA a PDO en la mezcla no tejida puede ser de 10:90 a 90:10, más preferiblemente en el intervalo de 70:30.

[0016] En una realización, poli (glicólido-co-lactida) (PGLA, 90/10 mol/mol) es la masa fundida hilada en una fibra polimérica. Un hilo de múltiples filamentos de PGLA se consolida, se riza y se corta en grapas que tiene una longitud de 0,25 a 7,6 cm (0,1 a 3,0 pulgadas), preferiblemente entre 1,9 a 6,4 cm (0,75 a 2,5 pulgadas). PDO se gira por fusión en fibra polimérica. Un hilo de múltiples filamentos de PDO se consolida, riza y corta en grapas que tiene una longitud de 0,25 a 7,6 cm (0,1 a 3,0 pulgadas), preferiblemente entre 1,9 a 6,4 cm (0,75 a 2,5 pulgadas). La mezcla de estos materiales básicos que consisten esencialmente en PGLA/PDO con una relación en peso de 70/30 fue cardada para crear un bloque de material fibroso no tejido y luego se compacta a un espesor de aproximadamente 0,25 a 2,5 mm, preferiblemente de 1,25 a 1,75 mm y una densidad de 50 a 200 mg/cc, preferiblemente de 75 a 125 mg/cc.

[0017] Un método de fabricación de la tela descrita en el presente documento es mediante el siguiente procedimiento. Fibras de polímeros absorbibles, que tienen un tamaño de denier por fibra de aproximadamente 1 a 4, se pueden consolidar a hilo de multifilamento de 80 a 120 denier y después a aproximadamente hilo de 800 a 1200 denier, térmicamente engarzado y luego cortado para grapar teniendo una longitud entre aproximadamente 1,9 a 6,4 cm (0,75 y 2,5 pulgadas). La grapa puede ser alimentada en una máquina cardada seca de multi-rodillo una o más veces y cardada en un bloque de material fibroso no tejido uniforme, mientras que la humedad se controla entre aproximadamente 20-60% a una temperatura ambiente de 15 a 24°C. Por ejemplo, el bloque de material fibroso no tejido uniforme se puede hacer usando una tarjeta de cilindro superior de un solo cilindro, que tiene un cilindro principal cubierto por los rodillos alternos y rodillos de desprendimiento, donde el bloque de material fibroso se quitó de la superficie del cilindro por un rodillo peinador y se depositó sobre una rodillo colector. El tejido absorbible reforzado puede entonces ser rastreado por lavado en un disolvente apropiado y secado en condiciones suaves durante 10-30 minutos.

[0018] La tela se lavó usando disolventes adecuados para disolver cualquier acabado de hilado. Los disolventes incluyen, pero no se limitan a, alcohol isopropílico, hexano, acetato de etilo y cloruro de metileno. El tejido se secó a continuación en condiciones de proporcionar un secado suficiente y reducir al mínimo la contracción.

[0019] La pinza hemostática descrita en este documento proporciona y mantiene una hemostasia eficaz cuando se aplica a una herida que requiere hemostasia. Hemostasia eficaz, como se usa en este documento, es la capacidad de controlar y/o disminuir la hemorragia de leve a moderada en un tiempo efectivo, tal como se reconoce por los expertos en el arte de la hemostasis. Otras indicaciones de la hemostasia efectiva pueden ser proporcionadas por las normas reguladoras gubernamentales y similares. Ejemplos de sangrado leve a moderado incluyen, sin limitación, hemorragia debido a la resección del bazo, resección hepática, traumatismo de hígado romo, y traumatismo de bazo romo.

[0020] El sustrato no tejido descrito anteriormente puede incluir uno o más agentes hemostáticos. Agentes hemostáticos, para los propósitos de esta solicitud, son agentes que tienen un efecto hemostático, más preferiblemente, enlentecen, impiden y eventualmente detienen el sangrado en el lugar de la lesión. Un método para producir un efecto hemostático en el sitio de una lesión consiste en introducir uno o más agentes que se encuentran en el proceso de cascada de coagulación sanguínea que pueden reaccionar uno con el otro u otros agentes presentes de forma natural en el cuerpo. La trombina se ha utilizado para producir un efecto hemostático, mientras que en otra forma de realización, la trombina y el fibrinógeno se utilizan conjuntamente para producir el efecto hemostático deseado. Los componentes adicionales, tales como calcio, también pueden proporcionarse para mejorar aún más el efecto hemostático.

[0021] En una realización, la tela no tejida bioabsorbible retiene trombina sólida y/o fibrinógeno sólido en polvo, forma de partículas sin separación y con una mínima pérdida del polvo de su superficie debido en parte a los medios para la adición del agente hemostático y la naturaleza no tejida del sustrato. En un método preferido para la aplicación de la trombina y/o fibrinógeno a la matriz, uno o más productos biológicos que contienen soluciones se liofilizaron por separado. Los materiales liofilizados entonces se muelen en polvos utilizando un molino superfino, molino de bolas o un molino de cuchillas enfriado. Los polvos se pesaron y se suspendieron juntos en un fluido portador en el que las proteínas no son solubles. Un fluido portador preferido es un hidrocarburo perfluorado, incluyendo, pero no limitado a HFE-7000, HFE-7100, HFE-7300 y PF-5060 (disponible comercialmente de 3M de Minnesota). Cualquier otro fluido portador en el que las proteínas no se disuelven puede ser utilizado, tales como alcoholes, éteres u otros fluidos orgánicos. La suspensión se mezcla a fondo y se aplica a la tela no tejida absorbible a través de medios convencionales tales como pulverización húmeda, seca o electrostática, recubrimiento por inmersión, pintura, o aspersión, manteniendo una temperatura ambiente de aproximadamente 15 a 24°C y humedad

relativa de aproximadamente 10 a 60%, preferiblemente no más de 30%. El apósito de una sola capa se seca a continuación a temperatura ambiente y se envasa en un recipiente de barrera de humedad adecuado. El apósito que tiene la trombina y/o fibrinógeno no contiene más de 25% de humedad, preferiblemente humedad no más de 15%, y más preferiblemente no más de 5% de humedad.

[0022] La trombina y/o fibrinógeno pueden ser derivados de animales, humanos, o pueden ser recombinantes. La actividad de la trombina en el apósito puede estar en el intervalo de aproximadamente 20 a 500 IU/cm^2, preferiblemente de aproximadamente 20 a 200 IU/cm^2, y lo más preferiblemente aproximadamente 50 a 200 IU/cm^2. La actividad de fibrinógeno en el vendaje puede estar en el intervalo de aproximadamente 2 a 15 mg/cm^2, preferiblemente de aproximadamente 3 a 12 mg/cm^2, y lo más preferiblemente alrededor de 5 a 10 mg/cm^2. La cantidad de trombina y/o polvo de fibrinógeno se aplica preferiblemente a la tela no tejida en una cantidad suficiente para cubrir su superficie de tal manera que ninguna zona está visiblemente desprovista de cobertura. El polvo puede sentarse en su mayoría en la parte superior de la tela no tejida o penetra más preferiblemente en la tela no tejida.

[0023] Como un apósito quirúrgico, el apósito descrito en este documento puede usarse como un complemento de los dispositivos de cierre primario de la herida, tales como dispositivos de cierre arterial, grapas y suturas, para sellar fugas potenciales de gases, líquidos o sólidos, así como para proporcionar hemostasia. Por ejemplo, el apósito puede ser utilizado para sellar el aire del tejido o fluidos a partir de órganos y tejidos, incluyendo pero no limitado a, la bilis, linfa, líquido cefalorraquídeo, fluidos gastrointestinales, fluidos intersticiales y orina.

[0024] El hemostato descrito en este documento tiene aplicaciones médicas adicionales y se puede utilizar para una variedad de funciones clínicas, incluyendo, pero sin limitarse a matriz/sustrato, es decir, recubrimiento de fibrinógeno/trombina, el refuerzo de tejido, y refuerzo, es decir, para anastomosis gastrointestinal o vascular, aproximación, es decir, para conectar anastomosis que son difíciles de realizar (es decir, bajo tensión), y la liberación de tensión. La matriz de hemostato puede promover adicionalmente y posiblemente mejorar el proceso de curación de tejido natural en todos los eventos anteriores. Este apósito puede ser utilizado internamente en muchos tipos de cirugía, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía cardiovascular, periférica-vascular, cardiotorácica, ginecológica, neurocirugía y cirugía general. La pinza hemostática también puede ser utilizada para conectar dispositivos médicos (por ejemplo, mallas, clips y películas) a los tejidos, tejido a tejido, o dispositivo médico a dispositivo médico.

EJEMPLO 1 Una matriz de una sola capa de PGLA/PDO

[0025] Poli (glicólido-co-lactida) (PGLA, 90/10 mol/mol) es hilada por fusión en la fibra polimérica. Un hilo de múltiples filamentos se consolida, riza y corta en el material básico PGLA que tiene una longitud de 5,1 cm (2,0 pulgadas). Polidioxanona (PDO) es hilada por fusión en la fibra polimérica. Un hilo de mono-filamento se consolida, riza y corta en el material básico PDO que tiene una longitud de 5,1 cm (2,0 pulgadas). La mezcla de materiales básicos de PGLA/PDO se combina en una relación en peso de 70/30 y se carda para crear un bloque de material fibroso no tejido y luego se compacta a un espesor de aproximadamente 1,5 mm y una densidad de aproximadamente 100 mg/cc.

EJEMPLO 2

[0026] Un modelo de sangrado leve a moderada fue creado al realizar una incisión de 15 mm de largo y 3 mm de profundidad en un bazo porcino. Un matriz PGLA/PDO como se describe en el Ejemplo 1 se aplica a la zona quirúrgica y se aplica taponamiento durante dos minutos. La hemostasia se comprueba durante 30 segundos después del taponamiento de dos minutos. Si el sangrado de flujo libre no se observa dentro de los 30 segundos, se observa el tiempo para la hemostasia. Si se observa sangrado de flujo libre, se vuelve a aplicar un taponamiento de 30 segundos hasta que se logre la hemostasia o hasta que el período de prueba alcance diez minutos, que se define como un fallo en la hemostasia. Las tres muestras de prueba alcanzaron la hemostasis en 3,14 ± 1,26 minutos (Tabla 1).

Tabla 1. Hemostasis de la matriz de PGLA/PDO en el modelo de bazo

Muestra Nº	1	2	3	Media	DE
Hemostasis (min)	2,00	2,92	4,50	3,14	1,26

EJEMPLO 3

[0027] La propiedad mecánica de la tela reforzada se caracteriza en una prueba in vitro. El material de matriz PGLA/PDO descrito en el Ejemplo 1 se corta en tiras (aproximadamente 0,95 cm (3/8 pulgadas) de ancho por 5,1 cm (2 pulgadas) de largo). La resistencia a la tracción de la tela se evalúa entonces en condiciones secas y húmedas usando un analizador de tracción de Instron. En condiciones húmedas, las tiras se colocan en un tubo cónico que contiene tampón PBS a pH 7,4 a 37°C. La resistencia a la tracción de las tiras se mide a continuación, en

120 minutos, 4 días, 7 días, 11 días, y 14 días. Los valores de resistencia a la tracción de los materiales PGLA/PDO, como se describe en el Ejemplo 1, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resistencia a la tracción de PGLA/PDO en condiciones secas y húmedas

	Seco	120min	4 dias	7 días	11 días	14 dias
Resistencia a la tracción (Newton/cm)	63,2±10,7	58,6±4,8	50,3±3,7	35,3±6,7	17,5±4,9	11,0±2,0

EJEMPLO 4

[0028] Un dispositivo hemostático que combina el material de matriz PGLA/PDO y uno o más agentes hemostáticos se pueden preparar mediante el recubrimiento de fibrinógeno y trombina sobre el material de matriz de PGLA/PDO del Ejemplo 1 para la gestión de hemorragia grave. Tal "combinación de producto" se construye mediante el recubrimiento de fibrinógeno porcino y la trombina sobre la matriz de PGLA/PDO tal como se describe en el Ejemplo 1. La matriz de PGLA/PDO se corta en el tamaño de 5 x 10 cm y se esteriliza por irradiación gamma (25 a 35 kGy). La variación de cantidad de fibrinógeno y trombina porcina (véase la tabla 3) se mezclan a fondo con aproximadamente 6,5 ml de HFE-7000. La suspensión se vierte en una bandeja de 5,5 x 10,5 cm y la matriz de PGLA/PDO se sumerge en la bandeja. Los dispositivos hemostáticos recubiertos se secan al aire durante aproximadamente 30 minutos. Las condiciones ambientales se mantienen a 24C y 45% de humedad relativa durante todo el proceso. El apósito se seca al vacío y se envasa en bolsa de plástico con gas nitrógeno. El apósito envasado se esteriliza de nuevo por rayo electrónico (8 a 12,5 kGy). La eficacia del apósito se ensaya en el modelo de hemorragia grave (modelo de nefrectomía parcial porcina). Los resultados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Tiempo de hemostasia de PGLA/PDO con diferentes niveles de fibrinógeno y trombina

Muestra ID	Matriz	Fibrinógeno (mg/cm^2)	Trombina (IU/cm^2)	Hemostasis (min)
A	PLGA/PDO	0	0	9,5±4,0
B	PLGA/PDO	0	100	6,5±5,2
C	PLGA/PDO	9	0	6,1±2,2
D	PLGA/PDO	5	20	3,8 ± 1,6
E	PLGA/PDO	5	50	<3,0
F	PLGA/PDO	5	100	3,8 ± 1,5
G	PLGA/PDO	9	20	6,1 ± 0,1
H	PLGA/PDO	9	50	6,2 ± 0,1
I	PLGA/PDO	9	100	6,2 ± 2,6

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

[0029] Poli (glicólido-co-lactida) (PGLA, 90/10 mol/mol) es hilada por fusión en la fibra polimérica. Un hilo de múltiples filamentos se consolida, riza y corta en el material básico PGLA que tiene una longitud de 5,1 cm (2,0 pulgadas). Los materiales básicos de PGLA se cardan para crear un bloque de material fibroso no tejido y se compacta a un espesor de aproximadamente 2,3 mm y una densidad de aproximadamente 59 mg/cc. Un modelo de sangrado leve a moderado fue creado por hacer una incisión de 15 mm de largo y 3 mm de profundidad en un bazo porcino. La matriz de PGLA se aplica a la zona quirúrgica y se aplica taponamiento durante dos minutos. La hemostasia se comprueba durante 30 segundos después del taponamiento de dos minutos. Si el sangrado de flujo libre no se observa dentro de los 30 segundos, se observó el tiempo para la hemostasia. Si se observa sangrado de flujo libre, un taponamiento a 30 segundos se vuelve a aplicar hasta que se logre la hemostasia o hasta que el período de prueba alcance diez minutos, que se define como un fallo en la hemostasia. Dos muestras se ensayaron y ambas alcanzaron hemostasis (5,5 y 4,75 minutos).

REIVINDICACIONES

1. Un tejido hemostático sintético que comprende al menos un agente hemostático en una sola capa, no tejida de un primer tejido absorbible que comprende copolímero de poliglicólido/polilactida y un segundo tejido absorbible que comprende polidioxanona, en el que ambas telas están en forma de grapa y dicho tejido hemostático sintético está libre de cualquier material celulósico o polisacárido oxidado.

2. La tela hemostática sintética de la reivindicación 1, en la que el primer tejido absorbible consiste esencialmente de un copolímero de glicolida/lactida a una composición de 90/10 mol/mol.

3. La tela hemostática sintética de la reivindicación 2, en la que el primer tejido absorbible comprende una grapa que tiene una longitud de 1,9 a 6,4 cm (0,75 a 2,5 pulgadas).

4. La tela hemostática sintética de la reivindicación 1 en la que el agente hemostático comprende trombina.

5. La tela hemostática sintética de la reivindicación 1, en la que se engarza la grapa.

6. La tela hemostática sintética de la reivindicación 4, en la que el segundo tejido absorbible comprende grapas que tienen una longitud de 1,9 a 6,4 cm (0,75 a 2,5 pulgadas).

7. La tela hemostática sintética de la reivindicación 6, en la que se engarza la grapa.

8. La tela hemostática sintética de la reivindicación 4, en la que el agente hemostático comprende además fibrinógeno.

9. La tela hemostática sintética de la reivindicación 1, en la que la relación en peso de las primeras grapas de tejido de las segundas grapas de tejido es 70:30.

10. La tela hemostática sintética de la reivindicación 9, en la que la mezcla de las grapas se compacta a un espesor de aproximadamente 1,5 mm.

11. La tela hemostática sintética de la reivindicación 10, en la que la mezcla de las grapas se compacta a una densidad de aproximadamente 100 mg/cm^3.

12. Un agente hemostático para su uso en un método para proporcionar la hemostasis mediante la aplicación de dicho agente hemostático en una tela hemostática sintética a un tejido o herida que requiere hemostasis, comprendiendo dicho tejido hemostático sintético al menos un dicho agente hemostático en una sola capa no tejida de un primer tejido absorbible que comprende copolímero de poliglicólido/polilactida y un segundo tejido absorbible que comprende polidioxanona de acuerdo con cualquier reivindicación precedente.

13. Un agente hemostático para su uso según la reivindicación 12 en el que dicho uso comprende proporcionar el control y la reducción de leve a moderada de la hemorragia dentro de un período de tiempo efectivo de 1 a 10 minutos.

14. Un tejido hemostático sintético de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una resistencia a la tracción (Newton/cm) de:

a. aproximadamente 63 en condición seca;
b. aproximadamente 59 en condición húmeda durante 120 minutos;
c. aproximadamente 50 en condición húmeda durante 4 días;
d. aproximadamente 35 en condición húmeda durante 7 días;
e. aproximadamente 18 en condición húmeda durante 11 días;
f. aproximadamente 11 en condición húmeda durante 14 días.

15. Un método para fabricar una tela hemostática sintética de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a. la suspensión de trombina y fibrinógeno en un hidrocarburo perfluorado para formar una suspensión; y
b. la aplicación de la suspensión a la tela no tejida absorbible.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la actividad de la trombina en la tela hemostática sintética varía de aproximadamente 20 a 500 UI/cm^2, y el fibrinógeno en las gamas de apósitos varía de aproximadamente 2 a 15 mg/cm^2.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende además la etapa de esterilización de la tela hemostática sintética.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el apósito para heridas se esteriliza por radiación.