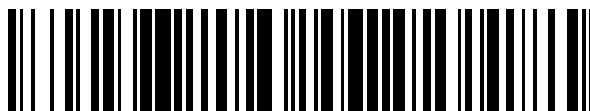


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 195**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 35/14 (2015.01)
A61K 31/74 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A01N 43/04 (2006.01)
C07K 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2000** **PCT/US2000/15998**
87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2000** **WO00076533**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2000** **E 00942742 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018** **EP 1185288**

54 Título: **Composiciones hemoactivas y procedimientos para su fabricación y uso**

30 Prioridad:

10.06.1999 US 330315

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2018

73 Titular/es:

FUSION MEDICAL TECHNOLOGIES, INC.
(100.0%)
1615 PLYMOUTH STREET
MOUNTAIN VIEW, CA 94043, US

72 Inventor/es:

REICH, CARY, J.;
OSAWA, A., EDWARD y
TRAN, HELEN

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 662 195 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

Composiciones hemoactivas y procedimientos para su fabricación y uso

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

10 [0001] La presente invención se refiere en general a composiciones poliméricas biocompatibles y a procedimientos para su producción y uso. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones para inducir la hemostasia y la administración de sustancias bioactivas.

15 [0002] La capacidad de inhibir la hemorragia en un paciente (hemostasia) y de administrar sustancias bioactivas al paciente (administración de fármacos) son ambos de gran importancia médica. A lo largo de los años, se han desarrollado para ambos propósitos numerosos dispositivos, composiciones y agentes biológicos. Como ningún dispositivo, composición, o estrategia puede satisfacer todas las necesidades médicas, sigue existiendo una necesidad de proporcionar modalidades alternativas y mejoradas para lograr tanto la hemostasia como la administración de fármacos.

20 [0003] En particular, sería deseable proporcionar composiciones nuevas y alternativas que sean adecuadas para la realización de uno o ambos de hemostasia y administración de fármacos a los pacientes. Preferiblemente, tales composiciones deben ser una matriz conveniente para la administración tópica a heridas quirúrgicas y/o traumáticas a las estructuras de tejido o la piel de un paciente. En particular, dichas composiciones debe estar secas, ser capaces de almacenamiento durante periodos prolongados, estar en una lámina o en otra forma fácilmente manipulable para facilitar la colocación, requieren una preparación mínima por un usuario antes de su uso, ser relativamente fáciles de fabricar, ser
25 compatibles con la administración de una amplia variedad de agentes biológicos y otros agentes activos, y similares. En el caso de materiales hemostáticos, sería particularmente ventajoso ser capaz de eliminar el exceso de material sin causar más sangrado u otros eventos adversos. Al menos algunos de estos objetivos se cumplirán por las realizaciones de la invención descritas más adelante.

30 2. Descripción de la técnica anterior

[0004] Los polímeros de administración de fármacos inyectables biodegradables se describen en la patente de Estados Unidos N° 5.384.333 y por Jeong et al. (1997) "Nature", 388: 860-862. Los hidrogeles biodegradables para la administración de fármacos liberación controlada se describen en la patente de Estados Unidos N° 4.925.677. Los
35 sistemas de administración de fármacos a base de colágeno reabsorbibles se describen en las patentes de Estados Unidos Nos. 4.347.234 y 4.291.013. Las películas biocompatibles a base de aminopolisacárido para la administración de fármacos se describen en las patentes de Estados Unidos Nos. 5.300.494 y 4.946.870. Los portadores solubles en agua para la administración de taxol se describen en la patente de Estados Unidos No. 5.648.506.

40 [0005] Los polímeros se han usado como portadores de agentes terapéuticos para efectuar una liberación localizada y sostenida (Langer, et al, Rev. Macro Chem Phys, C23 (1), 61, 1983; Controlled Drug Delivery, Vol. I y II, Bruck, SD, (ed.), CRC Press, Boca Raton, Fla, 1983; Leong et al, Adv Drug Delivery Review, 1: 199, 1987). Estos sistemas de administración de agentes terapéuticos simulan la perfusión y ofrecen el potencial de una eficacia terapéutica mejorada y una toxicidad sistémica reducida.

45 [0006] Otras clases de polímeros sintéticos que se han propuesto para la administración de fármacos de liberación controlada incluyen poliésteres (Pitt, et al, Controlled Release of Bioactive Materials, R. Baker, Ed, Academic Press, New York, 1980); poliamidas (Sidman, et al, Journal of Membrane Science, 7: 227, 1979); poliuretanos (Maser, et al, Journal of Polymer Science, Polymer Symposium, 66: 259, 1979); polioctoésteres (Heller, et al, Polymer Engineering Scient., 21: 727, 1981); y polianhídridos (Leong, et al, Biomaterials, 7: 364, 1986). La patente de Estados Unidos No. 5.595.735 describe una composición de pasta de trombina utilizando polietilenglicoles como portadores.

50 [0007] Las composiciones que contienen colágeno que han sido alteradas mecánicamente para alterar sus propiedades físicas se describen en las patentes de Estados Unidos Nos. 5.428.024, 5.352.715; y 5.204.382. Estas patentes se refieren generalmente a colágenos fibrilares e insolubles. Una composición de colágeno inyectable se describe en la patente de Estados Unidos No. 4.803.075. Una composición ósea/de cartilago inyectable se describe en la patente de Estados Unidos No. 5.516.532. Una matriz de administración a base de colágeno que comprende partículas secas en el intervalo de tamaños de 5 µm a 850 µm que pueden estar en suspensión en agua y que tienen una densidad de carga superficial particular se describe en el documento WO 96/39159. Una preparación de colágeno que tiene un tamaño de partícula de
60 1 µm a 50 µm útil como una pulverización de aerosol para formar un apósito para heridas se describe en la patente de Estados Unidos No. 5.196.185. Otras patentes que describen composiciones de colágeno incluyen las patentes de Estados

Unidos Nos. 5.672.336 y 5.356.614. El documento US-A-4885161 da a conocer un apósito para heridas en forma de pasta gelificada.

[0008] Un hidrogel polimérico, no erosionable, que puede ser reticulado e inyectado a través de una jeringa se describe en el documento WO 96/06883.

[0009] Las siguientes solicitudes en trámite, asignadas al cesionario de la presente solicitud, contienen materia relacionada: USSN 09/032.370, presentada el 27 de febrero de 1998; USSN 08/903.674, presentada el 31 de julio de 1997; USSN 60/050.437, presentada el 18 de junio de 1997; USSN 08/704.852, presentada el 27 de agosto de 1996; USSN 08/673.710, presentada el 19 de junio de 1996; USSN 60/011.898, presentada el 20 de febrero de 1996; USSN 60/006.321, presentada el 7 de noviembre de 1996; USSN 60/006.322, presentada el 7 de noviembre de 1996; USSN 60/006.324, presentada de noviembre 7, 1996; y USSN 08/481.712, presentada el 7 de junio de 1995. El documento WO 98/08550, que reivindica prioridad del documento USSN 08/903.674, describe polímeros biológicos reticulados que son útiles como un componente de los materiales de la presente invención. Una composición de acuerdo con la presente invención se expone en la reivindicación 1 y un procedimiento para fabricar esa composición se expone en la reivindicación 20.

[0010] Según la presente invención, los materiales hemoactivos comprenden un polímero biológicamente compatible secado, reticulado que forma un hidrogel cuando se expone a la sangre y un polímero biológicamente compatible no reticulado que se solubiliza cuando se expone a la sangre. Un polímero reticulado se dispersa en una matriz seca del polímero no reticulado, y los materiales se administran a los puntos quirúrgicos, heridas, y otras regiones diana en el tejido que son objeto de hemorragia o que, en cualquier caso, tienen sangre presente. Por "hemoactivo", se quiere decir que las composiciones interaccionarán de alguna manera con la sangre cuando se exponen a la sangre. Como mínimo, el polímero biocompatible no reticulado se solubilizará en presencia de sangre y liberará el polímero biológicamente compatible reticulado de modo que pueda hidratarse y formar un gel a medida que absorbe agua de la sangre. De este modo, el polímero biológicamente compatible no reticulado forma un aglutinante que mantiene el polímero reticulado en una forma deseable antes de su uso. Habitualmente, las composiciones estarán en forma de una lámina, que tiene habitualmente un grosor en el intervalo de 1 mm a 25 mm, preferiblemente de 2 mm a 15 mm. Alternativamente, los materiales se pueden conformar en polvos, gránulos, grandes bloques, tapones, cilindros, tubos, tubos hendidos, u otras formas que pueden administrarse o colocarse convenientemente en los sitios de tejido diana. Adicionalmente, los materiales "hemoactivos" pueden incluir otros agentes bioactivos capaces de proporcionar bioactividades deseables. De particular interés, los materiales hemoactivos pueden incluir agentes hemostáticos, tales como agentes de coagulación de la sangre, por ejemplo, la trombina, que inducirá la actividad hemostática del material. Puede administrarse una amplia variedad de otros agentes bioactivos, incluyendo otras proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos, moléculas biológicamente activas inorgánicas y orgánicas tales como enzimas, inhibidores de enzimas, antibióticos, agentes antineoplásicos, agentes bacteriostáticos, agentes bactericidas, agentes antivirales, anestésicos, agentes antiinflamatorios, hormonas, agentes antiangiogénicos, anticuerpos, neurotransmisores, y similares. Pueden proporcionarse componentes adicionales en las composiciones, tales como agentes tampón, antioxidantes, conservantes, modificadores de viscosidad, modificadores de la solubilidad, y similares, con el fin de mejorar o modificar las propiedades o la vida útil del material. Preferiblemente, los materiales se esterilizarán y mantendrán en un envase estéril. Los procedimientos de esterilización convencionales incluyen radiación γ , exposición a óxido de etileno, radiación con haz electrónico, tratamiento aséptico, y similares.

[0011] Las composiciones de la presente invención comprenderán preferiblemente polímeros biológicamente compatibles reticulados que son relativamente persistentes, que tienen generalmente un tiempo de degradación de al menos 1 día, que tienen preferiblemente un tiempo de degradación en el intervalo de 2 días a 60 días. En cambio, los polímeros biológicamente compatibles no reticulados que forman el aglutinante tendrán una vida muy corta y habitualmente se disolverán en la sangre o medios acuosos a temperatura fisiológica (37°C) en menos de 15 minutos, preferiblemente desde 30 segundos a 10 minutos. Los polímeros reticulados preferidos se fragmentarán, es decir, estarán presentes en los materiales como partículas secas discretas que, tras la hidratación posterior, tendrán un tamaño en el intervalo de 0,01 mm a 5 mm, preferiblemente de 0,05 mm a 1 mm. Los polímeros reticulados serán hinchables, y tendrán un hinchamiento en equilibrio cuando se hidrata completamente en el intervalo de 200% a 5000%, preferiblemente de 500% a 1000%.

[0012] El hinchamiento en equilibrio, expresado como porcentaje, se define como la relación de la diferencia entre el peso húmedo y el peso seco en equilibrio del polímero reticulado y el peso seco del polímero de la siguiente manera:

$$\text{Hinchamiento en equilibrio (\%)} = \frac{\text{Peso seco} - \text{Peso húmedo}}{\text{Peso seco}} \times 100$$

El peso húmedo en equilibrio se mide después de que el polímero haya tenido un período prolongado de tiempo en contacto con el agente humectante, después de lo cual el polímero ya no puede captar más agente humectante adicional significativo. Por ejemplo, se dice que un polímero reticulado que capta cinco veces su peso seco en agua en equilibrio tiene un hinchamiento en equilibrio del 500% en agua. Se dice que un polímero reticulado que no capta agua (es decir, su peso húmedo en equilibrio es el mismo que su peso en seco) tiene un hinchamiento en el equilibrio del 0% en agua.

[0013] El polímero reticulado habitualmente será el componente predominante del material, estando habitualmente presente en de 50% en peso a 95% en peso del peso total del material, estando preferiblemente presente de 80% en peso a 95% en peso del peso total del material. El aglutinante, en cambio, formará habitualmente una parte mucho más pequeña del material, habitualmente estará presente en de 50% en peso a 1% en peso del peso total del material, estando habitualmente presente en de 20% en peso a 1% en peso. Habitualmente, también se proporcionará un plastificante en el material, habitualmente dentro de la fase no reticulada del material, y estando habitualmente presente en de 1% en peso a 20% en peso del peso total del material, estando habitualmente presente en de 3% en peso a 15% en peso del material. Opcionalmente, el plastificante puede estar presente tanto en el polímero no reticulado como en el polímero reticulado. Los plastificantes preferidos incluyen polietilenglicol, sorbitol, y glicerol.

[0014] El polímero que está reticulado puede ser una proteína, hidratos de carbono, polímero o copolímero no biológico formador de hidrogel, u otro polímero biológicamente compatible o combinación de polímeros que pueden formar un hidrogel. Los polímeros preferidos incluyen proteínas, tales como gelatina, colágeno, albúmina, hemoglobina, fibrinógeno, fibrina, fibronectina, elastina, queratina, laminina, caseína, y similares. Los hidratos de carbono preferidos y polímeros derivados de hidratos de carbono incluyen glicosaminoglicanos, almidones, celulosas, hemicelulosas, xilano, agarosa, alginato, quitosano, y similares. Los polímeros y copolímeros no biológicos formadores de hidrogel de ejemplo incluyen poliácridatos, polimetacrilatos, poliácridamidas, polímeros de polivinilo, poliláctidos-glicólidos, policaprolactonas, polioxietilenos, y copolímeros de los mismos. Habitualmente, se seleccionará el grado de reticulación del polímero reticulado para proporcionar una capacidad de hinchamiento deseada dentro del intervalo establecido anteriormente.

[0015] El polímero biológicamente compatible no reticulado será normalmente una proteína o un hidrato de carbono y puede ser el mismo polímero que el polímero que está reticulado. Las proteínas de ejemplo incluyen gelatina, colágeno, elastina, albúmina, queratina, y similares. Los hidratos de carbono de ejemplo incluyen glicosaminoglicanos, alginato, almidón, celulosa, derivados de los mismos, y similares. El polímero no reticulado también puede ser un polímero soluble en agua no biológico, tal como cualquiera de los polímeros y copolímeros formadores de hidrogel establecidos anteriormente. Un material hemoactivo particularmente preferido y de ejemplo, de acuerdo con la presente invención, comprende una matriz seca de polímero de gelatina no reticulado y polímero de gelatina reticulado seco presente en forma de partículas dispersadas en la matriz seca de gelatina. Tales composiciones se describen con mayor detalle en la sección experimental más adelante.

[0016] Cuando se administra un agente activo, el agente activo puede estar presente en el polímero no reticulado o el polímero reticulado, o ambos. Cuando está presente sólo en el polímero no reticulado, el agente activo se liberará sustancialmente inmediatamente cuando el material se disuelve primero al entrar en contacto con la sangre. Cuando está presente en el polímero no reticulado, el material se liberará mucho más gradualmente, habitualmente durante todo el tiempo en el que se degrada el polímero reticulado. Opcionalmente, se pueden proporcionar los mismos o diferentes agentes activos en las dos fases diferentes del material con el fin de proporcionar diferentes velocidades de liberación controlada del agente o agentes bioactivos.

[0017] Los materiales de la presente invención pueden formarse como láminas, polvos, gránulos, tapones, tubos, tubos hendidos, cilindros, o similares, tal como se ha descrito en general anteriormente. Tales formas del material se producen preferiblemente de forma estéril (por ejemplo, por tratamiento aséptico) o se esterilizan y se presentan en envases estériles como parte de kits. Además de los envases estériles que contienen las formas sólidas de los materiales, los kits normalmente también contendrán instrucciones para el uso estableciendo procedimientos para inhibir la hemorragia o la administración de fármacos mediante la colocación de los materiales esterilizados en un sitio diana en el tejido, por ejemplo, una herida u otro sitio de tejido sangrante. Como un aspecto adicional de la presente invención, los materiales hemoactivos de la presente invención pueden fabricarse mediante la disolución de un polímero biológicamente compatible no reticulado de los tipos descritos anteriormente en un medio acuoso. Las partículas de polímero biológicamente compatible reticulado como se describe anteriormente se suspenden a continuación en el medio acuoso. El medio acuoso se seca a continuación para formar una fase sólida que comprende las partículas poliméricas secas en una matriz seca del polímero no reticulado. La liofilización (secado por congelación) es la técnica de secado preferida, aunque el secado al aire, secado asistida por calor, secado por pulverización, moldeo, y otros procedimientos también podrían utilizarse en ciertas circunstancias.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0018]

La figura 1 es una ilustración esquemática de una lámina del material hemoactivo de la presente invención en colocación en una zona de tejido que sangra.

5 La figura 2 es una ilustración esquemática de la zona de tejido que sangra de la figura 1 después de que el material se haya colocado y se haya formado un hidrogel por la absorción de sangre.

La figura 3 es una ilustración esquemática de kits de acuerdo con la presente invención que comprende diversas formas de material hemoactivo, instrucciones de uso, y envasado.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES ESPECÍFICAS

10 **[0019]** Las composiciones según la presente invención comprenden materiales hemostáticos secos que incluyen un polímero biológicamente compatible reticulado y un polímero biológicamente compatible no reticulado. Por "biólogicamente compatible" se entiende que los materiales cumplen con los criterios establecidos en la norma ISO 10993-1 (Organización Internacional de Normalización, Ginebra, Suiza). Generalmente, los materiales biológicamente compatibles estarán libres de sustancias pirógenas y no causarán efectos biológicos adversos cuando se aplican a tejido humano de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación. Habitualmente, las composiciones de la presente invención serán reabsorbibles. Por "reabsorbible" se quiere decir que las composiciones se degradarán o solubilizarán cuando se colocan directamente sobre o en un sitio diana en el cuerpo de un paciente durante un periodo de tiempo de menos de un año, habitualmente de 1 día a 120 días. Habitualmente, los componentes de polímero no reticulados de los materiales de la presente invención se degradarán o solubilizarán mucho más rápidamente, habitualmente en varios minutos o menos. El polímero reticulado restante formará un hidrogel en el sitio de colocación, donde el hidrogel se mantendrá en el tiempo, pero será reabsorbible, tal como se acaba de indicar.

25 **[0020]** Los polímeros reticulados preferidos de acuerdo con la presente invención se describen en detalle en la solicitud en trámite del solicitante N° de Serie 09/032.370, presentada el 27 de febrero de 1998. Los polímeros biológicamente compatibles reticulados pueden ser reticulados moleculares. Por "reticulado molecular", se entiende que los materiales comprenden moléculas de polímero (es decir, cadenas individuales) que están unidas por puentes compuestos de cualquiera de un elemento, un grupo o un compuesto, en los que los átomos de la cadena principal de las moléculas de polímero están unidos por enlaces químicos. Alternativamente, los polímeros reticulados se pueden formar mediante interacciones no covalentes, tales como iónicas o hidrófobas. La reticulación puede efectuarse de varias maneras, tal como se describirá en mayor detalle a continuación.

35 **[0021]** Por "hidrogel", se quiere decir que la composición comprende un coloide acuoso de fase única en el que un polímero biológico o no biológico, tal como se define en más detalle a continuación, absorbe agua o un tampón acuoso. Preferiblemente, los hidrogeles tendrán poca o ninguna agua libre, es decir, el agua no se puede eliminar del hidrogel mediante filtración simple, antes de su uso.

40 **[0022]** Por "porcentaje de hinchamiento", se quiere decir que el peso seco se resta del peso húmedo, dividido por el peso seco y multiplicado por 100, donde el peso húmedo se mide después de que el agente humectante se haya eliminado lo más completamente posible desde el exterior del material, por ejemplo, por filtración, y donde el peso seco se mide después de la exposición hasta una temperatura elevada durante un tiempo suficiente para evaporar el agente humectante, por ejemplo, 2 horas a 120°C.

45 **[0023]** "Hinchamiento en equilibrio" se define como el porcentaje de hinchamiento en equilibrio después de que el material polimérico se haya estado sumergido en un agente humectante durante un período de tiempo suficiente para que el contenido de agua sea constante, habitualmente de 18 a 24 horas.

50 **[0024]** "Sitio diana" es la ubicación a la que el material de hidrogel se va a administrar. Habitualmente, el sitio diana será la ubicación de tejido de interés, pero en algunos casos, el hidrogel puede administrarse o dispensarse a una ubicación cerca de la ubicación de interés, por ejemplo, cuando se hincha el material in situ para cubrir la ubicación de interés.

55 **[0025]** Los polímeros reticulados de la presente invención se pueden formar a partir de polímeros biológicos y no biológicos. Los polímeros biológicos adecuados incluyen proteínas, tales como gelatina, colágeno soluble, albúmina, hemoglobina, caseína, fibrinógeno, fibrina, fibronectina, elastina, queratina, laminina, y derivados y combinaciones de los mismos. Particularmente preferido es el uso de gelatina o colágeno no fibrilar soluble, más preferiblemente gelatina, y las formulaciones de gelatina de ejemplo se exponen a continuación. Otros polímeros biológicos adecuados incluyen polisacáridos, tales como glicosaminoglicanos (por ejemplo, ácido hialurónico y sulfato de condroitina), derivados de almidón, xilano, derivados de celulosa, derivados de hemicelulosa, agarosa, alginato, quitosano, y derivados y combinaciones de los mismos. Los polímeros no biológicos adecuados se seleccionarán para ser degradables mediante cualquiera de dos mecanismos, es decir, (1) descomposición de la cadena principal polimérica o (2) degradación de las cadenas laterales que dan lugar a la solubilidad acuosa. Los polímeros formadores de hidrogel no biológicos de ejemplo

incluyen los sintéticos, tales como poliacrilatos, polimetacrilatos, poliacrilamidas, resinas de polivinilo, poliláctidos-glicólicos, policaprolactonas, polioxietilenos, y derivados y combinaciones de los mismos.

[0026] Las moléculas de polímero pueden reticularse de cualquier manera adecuada para formar un hidrogel acuoso de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, las moléculas poliméricas pueden reticularse usando agentes de reticulación bifuncionales o polifuncionales que se unen covalentemente a dos o más cadenas de moléculas del polímero. Los agentes de reticulación bifuncionales de ejemplo incluyen aldehídos, epóxidos, succinimidas, carbodiimidas, maleimidas, azidas, carbonatos, isocianatos, divinil sulfona, alcoholes, aminas, imidatos, anhídridos, haluros, silanos, diazoacetato, aziridinas y similares. Alternativamente, la reticulación puede lograrse mediante el uso de oxidantes y otros agentes, tales como peryodatos, que activan las cadenas laterales o restos en el polímero, de manera que pueden reaccionar con otras cadenas laterales o restos para formar los enlaces de reticulación. Un procedimiento adicional de reticulación comprende la exposición de los polímeros a la radiación, tal como radiación γ para activar el polímero lateral para permitir reacciones de reticulación. También son adecuados procedimientos de reticulación deshidrotérmica. La reticulación deshidrotérmica de la gelatina se puede lograr manteniéndola a una temperatura elevada, habitualmente de 120°C, durante un periodo de al menos 8 horas. El aumento del grado de reticulación, tal como se manifiesta en una disminución en el porcentaje de hinchamiento en el equilibrio, se puede lograr mediante la elevación de la temperatura de mantenimiento, la extensión de la duración del tiempo de mantenimiento, o una combinación de ambos. Operando bajo presión reducida se puede acelerar la reacción de reticulación. A continuación, se describen los procedimientos preferidos para la reticulación de moléculas de gelatina.

[0027] Los procedimientos de ejemplo para la producción de gelatinas reticuladas moleculares son de la siguiente manera. Se obtiene la gelatina y se coloca en un tampón acuoso para formar un hidrogel no reticulado, que tiene habitualmente un contenido de sólidos de 1% a 70% en peso, habitualmente de 3% a 10% en peso. La gelatina se reticula, habitualmente por exposición a glutaraldehído (por ejemplo, 0,01% a 0,05% p/p, durante la noche a de 0°C a 15°C en un tampón acuoso), peryodato de sodio (por ejemplo, 0,05 M mantenido a de 0°C a 15°C durante 48 horas) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida ("EDC") (por ejemplo, de 0,5% a 1,5% p/p, durante la noche a temperatura ambiente), o por exposición a aproximadamente 0,3 a 3 megarads de radiación gamma o radiación de haces de electrones. Alternativamente, las partículas de gelatina pueden suspenderse en un alcohol, preferiblemente alcohol metílico o alcohol etílico, con un contenido de sólidos de 1% a 70% en peso, habitualmente de 3% a 10% en peso, y se reticulan por exposición a un agente de reticulación, habitualmente glutaraldehído (por ejemplo, de 0,01% a 0,1% p/p, durante la noche a temperatura ambiente). En el caso de los aldehídos, el pH generalmente se mantendrá de aproximadamente 6 a 11, preferiblemente de 7 a 10. Cuando se reticulan con glutaraldehído, las reticulaciones parecen formarse a través de bases de Schiff que pueden estabilizarse por reducción posterior, por ejemplo, mediante tratamiento con borohidruro de sodio. Después de la reticulación, los gránulos resultantes pueden lavarse en agua y opcionalmente aclararse en un alcohol y se secan. La gelatina reticulada resultante puede entonces utilizarse, tal como se describe en más detalle más adelante. Alternativamente, la gelatina puede alterarse mecánicamente antes o después de la reticulación, también tal como se describe en más detalle más adelante.

[0028] Los procedimientos de ejemplo para producir composiciones de gelatina reticulada molecular que tienen un porcentaje de hinchamiento en equilibrio en el intervalo de aproximadamente 200% a aproximadamente 5000%, preferiblemente de 500% a 1000%, son como se indican a continuación. Se obtiene la gelatina y se coloca en un tampón acuoso (habitualmente a un pH de 6 a 11, preferiblemente a un pH entre 7 y 10) que contiene un agente de reticulación en solución (habitualmente glutaraldehído, preferiblemente a una concentración de 0,01% a 0,1% p/p) para formar un hidrogel, que tiene habitualmente un contenido de sólidos de 1% a 70% en peso, habitualmente de 3% a 10% en peso. El hidrogel se mezcla bien y se mantiene durante la noche a 0°C-15°C a medida que tiene lugar la reticulación. A continuación, se aclara tres veces con agua desionizada, opcionalmente se aclara dos veces con un alcohol (preferiblemente alcohol metílico, alcohol etílico o alcohol isopropílico) y se deja secar a temperatura ambiente. Opcionalmente, el hidrogel puede tratarse con borohidruro de sodio para estabilizar adicionalmente la reticulación.

[0029] Los polímeros biológicamente compatibles no reticulados pueden formarse a partir de muchos de los mismos polímeros descritos anteriormente para los componentes reticulados. Mediante el uso de los polímeros en una forma no reticulada, sin embargo, los polímeros generalmente serán menos persistentes en presencia de sangre u otro medio acuoso y por tanto son adecuados como aglutinantes para mantener juntos los materiales reticulados de la presente invención. Los polímeros de proteínas no reticulados particularmente adecuados incluyen gelatina, colágeno, elastina, albúmina, queratina, y similares. Otros hidratos de carbono no reticulados y polímeros derivados de hidratos de carbono adecuados incluyen glicosaminoglicanos, alginato, almidón, celulosa, derivados de los mismos, y similares. En la preparación de las composiciones de la presente invención, los polímeros no reticulados habitualmente primero se suspenderán en un medio adecuado, normalmente un medio acuoso, que tiene añadidos tampones adecuados, aglutinantes secundarios, plastificantes, conservantes, antioxidantes, agentes bioactivos, o similares. Una vez que el polímero no reticulado se suspende a una concentración adecuada, habitualmente en el intervalo de 0,2% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,25% en peso a 2% en peso, se añadirá el polímero reticulado, habitualmente en forma de

partículas secas. Después de que la dispersión del polímero reticulado se haya mezclado bien en la solución del polímero no reticulado, la suspensión se puede secar mediante cualquier técnica convencional. Preferiblemente, el medio se extenderá en una capa fina, habitualmente de 1 mm a 25 mm, dependiendo de la concentración de sólidos en el medio, y se liofilizará para producir un material seco, similar a una esponja, que puede entonces ser esterilizado y utilizado en los procedimientos descritos a continuación. Alternativamente, la solución del polímero no reticulado, que también puede contener otros agentes activos o bioactivos, puede filtrarse de forma estéril y combinarse en un entorno estéril con el polímero reticulado esterilizado por otros medios y llevarse a cabo un procesamiento posterior en condiciones asépticas. Otras técnicas de secado adecuadas incluyen secado al aire, secado por calor, secado por pulverización, moldeo o similares. Si bien se prefiere el uso de materiales de tipo lámina, los materiales se pueden conformar adicionalmente en otras geometrías, tales como gránulos, tapones, cilindros, medios cilindros, tubos, o similares, para usos específicos. El uso de tapones puede ser preferible en el caso de la obturación de las vías vasculares, tales como punciones percutáneas en una arteria femoral u otra arteria o vena.

[0030] Las composiciones de la presente invención pueden combinarse adicionalmente con otros materiales y componentes, tales como el componente o componentes bioactivos a administrar al paciente, modificadores de la viscosidad, tales como hidratos de carbono y alcoholes, y otros materiales destinados a otros fines, tal como para controlar la velocidad de resorción. Los componentes bioactivos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, proteínas, hidratos de carbono, polisacáridos, ácidos nucleicos y moléculas biológicamente activas inorgánicas y orgánicas, tales como enzimas, inhibidores de enzimas, antibióticos, agentes antineoplásicos, agentes bacteriostáticos, agentes bactericidas, agentes antivirales, agentes hemostáticos, anestésicos locales, agentes antiinflamatorios, hormonas, agentes antiangiogénicos, anticuerpos, neurotransmisores, fármacos psicoactivos, fármacos que afectan los órganos reproductivos y oligonucleótidos, tales como oligonucleótidos antisentido. Dichos componentes bioactivos habitualmente estarán presentes a concentraciones relativamente bajas, habitualmente por debajo de 10% en peso de las composiciones, habitualmente por debajo del 5% en peso, y a menudo por debajo de 1% en peso. Dos o más de tales agentes activos se pueden combinar en una sola composición y/o dos o más composiciones se pueden usar para administrar diferentes componentes activos, donde dichos componentes pueden interactuar en el punto de administración.

[0031] Los agentes hemostáticos ilustrativos incluyen trombina, el fibrinógeno y los factores de coagulación. Los agentes hemostáticos, tales como trombina, se pueden añadir en concentraciones que varían de 50 a 10.000 unidades de trombina por gramo de la composición (peso seco), preferiblemente de aproximadamente 100 unidades de trombina por gramo a aproximadamente 5000 Unidades de trombina por gramo.

[0032] Opcionalmente, los materiales de la presente invención pueden incluir un plastificante para aumentar la maleabilidad, flexibilidad y velocidad de solubilización. El plastificante puede ser un alcohol, tal como polietilenglicol, sorbitol o glicerol, siendo preferiblemente polietilenglicol que tiene un peso molecular que varía de aproximadamente 200 a 1000 D, siendo preferiblemente aproximadamente 400 D. Los plastificantes estarán presentes en las composiciones de aproximadamente 1% de los sólidos en peso a 20% de los sólidos en peso, habitualmente de 3% de los sólidos en peso a 15% de los sólidos en peso, de la composición. Habitualmente, el plastificante estará presente por lo menos en la fase de polímero no reticulado del material, pero también puede estar presente en la fase de polímero reticulado. Convenientemente, el plastificante se puede añadir a la solución del polímero no reticulado que se forma antes de la adición del polímero reticulado.

[0033] Las composiciones de la presente invención son particularmente adecuadas para inhibir la hemorragia (que causa la hemostasia) sobre y/o administrar fármacos a una superficie de tejido desgastado o dañado, por ejemplo, cualquier superficie del órgano incluyendo el hígado, bazo, corazón, riñón, intestino, vasos sanguíneos, órganos vasculares, y similares. Una lámina u otra forma de material seco se aplican de manera que la zona desgastada o dañada que sangra activamente esté completamente cubierta. Los agentes hemostáticos adecuados incluyen trombina, fibrinógeno y otros factores de coagulación, tal como se describen por ejemplo en las patentes de Estados Unidos Nos. 5.411.885.; 4.627.879; 4.265.233; 4.298.598; 4.362.567; 4.377.572; y 4.442.655. Convenientemente, los componentes catalíticos del agente de hemostasis, por ejemplo, trombina, pueden también añadirse a las composiciones de la presente invención.

[0034] Con referencia ahora a las figuras 1 y 2, se ilustra la colocación de una lámina 10 de material hemoactivo de acuerdo con la presente invención sobre un sitio B de hemorragia y el tejido T. La lámina 10 puede recortarse al tamaño antes de la aplicación y a continuación, se colocará sobre el tejido en su forma seca. La lámina se ajustará a cualquier irregularidad en la superficie del tejido e inmediatamente comenzará a absorber agua de la sangre presente en el sitio. En cuestión de minutos, el componente de polímero no reticulado del material empezará a disolverse y liberará las partículas reticuladas, de manera que puedan ajustarse aún más estrechamente a la geometría del sitio. Las partículas reticuladas entonces comenzarán a absorber agua e hincharse, tal como se muestra generalmente en la figura 2. Los agentes hemostáticos, tales como trombina, pueden ser liberados del componente polimérico no reticulado sustancialmente de forma inmediata, y con el tiempo por el componente reticulado. Se puede lograr la inhibición sustancialmente completa de la

hemorragia. Opcionalmente, otros agentes bioactivos pueden administrados al sitio usando la misma lámina de material.

[0035] Con referencia ahora a la figura 3, los kits de acuerdo con la presente invención comprenderán una lámina 10 u otra forma de material polimérico seco de la presente invención, tal como gránulos 12, tapones 14, o similares. Los materiales se formarán de forma estéril o se esterilizarán, preferentemente mediante esterilización terminal usando radiación γ , óxido de etileno, radiación con haz electrónico, y similares. Aunque todavía en forma estéril, los materiales se envasarán en un envase estéril 20, tal como una bolsa, tubo, bandeja, caja, o similar. Las instrucciones de uso que exponen un procedimiento de colocación del material sobre el tejido en presencia de sangre, por ejemplo, en una herida o sitio quirúrgico, también se proporcionarán como parte del kit.

[0036] Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración, no a modo de limitación.

EXPERIMENTAL

EJEMPLO 1: MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS PARA LA PRODUCCIÓN DE POLVO DE GELATINA NO RETICULADA

[0037] Se agitó corio bovino (Spears Co. PA) en una solución acuosa de hidróxido de sodio (Spectrum Chemical Co., CA) (0,1 M a 1,5 M, preferentemente 0,4 M a 1,2 M) durante un período de 1 a 18 horas (preferiblemente de una a cuatro horas) a una temperatura de 2°C a 30°C (preferiblemente de 22°C a 30°C). A continuación, la suspensión de corio se neutralizó usando un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico (Spectrum Chemical Co., CA) y a continuación la fase líquida neutralizada se separó del corio insoluble por filtración a través de un tamiz. A continuación, el corio se lavó con agua no pirógena y un alcohol, tal como alcohol isopropílico (Spectrum Chemical Co., CA). Después de 3 a 12 lavados, el corio se suspendió en agua no pirógena y la suspensión de corio/agua se puede calentar a continuación de 50°C a 90°C, preferiblemente de 60°C a 80°C para gelatinizar térmicamente el corio. Durante el ciclo de gelatinización, el pH de la suspensión de corio/agua se ajustó y se controló de pH 3 a pH 11, preferiblemente de pH 6 a pH 9. Además, el corio insoluble en la suspensión puede alterarse por agitación y/o homogeneización. La alteración puede tener lugar antes, durante o después del ciclo de gelatinización térmica. La gelatinización térmica se llevó a cabo durante una a seis horas. Después de la gelatinización, se aclaró la suspensión. La suspensión de gelatina se deshidrató mediante secado a de 15°C a 40°C, preferiblemente de 20°C a 35°C. La gelatina seca, donde seca implica un contenido de humedad inferior al 20% en peso, se alteró a continuación mediante molienda.

EJEMPLO 2: MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA MEZCLA COMPUESTA LIOFILIZADA DE BIOPOLÍMERO RETICULADO Y NO RETICULADO EN FORMA DE LÁMINA

[0038] Se produjo polvo de gelatina no reticulada a partir de corio bovino (Spears Co., PA) como en el Ejemplo 1. Una porción de la gelatina se utilizó para fabricar partículas de gelatina reticulada, de aproximadamente 0,02 mm a 1,5 mm de diámetro, mediante la suspensión del polvo de gelatina a del 2,0% al 4,0% de sólidos en peso en una solución acuosa a un pH entre 7 y 10 que contiene de 0,0025% a 0,075% en peso de glutaraldehído durante 18 a 24 horas a de 5°C a 15°C. Los sólidos se separaron del tampón de suspensión mediante sedimentación o filtración, se aclararon con agua y se resuspendieron en una solución de borohidruro de sodio, de 0,00833% a 0,0667% en peso, a un pH entre 7 y 12, preferiblemente de 7 a 9. Después de una a seis horas, las partículas de gelatina reticulada resultantes se separaron de la fase acuosa mediante filtración o sedimentación, se aclararon con agua y se secaron a temperatura ambiente.

[0039] Se produjo una solución de 30 ml fue producida que contenía (en peso) de 0,1% a 2,0% de polvo de gelatina no reticulada, de 0,1% a 2,0% de polietilenglicol (Spectrum Chemical, Gardena, CA) de un peso molecular promedio de 400 D, y de 5.000 unidades a 10.000 unidades de trombina bovina (Gentrac, Inc., Middleton, WI) en agua desionizada o tampón que contiene ascorbato. Se añadieron de 1,0 g a 4,0 g de partículas de gelatina reticulada a esta solución y se suspendieron. Se vertieron aproximadamente de 25 a 30 g de la suspensión resultante en una placa de metal, de aproximadamente 7,5 cm de diámetro, que después se colocó en un baño de alcohol y hielo seco durante 5 a 10 minutos. La placa y su contenido se mantuvieron a continuación durante aproximadamente una hora a -40°C y a continuación se colocó en un frasco de liofilización y se transfirió a una unidad de liofilización Labconco, donde se dejó proceder con la liofilización durante 18 horas. Al final de la liofilización, la placa contenía un disco sólido flexible, esponjoso, ligeramente frágil de un material compuesto, de aproximadamente 2 mm a 8 mm de grosor, comprendía partículas de gelatina reticulada mantenidas dentro de una matriz de gelatina no reticulada y otros aditivos. El material compuesto se almacenó en una bolsa de plástico sellada a temperatura ambiente hasta su uso o se transfirió a una bolsa Chex-All (Propper, Long Island City, NY) para su envío para ser irradiada con γ .

EJEMPLO 3: USO DE MATERIAL COMPUESTO LIOFILIZADO COMO AGENTE HEMOSTÁTICO

[0040] Se administró heparina por vía intravenosa a un cerdo cruzado Hampshire/Yorkshire de tipo granja (Pork Power

Farms, Turlock, CA) para prolongar el tiempo de coagulación activado (ACT) del animal hasta aproximadamente tres a cinco veces su valor de línea de base. Se produjo quirúrgicamente un terrón circular de poca profundidad, de aproximadamente 1 cm de diámetro, en el bazo del cerdo para probar la eficacia hemostática del material compuesto liofilizado. La lesión resultante sangró libremente. Una pieza del material compuesto liofilizado, preparado como en el Ejemplo 2 y de aproximadamente 2,0 cm x 3,0 cm de tamaño, se aplicó a la lesión con una compresión durante dos minutos. Después de extraer la compresión, no se observó hemorragia. Tres minutos más tarde, se produjo una ligera nueva hemorragia en zonas no totalmente en contacto con el material. El material adicional se aplicó con compresión durante un minuto. Después de extraer la compresión, no se observó más hemorragia. La lesión pareció estar sellada con una mezcla de sangre coagulada y el material compuesto aplicado.

EJEMPLO 4: USO DE MATERIAL COMPUESTO LIOFILIZADO COMO AGENTE HEMOSTÁTICO

[0041] Se creó quirúrgicamente un terrón poco profundo, de aproximadamente 1 cm x 1 cm, en el hígado de un cerdo cruzado Hampshire/Yorkshire de tipo granja (Pork Power Farms, Turlock, CA) para probar la eficacia hemostática del material compuesto se liofilizó. La lesión resultante sangró libremente. Se aplicó una pieza de 2 cm x 3 cm de material compuesto liofilizado, preparado como en el Ejemplo 2, a la lesión con compresión durante un minuto. Después de extraer la compresión, no se observó hemorragia. La lesión pareció estar sellada con una mezcla de sangre coagulada y el material compuesto aplicado.

EJEMPLO 5: USO DE MATERIAL COMPUESTO LIOFILIZADO COMO AGENTE HEMOSTÁTICO

[0042] Se administró heparina por vía intravenosa a un cerdo cruzado Hampshire/Yorkshire de tipo granja (Pork Power Farms, Turlock, CA) para prolongar el tiempo de coagulación activado (ACT) del animal hasta aproximadamente tres a cinco veces su valor de línea de base. A continuación, se creó quirúrgicamente un terrón de poca profundidad, de aproximadamente 1 cm x 1 cm, en el hígado para probar la eficacia hemostática del material compuesto liofilizado. La lesión resultante sangró libremente. Se aplicó una pieza de 2 cm x 3 cm de material compuesto liofilizado, preparado como en el Ejemplo 2, a la lesión con compresión durante un minuto. Después de extraer la compresión, no se observó hemorragia de este sitio. La lesión pareció estar sellada con una mezcla de sangre coagulada y el material compuesto aplicado.

EJEMPLO 6: IRRADIACIÓN DEL MATERIAL COMPUESTO LIOFILIZADO

[0043] Se produjeron láminas de material compuesto liofilizado como en el Ejemplo 2, se selaron en bolsas Chex-All (Propper, Long Island City, NY), y se sometieron a radiación γ a 25-40 kGy (2,5-4,0 Mrad) (una dosis esterilizante típica) a temperatura ambiente (Sterigenics, Hayward, CA).

EJEMPLO 7: USO DEL MATERIAL IRRADIADO COMO AGENTE HEMOSTÁTICO

[0044] Se administró heparina por vía intravenosa a un cerdo de tipo granja para prolongar el tiempo de coagulación activado (ACT) del animal hasta aproximadamente tres a cinco veces su valor de línea de base. Se creó quirúrgicamente una depresión de poca profundidad, de aproximadamente 2 cm x 0,5 cm, en el hígado para probar la eficacia hemostática del material producido en el ejemplo 6. La lesión resultante sangró libremente. Se aplicó una pieza de 3 cm x 0,5 cm de material producido en el ejemplo 6 a la lesión con compresión durante dos minutos. Después de extraer la compresión, no se observó hemorragia. La lesión pareció estar sellada con una mezcla de sangre coagulada y el material compuesto aplicado. Veinte minutos después de la aplicación, se eliminó el exceso de material del sitio con fórceps. Esto no alteró el sellado y no se observó una hemorragia posterior.

EJEMPLO 8: USO DEL MATERIAL IRRADIADO COMO AGENTE HEMOSTÁTICO

[0045] Se administró heparina por vía intravenosa a un cerdo de tipo granja para prolongar el tiempo de coagulación activado (ACT) del animal hasta aproximadamente tres a cinco veces su valor de línea de base. Se creó quirúrgicamente un agujero, de aproximadamente 1,0 cm de diámetro, de forma completa a lo largo del hígado del cerdo para probar la eficacia hemostática del material producido en el ejemplo 6. La lesión resultante sangró libremente. Se plegó y se colocó una tira del material producido en el ejemplo 6, de aproximadamente 0,5 cm x 3,0 cm de tamaño, a la lesión como una gasa y se mantuvo en el lugar con compresión durante aproximadamente dos minutos. Después de liberar la compresión, no se observó hemorragia. Después de la irrigación con solución salina, no se observó más hemorragia. La lesión pareció estar sellada con una mezcla de sangre coagulada y el material compuesto aplicado.

[0046] Aunque lo anterior es una descripción completa de las realizaciones preferidas de la invención, pueden usarse diversas alternativas, modificaciones y equivalentes. Por lo tanto, la descripción anterior no debe tomarse como una limitación del alcance de la invención que se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Material hemoactivo seco que comprende:
un polímero biológicamente compatible reticulado que forma un hidrogel cuando se expone a la sangre; y
un polímero biológicamente compatible no reticulado que se solubiliza cuando se expone a la sangre;
en el que el polímero reticulado está dispersado en una matriz seca del polímero no reticulado.
2. Material, según la reivindicación 1, en el que el polímero reticulado es una proteína seleccionada del grupo que comprende gelatina, colágeno, albúmina, hemoglobina, fibrinógeno, fibrina, fibronectina, elastina, queratina, laminina y caseína;
un hidrato de carbono o derivado de hidrato de carbono seleccionado del grupo que consiste en glicosaminoglicanos, almidones, celulosas, hemicelulosas, xilano, agarosa, alginato y quitosano;
o un polímero o copolímero no biológico formador de hidrogel seleccionado del grupo que consiste en poliacrilatos, polimetacrilatos, poliacrilamidas, polímeros de polivinilo, poliláctidos-glicólidos, policaprolactonas, polioxietilenos y copolímeros de los mismos;
y el polímero biológicamente compatible no reticulado es una proteína seleccionada del grupo que consiste en gelatina, colágeno, albúmina, elastina y queratina;
o un hidrato de carbono o derivado de hidrato de carbono seleccionado del grupo que consiste en glicosaminoglicanos, alginato, almidón, celulosa y derivados de los mismos.
3. Material hemoactivo seco que comprende:
un polímero no reticulado que comprende una matriz seca de gelatina; y
partículas secas de polímero de gelatina reticulado dispersadas en una matriz seca de gelatina no reticulada.
4. Material, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero reticulado tiene un tiempo de degradación de al menos un día.
5. Material, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero no reticulado se solubiliza en 15 minutos o menos cuando se expone a la sangre.
6. Material, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero reticulado se fragmenta de manera que, después de la hidratación en la sangre, el polímero formará un gel con un tamaño subunitario en el intervalo de 0,01 mm a 5 mm.
7. Material, según la reivindicación 6, en el que el polímero reticulado tiene un hinchamiento en equilibrio en el intervalo de 400% a 5000%.
8. Material, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero reticulado está presente en del 50% en peso al 95% en peso del material y el material no reticulado está presente en del 50% en peso al 1 peso % del material.
9. Material, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un plastificante presente en del 1% en peso al 20% en peso del material.
10. Material, según la reivindicación 9, en el que el plastificante está presente en al menos el polímero no reticulado.
11. Material, según las reivindicaciones 9 o 10, en el que el plastificante se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol, sorbitol y glicerol.
12. Material, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente activo.
13. Material, según la reivindicación 12, en el que el agente activo está presente en al menos el polímero no reticulado.
14. Material, según la reivindicación 12, en el que el agente activo está presente en al menos el polímero reticulado.
15. Material, según la reivindicación 12, en el que el agente activo está presente tanto en el polímero no reticulado como en el polímero reticulado.
16. Material, según la reivindicación 12, en el que el agente activo se selecciona del grupo que consiste en antibióticos, agentes antineoplásicos, agentes bacteriostáticos, agentes bactericidas, agentes antivirales, anestésicos, agentes antiinflamatorios, hormonas, agentes antiangiogénicos, anticuerpos, enzimas, inhibidores de enzimas y neurotransmisores.

17. Material, según la reivindicación 12, en el que el agente activo es una sustancia hemostática.
18. Material, según la reivindicación 17, en el que la sustancia hemostática es un factor de coagulación.
- 5 19. Material, según la reivindicación 18, en el que el factor de coagulación es trombina.
20. Procedimiento para fabricar un material hemoactivo seco, según la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento:
- 10 disolver un polímero biológicamente compatible no reticulado que se solubiliza cuando se expone a la sangre en un medio acuoso;
- suspender partículas de un polímero biológicamente compatible reticulado que forma un hidrogel cuando se expone a la sangre en el medio acuoso; y
- 15 secar el medio acuoso para formar una fase sólida que comprende las partículas poliméricas secas en una matriz seca del polímero no reticulado.

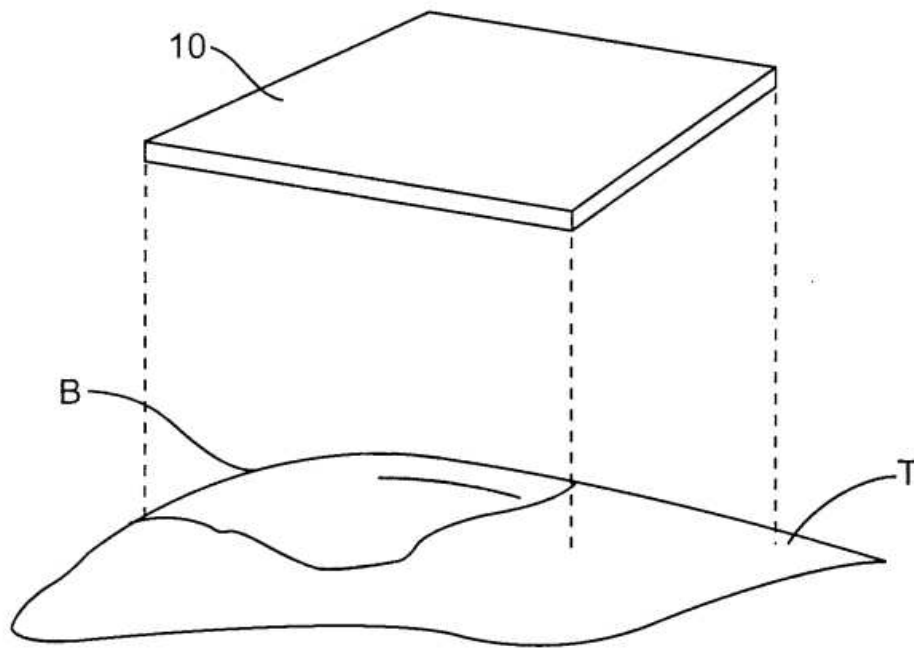


Figura 1

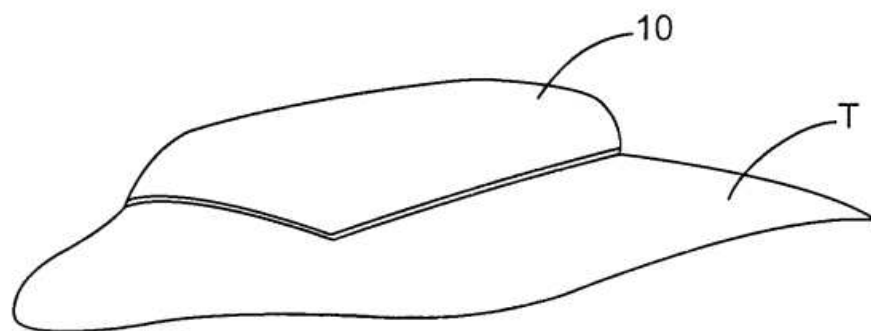


Figura 2

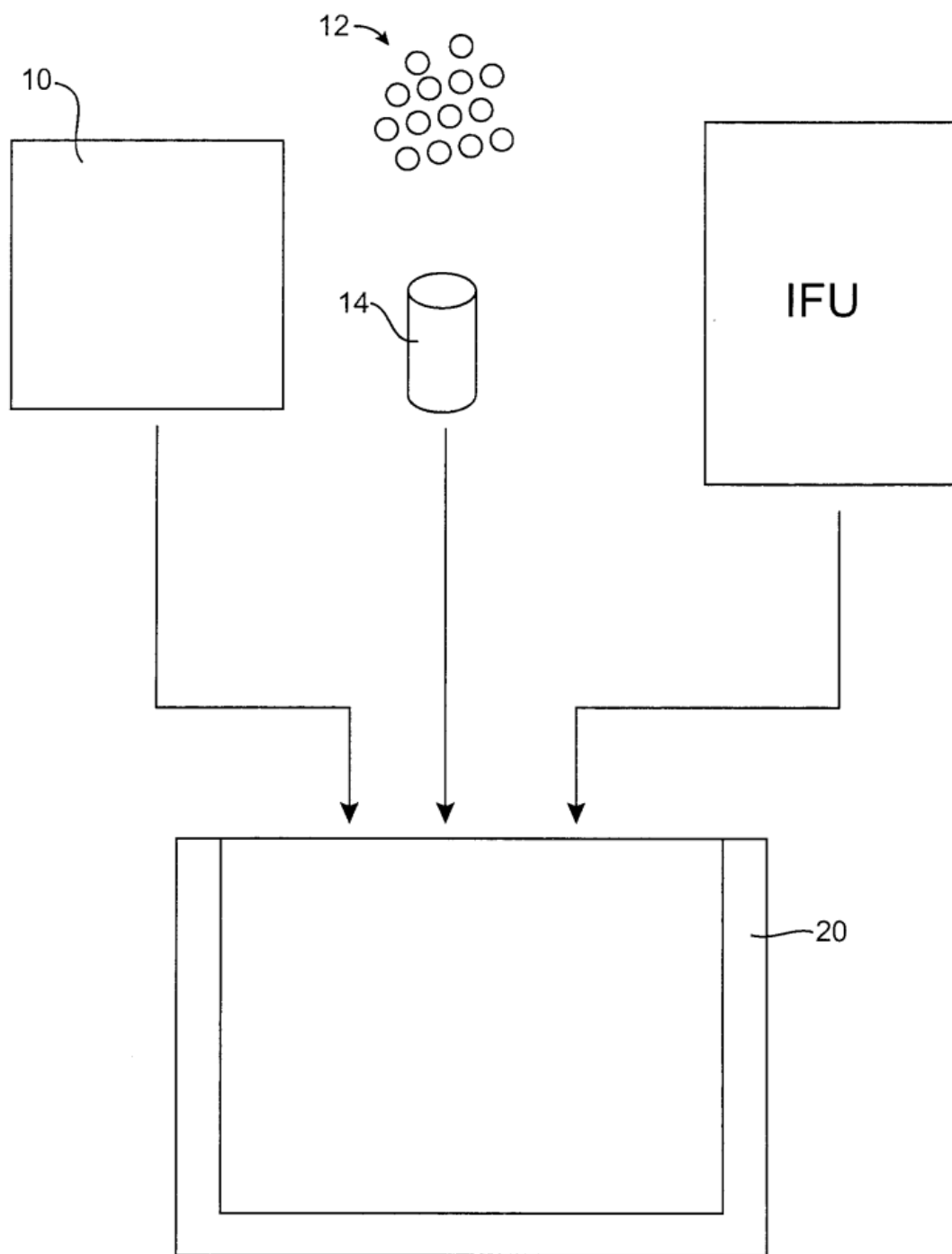


Figura 3