(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 676 208**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/19	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 38/48	(2006.01)
A61L 24/10	(2006.01)
B65B 55/02	(2006.01)
B65B 5/12	(2006.01)
A61L 24/04	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2011 PCT/EP2011/059062**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011 WO11151384**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011 E 11724602 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2575775**

(54) Título: **Proceso para la producción de composiciones hemostáticas secas y estables**

(30) Prioridad:

01.06.2010 US 350266 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2018

(73) Titular/es:

BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015, US y
BAXTER HEALTHCARE S.A. (50.0%)

(72) Inventor/es:

GOESSL, ANDREAS;
OSAWA, ATSUSHI EDWARD y
REICH, CARY J.

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 676 208 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

Proceso para la producción de composiciones hemostáticas secas y estables

La presente invención se refiere a procedimientos para producir composiciones hemostáticas en una forma estable para el almacenamiento.

Las composiciones en forma seca estables en almacenamiento que comprenden material granular biocompatible, biodegradable, seco y estable son conocidas, por ejemplo, de WO 98/008550 A o WO 2003/007845 A. Estos productos se han aplicado con éxito en la técnica para la hemostasia. Floseal® es un ejemplo de agente hemostático potente y versátil que consiste en una matriz granular de gelatina que se hincha en una solución que contiene trombina para formar una pasta fluida.

La US 2008/0109002 A1 se refiere a dispositivos y métodos para mezclar y extrudir composiciones médicamente útiles, incluyendo una preparación en capas de trombina liofilizada y perlas de gelatina. La EP 1 648 867 A1 describe una solución de trombina, albúmina, acetato sódico y cloruro sódico que puede ser liofilizada. La US 4.752.466 A describe una solución de PVP que se mezcla con trombina y después se liofiliza. La US 5.595.735 A también describe mezclar trombina en solución con PEG con el fin de obtener una solución y solamente después se lleva a cabo la liofilización.

Dado que tales productos tienen que utilizarse en humanos, es necesario proporcionar los máximos estándares de seguridad en cuanto a calidad, estabilidad de almacenamiento y esterilidad de los productos finales y sus componentes. Por otro lado, la producción y manipulación se deben hacerse de la forma más conveniente y eficaz posible. Si las composiciones hemostáticas requieren un componente de trombina para su uso, dotar este componente de trombina al producto es un reto. Debido a que la trombina y el material de matriz normalmente tienen diferentes propiedades en lo que se refiere a los requisitos de producción, deben fabricarse y proporcionarse por separado. Por ejemplo, los requisitos de esterilización pueden diferir significativamente entre el material de matriz granular relativamente estable (con frecuencia también reticulado) y los componentes proteínicos, como es la trombina. Mientras que tales materiales de matriz normalmente pueden esterilizarse con potentes métodos de esterilización (en autoclave, irradiación gamma, etc.), la trombina (como enzima) debe tratarse con más cuidado. Estos potentes métodos de esterilización normalmente no son aplicables a la trombina debido a la pérdida de la actividad enzimática causada por tales tratamientos. Por razones de estabilidad, dichos productos (así como que los productos de acuerdo con la presente invención) normalmente se proporcionan en una forma seca y se transforman en una forma “lista para el uso” (normalmente una forma de (hidro-)gel, suspensión o solución) antes del uso, para lo cual se necesita la adición de agentes humectantes o disolución (suspensión) y la mezcla del componente del material de matriz con el componente de trombina. La reconstitución de la trombina o el paso de mezcla de la solución de trombina con el material matriz granular son pasos que normalmente requieren cierto tiempo y manipulación y pueden causar problemas, particularmente en la atención sanitaria intensiva.

Un objetivo de la presente invención es superar estos problemas y proporcionar métodos apropiados para producir composiciones hemostáticas secas y estables en almacenamiento que se pueden facilitar y usar de modo conveniente. Estos métodos deberían conllevar formatos de producto que permiten proporcionar composiciones hemostáticas apropiadas “listas para el uso”, especialmente para la medicina en cuidados intensivos, donde el número de pasos de manipulación debe mantenerse en el menor posible.

Así, la presente invención proporciona un proceso para producir una composición hemostática seca y estable, comprendiendo dicho proceso:

a. Proporcionar un primer componente que comprende un preparado seco de trombina,
b. proporcionar un segundo componente que comprende un preparado seco de una gelatina reticulada,
c. proporcionar dicho primer componente y dicho segundo componente en una forma combinada en un envase final, introduciendo dicho primer componente y dicho segundo componente en tal envase final para obtener una mezcla seca en dicho envase final, y
d. acabado del envase final obteniendo un dispositivo farmacéutico almacenable que contiene dicho primer componente y dicho segundo componente en una forma combinada como composición hemostática seca y estable.

El proceso proporciona la composición seca y estable de acuerdo con la invención en una forma apropiada que permite que la composición sea fácilmente reconstituible para el uso médico. Además, la invención se refiere a un método para suministrar una composición hemostática en un punto objetivo del cuerpo de un paciente, comprendiendo dicho método suministrar una composición hemostática producida por el proceso de la presente

invención al punto objetivo. De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un envase final acabado obtenido por el proceso según la presente invención. La invención se refiere también a un método para proporcionar una composición hemostática lista para el uso que comprende poner en contacto una composición hemostática producida por el proceso de la presente invención con un diluyente farmacéuticamente aceptable, así como a un kit que comprende el envase final acabado y otros medios para aplicar la composición (por ejemplo un recipiente de diluyente). Las composiciones de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles para proporcionar una hemostasia en puntos de sangrado, incluyendo puntos de sangrado quirúrgicos, puntos de sangrado traumáticos y similares. Un uso ilustrativo de las composiciones puede ser el sellado de una sección de tejido por encima de la penetración de un vaso sanguíneo para un cateterismo vascular.

La presente invención proporciona una mejora para la administración y la manipulación de composiciones hemostáticas, principalmente proporcionando un producto de dos componentes en un formato adecuado de una sola composición. Las composiciones hemostáticas según la invención contienen un primer componente que comprende un preparado seco de trombina (el “componente de trombina“) y un segundo componente que comprende un preparado seco de una gelatina reticulada (el “componente de gelatina reticulada“). Otros componentes pueden estar presentes. En principio este tipo de productos son conocidos en la técnica, pero en un formato diferente: habitualmente los componentes se proporcionan como entidades separadas en una forma seca. Antes de mezclar los componentes para la administración a un paciente, normalmente se mezclan los componentes secos por separado con diluyentes adecuados. Entonces se realiza la mezcla de los componentes mezclando los componentes reconstituidos individualmente. Por ejemplo, se puede proporcionar un componente de trombina seco reconstituido con un diluyente (acuoso) farmacéuticamente aceptable. A continuación se utiliza, la solución de trombina obtenida después de la reconstitución para humectar o solubilizar el polímero, normalmente con formación de un hidrogel que se aplica entonces al paciente. Debido a que esto es un proceso de al menos dos pasos antes de que el producto esté listo para el uso, sería más conveniente si el producto necesitara solamente un paso antes de estar listo para el uso. Sin embargo, como se indica más arriba, la naturaleza de los dos componentes impide una mezcla sencilla de los componentes durante el método de producción, especialmente debido a pérdidas de estabilidad y actividad.

Con la presente invención se proporcionan procesos de producción que permiten que los dos componentes se proporcionen ya en una forma seca combinada listos para ser reconstituidos juntos. Los procesos según la presente invención no sólo son viables para experimentos científicos de laboratorio, sino también para la producción farmacéutica industrial a gran escala. Con la presente invención fue posible proporcionar esta composición hemostática ya mezclada sin el riesgo de una degradación no deseada o de una pérdida de actividad enzimática. Las composiciones resultantes tienen una estabilidad en almacenamiento comparable a la de los productos ya conocidos, pero pueden manipularse de modo más cómodo dado que no es necesaria una reconstitución por separado ni un proceso de mezcla con los productos obtenidos según la presente invención antes de la administración médica. Es posible proporcionar un hidrogel, una suspensión o una solución listos para el uso de la composición hemostática en un proceso de un solo paso, simplemente añadiendo un diluyente adecuado farmacéuticamente aceptable a la composición del recipiente final. Preferentemente, el recipiente final es una jeringa diseñada para administrar directamente la composición hemostática reconstituida después del contacto con el diluyente.

El “preparado de trombina seca“ puede obtenerse a partir de cualquier preparado de trombina apropiado para el uso en humanos (es decir, farmacéuticamente aceptable). Fuentes adecuadas de trombina incluyen sangre, plasma o suero, humano o bovino (se puede utilizar trombina de otros animales si no se esperan reacciones de inmunidad adversas) y trombina de origen recombinante (por ejemplo trombina humana recombinante); para algunas aplicaciones puede ser preferible trombina humana autógena. Preferentemente, las composiciones hemostáticas contienen de 10 a 100.000 Unidades Internacionales (U.I.) de trombina, con mayor preferencia de 100 a 10.000 U.I., en especial de 500 a 5.000 U.I. La concentración de trombina en la composición “lista para el uso“ preferentemente está en el rango de 10 a 10.000 U.I., con mayor preferencia de 50 a 5.000 U.I., en especial de 100 a 1.000 U.I./ml. El diluyente se emplea en la cantidad para obtener la concentración final deseada de la composición “lista para el uso“.

El “polímero de gelatina reticulada“ de acuerdo con la presente invención es conocido, por ejemplo, del documento WO 98/08550 A. Una composición hemostática “seca“ según la presente invención tan solo tiene un contenido residual de humedad, que puede corresponder aproximadamente al contenido de humedad de otros productos disponibles comparables, como Floseal® (Floseal, por ejemplo, tiene un contenido de humedad del 12% en su forma de producto seco). Normalmente, la composición seca de acuerdo con la presente invención tiene un contenido residual de humedad inferior al de estos productos, preferentemente inferior al 10% de humedad, con mayor preferencia inferior al 5% de humedad, en particular menos del 1% de humedad. La composición hemostática según la presente invención también puede tener un contenido inferior de humedad, por ejemplo del 0,1% o incluso menor. Contenidos de humedad preferentes de la composición hemostática seca según la presente invención son del 0,1 al 10%, particularmente del 0,5 al 5%.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones hemostáticas se proporcionan en forma seca en el recipiente final. En la forma seca, los procesos de degradación o inactivación de los componentes se reducen significativa y adecuadamente para facilitar estabilidad en almacenamiento. La estabilidad en almacenamiento adecuada puede determinarse en base a la actividad de trombina. Así, una composición hemostática seca del presente tipo es estable en almacenamiento si, tras la reconstitución después de un almacenamiento de 24 meses en estado seco a temperatura ambiente (25ºC), están todavía presentes no menos de 400 I.U./ml (para un producto de 500 I.U/ml) (es decir se mantiene un 80% de la actividad de trombina o más en comparación con la actividad inicial antes de liofilización). Preferentemente, la composición de acuerdo con la presente invención tiene una alta estabilidad de almacenamiento, es decir mantiene al menos una actividad de trombina del 90%, en especial al menos el 95% de la actividad de trombina después de este almacenamiento de 24 meses.

Sin embargo, proporcionar una mezcla seca de trombina y una gelatina reticulada no es trivial, ya que la mezcla debe hacerse en la forma seca. La mezcla de los componentes en forma soluble (suspendida) y después el inicio del proceso de secado resulta en una degradación del material no tolerable. Por ejemplo, incluso si la trombina y la gelatina se mantienen a 4ºC, se observa una clara degradación después de 24 horas.

La gelatina reticulada (el “polímero“) y la trombina “secas“ de acuerdo con la presente invención normalmente se proporcionan con un tamaño de partícula de 0,1 a 5,000 µm. Normalmente, las partículas de trombina aquí utilizadas pueden ser más pequeñas que las partículas del polímero; preferentemente las partículas de trombina tienen un diámetro medio de partícula (“diámetro medio de partícula“ es el tamaño medio medido por difractometría láser; “tamaño mediano“ (o diámetro mediano de partícula en masa) es el diámetro de partícula que divide la distribución de frecuencia por la mitad; un cincuenta por ciento de las partículas de un preparado dado tiene un diámetro mayor y un cincuenta por ciento de las partículas tiene un diámetro menor) de 1 a 100 µm, en particular de 5 a 50 µm; las partículas de polímero de 10 a 1.000 µm, en particular de 50 a 500 µm (tamaño mediano). La aplicación de partículas mayores depende en gran medida de las necesidades médicas; partículas con un diámetro de partícula medio inferior con frecuencia son más difíciles de manipular en el proceso de producción. Por tanto, se proporcionan el polímero y la trombina secos en forma granular, en especial en forma de polvo. Aunque los términos polvo y granular (o granulados) a veces se utilizan para distinguir clases diferentes de materiales, los polvos se definen aquí como una subclase especial de materiales granulares. En particular, el término polvo se refiere a aquel material granular que tiene un tamaño de grano más fino y, por ello, tienen mayor tendencia a formar aglomerados cuando fluyen; los polvos de trombina seca de acuerdo con la presente invención preferentemente tienen un tamaño mediano entre 1 y 10 µm. Los granulados incluyen materiales granulados más gruesos que no tienden a la formación de aglomerados excepto cuando están húmedos.

Así, se pueden utilizar en principio dos realizaciones para alcanzar este propósito. El primer principio incluye mezclar los dos componentes en estado sólido antes de cargar el primer recipiente de acuerdo con la presente invención; alternativamente, los componentes se pueden añadir sucesivamente al recipiente final. La mezcla puede realizarse entonces agitando el recipiente final, si se desea. Particularmente, cuando se lleva a cabo el paso c) en el proceso de la presente invención, es preferente utilizar trombina seca en forma de polvo, es decir con un diámetro medio de preferentemente 1 a 10 µm (tamaño mediano). Los preparados liofilizados de trombina pueden contener partículas más grandes, incluso se puede obtener como un sólido discontinuo de fase porosa (también dependiendo de la técnica con que la trombina ha sido liofilizada). Si tal liofilizado se rompe en partículas, las partículas obtenidas podrían tener una amplia distribución del tamaño de partícula. En estos casos es ventajoso estrechar la distribución de tamaño de partícula por molienda de la trombina liofilizada para obtener un polvo. Para dicha molienda se utilizan las técnicas e instrumentos habitualmente empleados para moler materiales proteínicos liofilizados. Un rango de tamaño de partícula preferente para las partículas de trombina (especialmente partículas de trombina secadas por atomización) es de 0,1 a 500 µm, con mayor preferencia de 0,5 a 100 µm, en especial de 1 a 50 µm. De acuerdo con una realización especialmente preferente, el primer componente contiene trombina obtenida por secado por atomización, preferiblemente secado por atomización aséptico. El secado por atomización puede realizarse en cualquier dispositivo de secado por atomización, particularmente para materiales proteínicos, preferentemente se esterilizan los dispositivos inmediatamente antes introducir la solución de trombina para el secado por atomización. Preferentemente, el paso de secado por atomización es seguido por un paso de aglomeración, para obtener un polvo de trombina.

De acuerdo con el segundo principio, uno de los componentes secos se proporciona en el recipiente final y se añade después el segundo componente. Esto se puede llevar a cabo introduciendo uno de los componentes en forma seca en el recipiente final y después añadiendo el segundo componente. Sin embargo, esto también se puede llevar a cabo disponiendo uno de los componentes como una solución o suspensión (u otro preparado húmedo) en el recipiente final, secando el componente, preferiblemente por liofilización, y entonces – después de haber terminado el proceso de secado (*in situ* en el recipiente final) – añadiendo el otro componente en

forma seca. Preferentemente, la trombina se proporciona en el recipiente final, a continuación se seca, preferentemente por liofilización, y después se combina con el segundo componente.

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en un entorno aséptico, en particular el paso de combinar en el recipiente final (paso c) debería realizarse asépticamente. Es también preferente iniciar el proceso con componentes que ya han sido debidamente esterilizados y después realizar todos los siguientes pasos asépticamente.

El paso final del método es el paso de acabado. Durante este paso se sella debidamente el recipiente final y se prepara para el almacenamiento y/o la venta. El paso de acabado puede comprender la colocación de una etiqueta al recipiente final, el embalaje y la realización de procesos de esterilización (adicionales) (aplicados por ejemplo al recipiente final o al producto embalado o al kit que comprende el recipiente final).

Preferentemente, el paso d) comprende una esterilización con EO (óxido de etileno). La esterilización con EO es usual en este campo de la tecnología. El óxido de etileno gas mata las bacterias (y sus endosporas), mohos y hongos. La esterilización con EO se utiliza para esterilizar sustancias que podrían verse dañadas por técnicas de alta temperatura, como la pasteurización o el tratamiento en autoclave.

Otras realizaciones preferidas para la esterilización son la aplicación de una radiación ionizante, tal como irradiación ß ó γ o el uso de peróxido de hidrógeno vaporizado.

De acuerdo con una realización preferida, el recipiente final contiene además una cantidad de un estabilizador efectivo para inhibir la modificación del polímero cuando es expuesto a la radiación esterilizante, preferiblemente ácido ascórbico, ascorbato sódico, otras sales de ácido ascórbico o un antioxidante.

El recipiente final puede ser cualquier recipiente apropiado para alojar (y almacenar) compuestos para la administración farmacéutica. Se pueden utilizar jeringas, viales, tubos, etc.; sin embargo, proporcionar las composiciones hemostáticas de acuerdo con la presente invención en una jeringa es particularmente preferente. Las jeringas han sido el medio preferido para la administración de composiciones hemostáticas descritas en la técnica anterior también debido a las ventajas del manejo de las jeringas en la práctica médica. Así, las composiciones pueden administrarse preferentemente (después de la reconstitución) mediante agujas específicas de la jeringa o catéteres adecuados. Las composiciones hemostáticas reconstituidas (preferiblemente reconstituidas para formar un hidrogel) también pueden aplicarse por otros medios diferentes, por ejemplo con una espátula, pincel, pulverizador, manualmente con presión o por cualquier otra técnica convencional. Normalmente las composiciones hemostáticas reconstituidas según la presente invención se aplicarán empleando una jeringa o un aplicador similar capaz de extrudir la composición reconstituida a través de un orificio, apertura, aguja, tubo u otro paso para formar una perla, capa o disposición similar de material. La disrupción mecánica de las composiciones puede realizarse por extrusión a través de un orificio en la jeringa u otro aplicador, típicamente con un tamaño en el rango de 0,01 mm a 5,0 mm, preferentemente de 0,5 mm a 2,5 mm. Sin embargo, preferentemente la composición hemostática se prepara inicialmente a partir de una forma seca con el tamaño de partícula deseado (el cual bajo la reconstitución, particularmente por hidratación, lleva a subunidades con el tamaño requerido (por ejemplo subunidades de hidrogel)) o se interrumpe parcial o totalmente de forma mecánica hasta el tamaño requerido antes de la extrusión final u otro paso de aplicación. Naturalmente, es evidente que estos componentes mecánicos deben proporcionarse en forma estéril (dentro y fuera) con el fin de cumplir los requisitos de seguridad para el uso humano.

Preferentemente el diseño del recipiente final puede adaptarse al proceso de secado en el recipiente final.

Las composiciones hemostáticas secas según la presente invención normalmente se reconstituyen (rehidratan) antes de su uso poniendo en contacto la composición seca con un diluyente adecuado. El diluyente de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier medio de reconstitución adecuado para la composición hemostática que permita una humectación apropiada de la composición seca. Preferentemente se reconstituye la composición hemostática seca en un hidrogel en un formato “listo para el uso“.

Diluyentes apropiados son fluidos acuosos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo agua desionizada de grado farmacéutico (si todos los componentes iónicos o tampones ya se proporcionan en composición seca, “agua-para-inyección“) o soluciones acuosas de grado farmacéutico que contienen iones y/o tampones. Estas soluciones acuosas pueden contener además otros ingredientes, tales como excipientes. Un “excipiente“ es una sustancia inerte que se añade a la solución, por ejemplo para asegurar que la trombina retenga su estabilidad química y actividad biológica durante el almacenamiento (o la esterilización (por ejemplo por irradiación)), o por razones estéticas, por ejemplo el color. Excipientes preferentes incluyen albúmina humana, manitol y acetato sódico. Concentraciones preferentes de albúmina humana en el producto reconstituido son de 0,1 a 100 mg/ml, preferentemente de 1 a 10 mg/ml. Concentraciones preferentes de manitol pueden estar

en el rango de concentración de 0,5 a 500 mg/ml, en particular de 10 a 50 mg/ml. Concentraciones preferentes de acetato sódico están en el rango de 1 a 10 mg/ml, en particular de 2 a 5 mg/ml.

Un diluyente adecuado comprende, por ejemplo, agua para inyección e – independientemente entre sí – NaCl (preferiblemente de 50 a 150 mM, en especial 110 mM), $CaCl_2$ (preferiblemente de 10 a 80 mM, en especial 40 mM), albúmina humana (preferiblemente hasta un 2% en peso, en especial un 0,5% en peso), acetato sódico (preferiblemente de 0 a 50 mM, particularmente 20 mM) y manitol (preferiblemente hasta un 10% en peso, en especial un 2% en peso). Preferentemente, el diluyente puede incluir también un tampón o sistemas tampón para regular el pH de la composición seca reconstituida, preferiblemente en un pH de 6,4 a 7,5, en especial un pH de 6,9 a 7,1.

En una realización preferente, se proporciona el diluyente en un recipiente separado. Este puede ser preferentemente una jeringa. El diluyente en la jeringa puede aplicarse fácilmente al recipiente final para la reconstitución de la composición hemostática seca de acuerdo con la presente invención. Si el recipiente final también es una jeringa, se pueden proporcionar ambas jeringas juntas en un pack. Así, es preferente proporcionar la composición hemostática seca de acuerdo con la presente invención en una jeringa que se acaba con una jeringa de diluyente con un diluyente farmacéuticamente aceptable para la reconstitución de dicha composición hemostática seca y estable.

Un polímero no reticulado junto con un auxiliar de rehidratación puede reticularse de cualquier forma apropiada para reconstituir, esto es, formar una base de hidrogel adecuada. Por ejemplo, las moléculas poliméricas pueden reticularse utilizando reticulantes bi- o poli-funcionales que se enlazan covalentemente a dos o más cadenas moleculares poliméricas. Ejemplos de reticulantes bifuncionales incluyen aldehídos, epóxidos, succinimidas, carbodiimidas, maleimidas, azidas, carbonatos, isocianatos, divinil sulfonas, alcoholes, aminas, imidatos, anhídridos, haluros, silanos, diazoacetatos, aziridinas y similares. Alternativamente, se puede conseguir la reticulación utilizando oxidantes y otros agentes, como peryodatos, que activan cadenas laterales o residuos del polímero de modo que pueden reaccionar con otras cadenas laterales o residuos para formar enlaces reticulados. Un método adicional de reticulación comprende exponer los polímeros a radiación, tal como radiación gamma, para activar las cadenas poliméricas con el fin de permitir reacciones de reticulación. También pueden ser adecuados métodos de reticulación dehidrotérmica. Más abajo se describen métodos preferentes para la reticulación de moléculas de gelatina.

Preferentemente, la gelatina reticulada es un material granular. Este material granular puede hincharse rápidamente cuando se expone a un fluido (esto es el diluyente) y en esta forma hinchada es capaz de contribuir para formar una pasta fluida que se puede aplicar sobre el punto sangrante. La gelatina reticulada puede proporcionarse como una película que puede molerse después para formar un material granular. La mayoría de las partículas contenidas en este material granular preferentemente tiene un tamaño de partícula de 100 a 1.000 µm, en especial de 300 a 500 µm (tamaño mediano).

Se puede preparar un polvo seco de gelatina reticulada para una rehidratación rápida si se pone en contacto con un diluyente adecuado. El polvo de gelatina preferentemente comprende partículas relativamente grandes, a las que se hace referencia como fragmentos o subunidades, como se describe en la WO 98/08550 A y la WO 2003/007845 A. Un tamaño de partícula preferente (mediano) estará en el rango de 20 a 1.000 µm, preferiblemente de 100 a 750 µm, en especial de 150 a 500 µm, sin embargo tamaños de partícula fuera de este rango preferente pueden ser útiles en muchas circunstancias. Las composiciones secas también mostrarán un significativo “equilibrio de hinchamiento “cuando son expuestas a un medio de rehidratación acuoso (= diluyente). Preferentemente el hinchamiento estará en el rango del 400% al 1.000%. “El equilibrio de hinchamiento“ puede determinarse restando el peso seco del polvo de hidrogel de gelatina de su peso después de la hidratación completa, por lo tanto del hinchamiento completo. La diferencia se divide entonces entre el peso seco y se multiplica por 100 para obtener la medida del hinchamiento. El peso seco debería medirse después de exponer el material a una temperatura elevada durante un tiempo suficiente para eliminar esencialmente toda la humedad residual, por ejemplo dos horas a 120ºC. el equilibrio de hidratación del material puede alcanzarse sumergiendo el material seco en un diluyente adecuado, tal como una solución salina acuosa, durante un tiempo suficiente para que el contenido de agua sea constante, típicamente durante 18 a 24 horas a temperatura ambiente.

Se puede reticular una gelatina no reticulada junto con el agente de rehidratación de cualquier forma apropiada para formar una base de hidrogel adecuada. Preferentemente se obtienen polvos secos de gelatina reticulada de acuerdo con esta realización preferente mediante la preparación de los polvos en presencia de determinados auxiliares de rehidratación. Tales auxiliares de rehidratación estarán presentes durante la preparación de los polvos, pero normalmente se eliminarán de los productos finales. Por ejemplo, auxiliares de rehidratación que están presentes en aproximadamente un 20% del contenido total de sólidos se reducirán típicamente a por debajo del 1% en el producto final, con frecuencia a menos del 0,5% en peso. Auxiliares de rehidratación

ilustrativos incluyen polietilenglicol (PEG), de preferencia con un peso molecular de aproximadamente 1.000; polivinilpirrolidona (PVP), preferiblemente con un peso molecular promedio de aproximadamente 50.000; y dextrano, con un peso molecular promedio típico de aproximadamente 40.000. Es preferente utilizar al menos dos de estos auxiliares de rehidratación cuando se preparan las composiciones de la presente invención, y con particular preferencia se emplean los tres.

Métodos ilustrativos utilizados para producir gelatinas reticuladas son los siguientes. La gelatina se obtiene y suspende en una solución acuosa para formar un hidrogel no reticulado, típicamente con un contenido en sólidos del 1% al 70% en peso, usualmente del 3% al 10% en peso. Se reticula la gelatina, típicamente por exposición a glutaraldehído (por ejemplo del 0,01% al 0,05% en peso, durante una noche, a 0ºC a 15ºC, en un tampón acuoso), peryodato sódico (por ejemplo 0,05M, a 0ºC a 15ºC durante 48 horas) ó 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ("EDC") (por ejemplo 0,5% a 1,5% en peso, durante una noche a temperatura ambiente) o por exposición a aproximadamente 0,3 a 3 megarads de radiación gamma o haz electrónico. Alternativamente, las partículas de gelatina pueden suspenderse en un alcohol, preferentemente metanol o etanol, con un contenido en sólidos del 1% al 70% en peso, normalmente del 3% al 10% en peso, y reticularse por la exposición a un reticulante, típicamente glutaraldehído (por ejemplo 0,001% al 0,1% en peso, durante una noche, a temperatura ambiente). En el caso de los aldehídos, se debería mantener el pH entre aproximadamente 6 y 11, preferiblemente de 7 a 10. Cuando se realiza la reticulación con glutaraldehído, los reticulados se forman vía bases de Schiff que se pueden estabilizar por reducción subsiguiente, por ejemplo por tratamiento con borohidruro sódico. Después de la reticulación se pueden lavar los gránulos resultantes en agua y opcionalmente aclararse en un alcohol y secarse. Los polvos secos resultantes pueden proporcionarse entonces en el recipiente final según se describe aquí.

Después de la reticulación se eliminará al menos el 50% (p/p) del auxiliar de rehidratación del hidrogel resultante. Normalmente, el auxiliar de rehidratación se elimina Tales pasos de filtración/lavado pueden repetirse una o más veces más con el fin de limpiar el producto hasta el nivel deseado y eliminar al menos un 50% del auxiliar de rehidratación, preferiblemente eliminando al menos el 90% (p/p) del auxiliar de rehidratación inicialmente presente. Después de la filtración, se seca la gelatina, típicamente secando la torta de filtrado final que se obtuvo. La torta de filtrado seca puede entonces desmenuzarse o pulverizarse para obtener el polvo reticulado con un tamaño de partícula en los rangos deseados establecidos anteriormente.

De acuerdo con una realización preferente, el recipiente final contiene además una cantidad de un estabilizador efectivo para inhibir la modificación del polímero cuando se expone a la radiación de esterilización, preferiblemente ácido ascórbico, ascorbato sódico, otras sales de ácido ascórbico o un antioxidante.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona también un método para suministrar una composición hemostática a un punto objetivo en el cuerpo del paciente, comprendiendo dicho método suministrar una composición hemostática producida por el proceso según la presente invención al punto objetivo. Aunque en ciertas realizaciones también se puede aplicar la composición seca directamente al punto objetivo (y, opcionalmente, ponerla en contacto con el diluyente en el punto objetivo, en caso necesario), se prefiere poner la composición hemostática seca en contacto con un diluyente farmacéuticamente aceptable antes de su administración al punto objetivo con el fin de obtener una composición hemostática en forma húmeda, en especial en forma de hidrogel.

La presente invención se refiere también a un recipiente final acabado obtenido por el proceso de acuerdo con la presente invención. El recipiente acabado contiene los componentes combinados en forma estéril, estable al almacenamiento y comercializable.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para proporcionar una composición hemostática lista para el uso que comprende poner en contacto una composición hemostática producida por el proceso según la presente invención con un diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un kit que comprende la composición hemostática seca y estable de acuerdo con la presente invención en su forma final y un recipiente con un diluyente apropiado. Otros componentes del kit pueden ser instrucciones de uso, medios de administración, como jeringas, catéteres, pinceles, etc. (si las composiciones no se han previsto ya dentro del medio de administración) u otros componentes necesarios para el uso en la práctica médica (quirúrgica), somo son agujas de sustitución o catéteres, viales adicionales u otros medios para cubrir heridas. Preferentemente el kit de acuerdo con la presente invención comprende una jeringa que aloja la composición hemostática seca y estable y una jeringa que contiene el diluyente (o prevista para tomar el diluyente desde otro contenedor de diluyente). Preferentemente estas dos jeringas se proporcionan en una forma adaptada entre sí, de modo que el diluyente puede añadirse a la composición hemostática seca por otra entrada que no sea la salida para la administración de la composición reconstituida.

La invención se describe adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, pero sin quedar limitada a los mismos.

Ejemplos

1. Preparación de la composición hemostática seca según la presente invención:

Materiales y métodos

Todas las variantes utilizan el mismo esquema para presentar un kit con una jeringa que contiene tanto la matriz de gelatina Floseal como la trombima en una forma estable y una jeringa que contiene un medio de reconstitución líquido apropiado (por ejemplo 0,9% NaCl ó 40 mM $CaCl_2$). Ambas jeringas se esterilizan por dentro y por fuera, de manera que la reconstitución completa puede ser realizada en la zona de enfermería limpia del quirófano. La reconstitución se consigue acoplando las dos jeringas de forma natural y mezclando los contenidos de las dos jeringas mediante un "vaivén" (es decir transferencia repetida de los contenidos hacia adelante y atrás entre las dos jeringas).

Variante "Mezcla del Polvo" (paso c)

La variante "mezcla de polvo" se hace mezclando gelatina seca y trombina liofilizada y cargando la mezcla en un única jeringa. Si es aplicable, se esteriliza la matriz de gelatina en masa por irradiación (la misma utilizada para esterilizar finalmente el producto que ya se comercializa).

Variante "Trombina en Jeringa de Liofilización"

La "Trombina en Jeringa de liofilización" se hace liofilizando primero la solución de trombina dentro de la jeringa del Floseal y cargando entonces los gránulos de gelatina por la parte superior de la trombina liofilizada. Si es aplicable, se esteriliza en masa la matriz de gelatina por irradiación (igual que para la esterilización final del producto actual).

La solución de trombina se formula y carga en las jeringas taponadas de Floseal, lo que permite vaciar el interior de la jeringa por el cierre del recipiente. La solución de trombina se congela y liofiliza utilizando un programa de liofilización apropiado.

Las jeringas no están taponadas por la parte posterior para permitir su carga con el polvo de gelatina desde la parte posterior. Se carga la cantidad necesaria de gelatina sobre la trombina liofilizada. A continuación se ajusta el émbolo en el cuerpo de la jeringa. Las jeringas se colocan en un soporte adecuado dentro de una cámara de evacuación con placas móviles para taponar las jeringas. Las placas se mueven hacia abajo sobre los émbolos de jeringa y cierran las jeringas después del vaciado. Esto sirve también para compactar la torta liofilizada, de modo que ocupa poco espacio dentro de la jeringa. El producto está listo ahora para el empaquetado junto con la jeringa del diluyente, esterilización EPO de las bolsas y almacenamiento.

Jeringa del Diluyente

La jeringa del diluyente contiene un medio de reconstitución apropiado para hidratar el producto. Se puede acoplar con la jeringa Floseal directamente o mediante un conector. El diluyente se transfiere a la jeringa Floseal y el producto hidratado se transfiere repetidamente hacia adelante y atrás entre las jeringas acopladas para generar una pasta fluida. La jeringa del diluyente puede prepararse, por ejemplo, por un proceso que puede ser como sigue: el medio se filtra en condiciones de esterilidad y se carga en jeringas apropiadas (como jeringas Toppac, Clearshot ...), y en caso necesario se realiza una esterilización final por irradiación.

Gránulos de Gelatina

La producción de granos de gelatina en masa se realiza de acuerdo con métodos establecidos (WO 98/08550 A; WO 2003/00785 A, etc.). Los gránulos (gránulos "Floseal"; matriz "Floseal") se esterilizan inmediatamente con radiación gamma. Para la esterilización preclínica se carga la matriz Floseal en botellas de vidrio Schott de tamaño adecuado.

La dosis de radiación requerida al máximo nivel actual de carga biológica (1.000 cfu/muestra) es 25 - 40 kGy para el producto en el recipiente final. A continuación se almacena el material en masa a -20ºC para su posterior producción.

Paso c "mezcla del polvo"

Preparación de Trombina

El polvo estéril de trombina se produce en este ejemplo de dos formas distintas: moliendo la trombina liofilizada asépticamente o mediante secado por pulverización aséptica.

Liofilización en Masa con Molienda Aséptica Subsiguiente

La solución formulada de trombina con 500 IU/ml de trombina, 50 g/l HSA y 4,4 g/l NaCl se transfiere a una bandeja de liofilización estéril de tamaño apropiado en la campana de flujo laminar y la bandeja se cubre con una lámina de aluminio estéril para llevarla a la liofilización. La bandeja de liofilización se coloca en el liofilizador limpio y la liofilización se realiza con el programa adecuado. Después de completar la liofilización, se purga el liofilizador con nitrógeno de grado médico y la bandeja de liofilización se cubre de nuevo con la lámina de aluminio estéril.

Para la molienda con el molino de bolas Retsch MM200, se esterilizan los recipientes de molienda con tapón de rosca de 25 ml y las bolas de molino adecuadas (12 mm) en autoclave o por inmersión en alcohol y los recipientes de molienda esterilizados se transportan hasta la campana de flujo laminar. Los recipientes de molienda se cargan con la cantidad apropiada de trombina liofilizada y se añade una bola de molienda esterilizada. A continuación se cierran los recipientes con el tapón de rosca y se llevan hasta el molino de bolas para la molienda. Después de terminar la molienda, se devuelven los recipientes a la campana de flujo laminar, donde se vacían con espátulas estériles en un colector estéril (botellas Falcon o vidrio de 50 ml) y se recargan para repetir la molienda.

Secado por Pulverización Aséptica

Para la producción preclínica se lleva a cabo un secado por pulverización utilizando una disposición Büchi de secado por pulverización con generación de gas inerte para el gas portador.

Carga de jeringas con polvo aséptico de trombina y gelatina

Los dos polvos estériles se cargan secuencialmente en la jeringa Floseal en una báscula analítica. El peso de la matriz Floseal se calcula como peso de carga en g = 70,4/contenido sólido en %, asegurando que se introducen en la jeringa 705 mg de la matriz Floseal seca. El peso del polvo de trombina, que contiene 2.000 IU de trombina por 5 ml del producto final de Floseal, es de 4 (ml) x 55 (mg/ml) = 220 mg. La carga se realiza con una precisión de ±5%, donde los límites se deben calcular para cada lote de la matriz Floseal.

En primer lugar, se cargan las jeringas estériles Floseal con el polvo molido de trombina, jeringas cerradas con el correspondiente tapón Luer esterilizado y que se colocan en una báscula analítica utilizando un soporte pequeño. Se determina la tara de la báscula y se carga la cantidad apropiada del polvo de trombina en la jeringa utilizando una espátula estéril manual o una espátula de vibración con la correspondiente fijación. A continuación se determina de nuevo la tara de la báscula y la cantidad apropiada de la matriz Floseal se carga en la jeringa utilizando una espátula estéril manual o una espátula de vibración con la fijación adecuada. El émbolo se ajusta entonces desde la parte posterior hasta una posición justo en la parte superior de la matriz Floseal, en caso necesario abriendo ligeramente el tapón Luer.

Alternativamente, el orden del proceso de carga puede invertirse, con lo que el polvo de trombina puede estar en la parte posterior de la jeringa.

Alternativamente se pueden mezclar los dos polvos antes de la carga suprimiendo así el segundo paso de llenado.

“Trombina en la jeringa de liofilización“

Se introdujeron 4,0 ml de trombina 500 U/ml en una jeringa de liofilización, se liofilizaron y compactaron bajo vacío. A continuación se pesó la gelatina de Floseal en la jeringa introduciéndola por encima de la trombina compactada. Se cerró la jeringa y se realizó de nuevo una compactación bajo vacío. Todos los pasos de la preparación se realizaron bajo condiciones asépticas.

2. Efectividad en el modelo de abrasión del hígado porcino

El propósito de este estudio es comparar la efectividad de la composición hemostática seca de acuerdo con la presente invención con un producto estándar establecido (Floseal VH S/D; Baxter Healthcare) en un modelo de abrasión del hígado porcino. Floseal VH S/D es una matriz gelatinosa que proporciona trombina para detener una hemorragia activa en 2 minutos después de la aplicación. Este producto requiere una preparación en dos pasos, (1) reconstitución de la trombina y (2) hidratación de las partículas de gelatina con la trombina

reconstituida. El producto de acuerdo con la presente invención está diseñado para reconstituir la composición hemostática seca en 1 paso y representa una mejora importante frente a la preparación en 2 pasos, que es desventajosa cuanto se necesita el producto con urgencia o en grandes cantidades.

Modelo de abrasión del hígado porcino

Se consiguieron de Oak Hill Genetics (Ewing, Illinois) seis cerdos domésticos hembra, peso medio 55,0 kg (rango de 52,4 – 58,4 kg) y se pesaron en el momento de la cirugía. A la llegada se pusieron los animales en cuarentena durante 6 días. En el momento de la cirugía ninguno de los seis cerdos mostró signos de enfermedad clínica. Se utilizaron marchamos para identificar los animales y se hizo una referencia cruzada con los números de identificación asignados. Los animales se alojaron por grupos en boxes. Se administró agua a voluntad y una vez al día una dieta estándar para cerdos.

Los animales de la especie porcina son modelos cardiovasculares bien aceptados y adecuados para este tipo de estudio. Los múltiples lóbulos grandes del hígado permitían múltiples lesiones para una comparación directa de los diferentes ítems de ensayo.

Anestesia y Terapia de Fluidos

Los cerdos se medicaron con Midazolam (0,3 mg/kg, IM) y se anestesiaron con una máscara con Isoflurano en un portador 2:1 nitrógeno/oxígeno. Se entubaron y ventilaron los cerdos con una frecuencia de 10-15 respiraciones por minuto. La anestesia se mantuvo con Isoflurano en un portador de oxígeno. Se administró a los cerdos una infusión a frecuencia continua de una solución caliente lactato de Ringer.

Procedimiento de abrasión del hígado

Para el estudio se utilizó un modelo de abrasión del hígado porcino. Se prepararon seis cerdos con el fin de evaluar 120 lesiones (40 por grupo de tratamiento) y que fueran suficientes para detectar una diferencia en índices del 80% frente al 40% con α=0,05 y potencia=90%. Cada serie se asignó al lóbulo central, lateral izquierdo o lateral derecho.

Cada serie de lesiones contiene tres abrasiones del hígado de 1 cm de diámetro y una profundidad de 3-4 mm, realizadas con un taladro manual fijo con papel lija. Se evaluó la hemorragia y se trató la lesión de modo aleatorio y a ciegas con el producto de referencia o de ensayo. Los productos de referencia y ensayo utilizan de modo aleatorio una cantidad aleatoria de generadores. Cada producto se coloca sobre la lesión, se mantiene con una gasa húmeda en su sitio durante 2 minutos y se evalúa a ciegas en cuanto a la hemostasia 2,5 y 10 minutos después del tratamiento. El producto de referencia o ensayo en exceso se elimina por irrigación 5 minutos después de la evaluación.

Protocolo de heparinización

Se tomó una línea base del Tiempo Activado de Coagulación base (ACT) y se administró a cada cerdo una dosis de heparina de 100 IU/kg. El ACT se evalúa cada 10 minutos hasta que el ACT sea al menos dos veces la línea base. Si el ACT mide menos de o es casi igual a dos veces la línea base, se trata el cerdo con una dosis en bolo de heparina, 75 IU/kg.

Una vez superada dos veces la línea base, el ACT se mide cada 20 minutos. Si ACT mide menos o es prácticamente igual a dos veces la línea base diana, se administra al cerdo un bolo de heparina, 40 IU/kg. Si el ACT es más de dos veces la línea base diana, no se trata el cerdo o se le administra un bolo de heparina de mantenimiento limitada a como máximo 2.000 IU/hora.

Toda la heparina se administra vía un catéter en las venas periféricas. Se toman todas muestras de sangre a través de un catéter yugular. Los valores de referencia de la presión sanguínea y el ritmo del corazón se registran en el momento de las mediciones del ACT.

Evaluación de la hemostasis

Se evalúa la hemostasis a los 0, 2, 5 y 10 minutos después de provocar y tratar la serie de lesiones, donde 0 minutos se refiere al pre-tratamiento. Se asignan puntuaciones de 0, 1,2, 3, 4 y 6 a no sangra, rezuma, apenas sangra, poca sangre, sangra moderadamente y hemorragia severa, respectivamente. Se trataron las tres lesiones aproximadamente al mismo tiempo para evitar diferencias en la localización y la coagulación que podrían surgir al tratarlas cada una individualmente. Después de cada evaluación se eliminó la sangre de las lesiones según necesidad.

Medidas y Registros

Se evaluaron el ACT, la hemostasia, la presión sanguínea y el ritmo cardiaco de acuerdo con métodos estándar.

Análisis estadístico

La unidad de muestreo para este estudio es el punto de lesión del hígado con 40 lesiones por grupo de tratamiento para un total de 120 lesiones.

Se utilizó una regresión logística múltiple para evaluar el efecto del tratamiento con las puntuaciones de sangrado (0=no, 1=rezuma, 2=apenas, 3=poco, 4=moderado y 5=severo) 2, 5 y 10 minutos después del tratamiento. Las variables independientes incluyen el grupo de tratamiento, el cerdo, el lóbulo del hígado (central, derecho o izquierdo) y la puntuación de sangrado inicial. La razón de posibilidades para los efectos de FB/FS, Lio/FS, FB/Lio y sus intervalos de confianza se calculan en cada uno de los momentos después del tratamiento.

Las localizaciones de las lesiones no están distribuidas uniformemente a lo largo de los lóbulos de hígado y en los cerdos. Se consideró que el efecto de los lóbulos no era significativo, por lo que se realizaron de nuevo los análisis sin este efecto. Las conclusiones se basan en los análisis sin el efecto de los lóbulos en el modelo.

Resultados

La aplicación de la composición hemostática seca de acuerdo con la presente invención no es significativamente diferente del Floseal VH S/D en cualquier punto temporal. Esto demuestra que el método de producción de acuerdo con la presente invención (c1/c2) y el modo de reconstitución en 1 paso no tienen un impacto negativo sobre el rendimiento de la composición, pero proporcionan la ventaja deseada en cuanto a la manipulación práctica, lo que prueba que se ha alcanzado el objeto de la presente invención.

Otros experimentos con animales

Se realiza una evaluación preclínica para comparar la eficacia *in vivo* de la “Mezcla de Polvo“ Floseal y “Trombina en Jeringa de Liofilización“ de Floseal con Floseal VH en un modelo muy estricto (altamente anticoagulado). Este modelo consiste en una punción del hígado con un espesor total de 5 mm con 4 incisiones adicionales que se extienden desde el defecto de la punción en forma de rayos transversalmente. Se utilizaron 6 animales por cada grupo de estudio, estos animales habían sido heparinizados con 4.000 IU/kg. Después de practicar la lesión se aplicó Floseal reconstituido y se aplicó una ligera presión durante 2 minutos con una gasa húmeda. Si no se consigue la hemostasia primaria, se aplica de nuevo el producto hasta que se consigue la hemostasia, o se consume el producto (5 ml /tiempo (15 minutos). Los parámetros primarios son la consecución de la hemostasia primaria (Yes/No) y el tiempo para la hemostasia (minutos).

Si se consigue la hemostasia primaria se cierran los animales quirúrgicamente, y después de 24 horas se evalúan en cuanto a una nueva hemorragia.

Todas las variantes proporcionaron resultados en término de tiempo de la hemostasia que son equivalentes o mejores que el Floseal estándar en esta sesión preclínica particular de laboratorio.

Reivindicaciones

1. Proceso para producir una composición hemostática seca y estable, comprendiendo el proceso:

a) Proporcionar un primer componente que comprende un preparado seco de trombina,
b) proporcionar un segundo componente que comprende un preparado seco de una gelatina reticulada,
c) proporcionar dicho primer componente y dicho segundo componente en forma combinada en un envase final cargando dicho primer componente y dicho segundo componente en tal envase final para obtener una mezcla seca en el envase final, y
d) acabado de dicho envase final obteniendo una unidad farmacéutica almacenable que contiene dicho primer componente y dicho segundo componente en forma combinada como una composición hemostática seca y estable.

2. Proceso según la reivindicación 1, donde el paso c) se desarrolla bajo condiciones asépticas.

3. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, donde el paso d) comprende una etapa de esterilización con óxido de etileno o un tratamiento con irradiación ionizante.

4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicho primer componente es un preparado de trombina seca en forma de partículas, preferiblemente en forma de polvo.

5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho primer componente contiene trombina obtenida mediante secado por pulverización, preferiblemente secado por pulverización aséptico.

6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde se utiliza una jeringa como dicho recipiente final, preferiblemente donde dicha jeringa es una jeringa terminada junto con una jeringa de diluyente con un diluyente farmacéuticamente aceptable para reconstituir dicha composición hemostática seca y estable.

7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicho primer componente comprende una trombina humana, en especial trombina humana recombinante.

8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde dicho preparado seco de una gelatina reticulada es un material en forma de partículas, preferiblemente un material granular.

9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicho recipiente final contiene además una cantidad de un estabilizador efectivo para inhibir la modificación del polímero cuando se expone a la radiación esterilizante, preferiblemente ácido ascórbico, ascorbato sódico, otras sales de ácido ascórbico o un antioxidante.

10. Recipiente final acabado obtenido por el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Kit para la administración de una composición hemostática que comprende el recipiente acabado de acuerdo con la reivindicación 10 y un recipiente con un diluyente farmacéuticamente aceptable.