

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 449**

51 Int. Cl.:

A61K 38/36 (2006.01)

A61F 13/02 (2006.01)

A61K 38/48 (2006.01)

A61L 15/32 (2006.01)

A61L 15/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2014 PCT/IL2014/050347**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14174509**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2014 E 14788015 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 2988771**

54 Título: **Parches adhesivos tisulares a base de fibrinógeno**

30 Prioridad:
22.04.2013 US 201361814355 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.05.2019

73 Titular/es:
**SEALANTIUM MEDICAL LTD. (100.0%)
4 Hagavish Street P.O.Box 8027
42101 Netanya, IL**

72 Inventor/es:
**LAUB, ORGAD;
COHN, DANIEL;
COHEN, ERAN y
ZAREK MATTHEW**

74 Agente/Representante:
CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 714 449 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

Parches adhesivos tisulares a base de fibrinógeno

5 CAMPO DE LA INVENCÓN

Esta invención se refiere generalmente a películas de polímero que contienen coagulante que se utilizan como sellantes tisulares. En particular, se refiere a una película de polímero que incorpora fibrinógeno y trombina en la que el fibrinógeno actúa para unir la película de polímero al tejido.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

Los apósitos para heridas, revestimientos tisulares y adhesivos tisulares son ejemplos de dispositivos que sirven para detener o prevenir la fuga de sangre y otros fluidos corporales. Estos apósitos pueden servir para sellar heridas abiertas, prevenir infecciones, etc. Muchos tipos de apósitos para heridas y adhesivos tisulares conocidos en la bibliografía incorporan uno o más coagulantes tal como el fibrinógeno.

Se conocen numerosos ejemplos en la bibliografía de composiciones sellantes tisulares que contienen coagulante. la patente de Estados Unidos número 5631011 divulga una composición para el tratamiento de tejidos que comprende fibrina o fibrinógeno y un polímero que es biodegradable y biocompatible. La composición actúa como un pegamento para unir tejido, por ejemplo, un vaso sanguíneo cortado y suturado. La patente de Estados Unidos número 6699844 divulga un sellante tisular que contiene fibrina que también contiene un derivado de ácido hialurónico. La patente de Estados Unidos número 6162241 divulga un sellante tisular hemostático que comprende un sellante tisular de hidrogel biocompatible y biodegradable que comprende grupos reticulables que tienen incorporado en los mismos una cantidad eficaz de un agente hemostático para detener el flujo de sangre del tejido en un periodo de tiempo médicamente aceptable. La patente de Estados Unidos número 6056970 divulga composiciones, producidas mediante tecnología conocida de fabricación de papel, que comprenden compuestos hemostáticos y polímeros bioabsorbibles.

También se conocen métodos en la técnica para preparar composiciones que pueden liberar un agente farmacéuticamente eficaz tal como un agente hemostático a partir de una matriz polimérica. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos número 6194005 divulga un método en el que se pulveriza un agente farmacéuticamente eficaz en polvo sobre una matriz lipídica caliente, que de ese modo recubre el agente. La patente de Estados Unidos número 6579537 divulga un método para producir, entre otros, una composición de fibrinógeno usando un polialquilenglicol. El método básico comprende producir una solución de fibrinógeno y fibronectina y precipitar el fibrinógeno y la fibronectina mediante la adición de un polialquilenglicol y un aminoácido. La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos número 2012/0121532 divulga un método para preparar una composición hemostática seca y estable. Un agente hemostático seco se mezcla con un componente polimérico seco en proporciones tales que al añadir un diluyente apropiado (por ejemplo, agua), en cuya matriz polimérica (por ejemplo, un hidrogel) se incorpora el agente hemostático.

También se conocen en la técnica las películas o revestimientos de polímeros no fibrosos que incorporan un agente hemostático tal como trombina. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos número 2007/0059346 divulga una película que contiene nitroglicerina y posiblemente otros agentes terapéuticos; la película está hecha de un polímero soluble en agua que se puede disolver en la boca de un paciente.

Los apósitos hemostáticos para heridas que incorporan fibrinógeno también se conocen en la técnica. La patente de Estados Unidos número 7189410 divulga un vendaje sellante de fibrina en capas que comprende una capa de soporte y una capa de componente hemostático que contiene fibrinógeno, actuando el fibrinógeno para producir un coágulo cuando el vendaje se aplica a una herida. Una familia de patentes que incluye, entre otras cosas, la patente de Estados Unidos número 6054122 divulga vendajes sellantes de fibrina que comprenden un soporte oclusivo, una capa adhesiva en la superficie del soporte orientada hacia la herida, y una capa de materiales hemostáticos secos (fibrinógeno, trombina y Ca^{2+} y/o Factor XIII, según sea necesario). Los materiales secos se adhieren, pero no se incorporan a, la capa adhesiva y se exponen en el momento de su uso. La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos número 2006/0155235 divulga un vendaje hemostático de compresión que comprende un elemento de soporte flexible, una sustancia hemostática en polvo y un elemento de película flexible. En este vendaje, la sustancia hemostática permanece como un polvo libre. Inmediatamente antes de su uso, el elemento de película flexible se despegue, exponiendo el polvo, que después se coloca directamente sobre la herida. La publicación de solicitud de patente internacional (PCT) número WO2006/044882 divulga un apósito de herida hemostático de

múltiples capas reabsorbible reforzado que comprende un primer tejido no tejido absorbible que comprende polímeros de poliésteres alifáticos, copolímeros o mezclas de los mismos reforzadas por un segundo tejido o de punto absorbible que comprende celulosa regenerada oxidada y trombina y fibrinógeno. La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos número 2011/0288462 divulga un apósito de heridas hemostático que comprende un 5 polímero superabsorbente y un agente hemostático.

En las composiciones y apósitos conocidos en la bibliografía, el componente sellante de fibrina cumple la doble función de adherirse al tejido y como coagulante. En los apósitos hemostáticos conocidos en la bibliografía, el soporte se utiliza para soportar el fibrinógeno, que debe usarse, por lo tanto, en cantidades relativamente grandes. 10 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de un sellante tisular o dispositivo adhesivo que use fibrina para hacer que el componente de película se adhiera al tejido, pero en el que el componente de la película, en lugar del componente de fibrina, sea el componente de sellado tisular primario.

La solicitud de patente internacional publicada WO 96/40174 divulga un vendaje de sellante de fibrina que puede 15 complementarse con un factor de crecimiento y/o un fármaco, así como métodos de producción y uso.

La solicitud de patente europea publicada EP 2 556 842 A1 divulga una composición en forma de película sólida que comprende una capa con un activador de fibrinógeno y un material biocompatible y otra capa con fibrinógeno y un material biocompatible, en la que el activador de fibrinógeno y el fibrinógeno no están presentes simultáneamente en 20 una misma capa.

La patente de Estados Unidos publicada US 6.503.527 B1 divulga un adhesivo de fibrina.

La solicitud de patente de Estados Unidos publicada US 2007/0162121 A1 divulga un método y un medio para la 25 reparación y la reconstrucción de ligamentos y tendones rotos.

La solicitud de patente internacional publicada WO 2008/019128 A2 divulga apósitos sólidos para tejido lesionado tratado en pacientes mamíferos, tales como un ser humano.

30 RESUMEN DE LA INVENCION

La invención divulga un parche de adhesivo tisular a base de fibrinógeno de acuerdo con la reivindicación independiente adjunta 1 y con las reivindicaciones dependientes adjuntas 2-5. Su uso en el tratamiento de una fuga de un líquido dentro o fuera de una parte del cuerpo también se divulga en las reivindicaciones adjuntas 14 y 15. 35

La invención también describe un método para producir un parche adhesivo tisular a base de fibrinógeno de acuerdo con la reivindicación de método independiente adjunta 6 y con las reivindicaciones de método dependientes adjuntas 7-13.

40 La invención divulgada en el presente documento está diseñada para satisfacer esta profunda necesidad. Por lo tanto, un objeto de esta invención es divulgar un parche adhesivo tisular a base de fibrinógeno, que comprende un soporte fabricado a partir de una película hecha de un polímero biocompatible y un sellante de fibrinógeno. Está dentro de la esencia de la invención en la que dicho sellante de fibrinógeno se incorpora en dicho soporte de polímero biocompatible. En algunas formas de realización de la invención, dicho sellante de fibrinógeno comprende 45 fibrinógeno, trombina y CaCl_2 . En algunas formas de realización de la invención, dicho sellante de fibrinógeno comprende fibrinógeno, pero no comprende trombina. En algunas formas de realización de la invención, dicho sellante de fibrinógeno consiste esencialmente en fibrinógeno, trombina y CaCl_2 . En algunas formas de realización de la invención, dicho sellante de fibrinógeno consiste esencialmente en fibrinógeno.

50 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un parche adhesivo tisular de este tipo, en el que dicho parche adhesivo tisular no incluye ninguna malla o componente tejido.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar dicho parche adhesivo tisular, en el que dicho parche adhesivo tisular no comprende ningún agente hemostático en forma de polvo libre. 55

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un parche adhesivo tisular de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho polímero biocompatible no es permeable.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un parche adhesivo tisular de este tipo como se define en

cualquiera de los anteriores, en el que dicho polímero biocompatible se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de polietilenglicol - policaprolactona; copolímeros de polietilenglicol - DL-lactida; y copolímeros de polietilenglicol - policaprolactona - DL-lactida.

- 5 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un parche adhesivo tisular de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho soporte tiene un espesor de aproximadamente 200 μm .

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un parche adhesivo tisular de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho parche comprende entre 0,5 mg y 8 mg de fibrinógeno y entre 20 UI y 10 1000 UI de trombina por centímetro cuadrado de película. En algunas formas de realización de la invención, dicho sellante de fibrinógeno comprende fibrinógeno, trombina y CaCl_2 en una relación de 425: 5 : 11 en peso.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un parche adhesivo tisular de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho sellante de fibrinógeno comprende además al menos un aditivo. En algunas formas de realización preferentes de la invención, dicho aditivo se selecciona del grupo que consiste en aditivos para prolongar la semivida de adhesión de dicha película, agentes farmacéuticamente activos y analgésicos. En algunas formas de realización preferentes de la invención, dicho aditivo es un inhibidor de plasmina para prolongar la semivida de adhesión de dicha película. En algunas formas de realización preferentes de la invención, dicho aditivo es un agente farmacéuticamente activo para liberación dirigida o controlada.

20 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método para producir un parche adhesivo tisular a base de fibrinógeno, en el que dicho método comprende: moldear una película de polímero a partir de un polímero biocompatible; ablandar dicha película de polímero; colocar un sellante de fibrinógeno en al menos una superficie de dicha película de polímero; y presionar dicha película de polímero hasta que al menos una porción de dicho sellante de fibrinógeno se incorpore en la superficie de dicha película de polímero. En algunas formas de realización del método, dicha etapa de colocar un sellante de fibrinógeno en al menos una superficie de dicha película de polímero comprende colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina y CaCl_2 en al menos una superficie de dicha película de polímero. En algunas formas de realización del método, dicha etapa de colocar un sellante de fibrinógeno en al menos una superficie de dicha película de polímero comprende colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, pero que no comprende trombina en al menos una superficie de dicha película de polímero. En algunas formas de realización del método, dicha etapa de colocar un sellante de fibrinógeno en al menos una superficie de dicha película de polímero comprende colocar un sellante de fibrinógeno que consiste esencialmente en fibrinógeno, trombina y CaCl_2 en al menos una superficie de dicha película de polímero. En algunas formas de realización del método, dicha etapa de colocar un sellante de fibrinógeno en al menos una superficie de dicha película de polímero comprende colocar un sellante de fibrinógeno que consiste esencialmente en fibrinógeno en al menos una superficie de dicha película de polímero.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo, en el que dicho polímero biocompatible no es permeable.

40 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo, en el que dicho polímero biocompatible se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de polietilenglicol - policaprolactona; copolímeros de polietilenglicol - DL-lactida; y copolímeros de polietilenglicol - policaprolactona - DL-lactida.

45 Un objeto adicional de esta invención es divulgar el método como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de moldear una película de polímero comprende preparar una solución de un polímero seco en un disolvente orgánico y evaporar dicho disolvente orgánico. En algunas formas de realización preferentes de la invención, dicha etapa de preparar una solución de polímero seco en un disolvente orgánico comprende preparar una solución al 3 - 5% (p/v). En algunas formas de realización preferentes de la invención, dicha etapa de preparar una solución de polímero seco en un disolvente orgánico comprende preparar una solución de polímero seco en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en THF, cloroformo, dioxano, acetona, 1-metil-2-pirrolidinona, DMF, y DMA. En algunas formas de realización particularmente preferentes de la invención, dicha etapa de preparar una solución de polímero seco en un disolvente orgánico comprende preparar una solución de polímero seco en THF. En algunas formas de realización de la invención, comprende además cubrir dicha solución durante al menos parte del tiempo en el que tiene lugar dicha etapa de evaporación de dicho disolvente orgánico.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar el método como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de moldear una película de polímero comprende moldear una película de polímero de un espesor de aproximadamente 200 μm .

Un objeto adicional de esta invención es divulgar el método como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de moldear una película de polímero comprende moldear dicha película de polímero sobre una superficie lisa y plana. En algunas formas de realización preferentes de la invención, dicha etapa de colocar dicha película de polímero sobre una superficie lisa y plana comprende colocar dicha película de polímero sobre una superficie hecha de un material seleccionado del grupo que consiste en vidrio, silicona y politetrafluoroetileno. En algunas formas de realización particularmente preferentes de la invención, dicha etapa de colocar dicha película de polímero sobre una superficie plana y lisa comprende colocar dicha película de polímero sobre una superficie de vidrio. En algunas formas de realización de la invención, el método comprende además una etapa de retirar dicha película de polímero de dicha superficie plana y lisa después de dicha etapa de presionar dicha película polimérica. En algunas formas de realización de la invención, comprende además una etapa de colocar dicha película de polímero en un congelador después de dicha etapa de presionar dicho polímero y antes de dicha etapa de retirar dicha película de polímero de dicha superficie plana y lisa. En algunas formas de realización preferentes de la invención, dicha etapa de colocar dicha película de polímero en un congelador comprende colocar dicha película de polímero en un congelador a una temperatura de entre -25°C y -15°C .

Un objeto adicional de esta invención es divulgar el método como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de ablandar dicha película de polímero comprende calentar dicha película de polímero hasta que dicha película de polímero se ablanda. En algunas formas de realización de la invención, dicha etapa de calentar dicha película de polímero hasta que dicha película de polímero se ablanda comprende calentar dicha película de polímero a una temperatura de entre 55°C y 60°C . En algunas formas de realización de la invención, dicha etapa de presionar dicha película de polímero va seguida de una etapa de enfriamiento de dicha película de polímero de manera suficientemente lenta para que la película vuelva sustancialmente a su morfología original.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo, en el que dicha etapa de ablandar dicha película de polímero comprende ablandar dicha película de polímero utilizando un disolvente residual.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar el método como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina y CaCl_2 en al menos una superficie de dicha película de polímero comprende colocar una cantidad suficiente de dicho sellante de fibrinógeno en al menos una superficie de dicha película de polímero suficiente para proporcionar entre 0,5 mg y 8 mg de fibrinógeno y entre 20 UI y 1000 UI de trombina por centímetro cuadrado de película.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar el método como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina y CaCl_2 en al menos una superficie de dicha película de polímero comprende colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina, CaCl_2 y al menos un aditivo en al menos una superficie de dicha película de polímero. En algunas formas de realización de la invención, dicha etapa de colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina, CaCl_2 y al menos un aditivo en al menos una superficie de dicha película de polímero comprende colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina, CaCl_2 y al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en aditivos para prolongar la semivida de adhesión de dicha película de polímero, agentes farmacéuticamente activos y analgésicos en al menos una superficie de dicha película de polímero. En algunas formas de realización preferentes de la invención, dicha etapa de colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina, CaCl_2 y al menos un aditivo en al menos una superficie de dicha película de polímero comprende colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina, CaCl_2 y un inhibidor de plasmína en al menos una superficie de dicha película de polímero. En algunas formas de realización preferentes de la invención, dicha etapa de colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina, CaCl_2 y al menos un aditivo en al menos una superficie de dicha película de polímero comprende colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina, CaCl_2 y al menos un agente farmacéuticamente activo para la liberación dirigida o sostenida en al menos una superficie de dicha película de polímero.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar el método como se define en cualquiera de los anteriores, que comprende además proporcionar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina y CaCl_2 en forma de polvo. En algunas formas de realización de la invención, dicha etapa de colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina y CaCl_2 en al menos una superficie de dicha película de polímero comprende colocar dicho polvo en dicha al menos una superficie por un método seleccionado del grupo que consiste en la aspersion, difusión, pulverización y nebulización de una suspensión de dicho polvo en un disolvente orgánico.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar el método como se define en cualquiera de los anteriores, que

comprende además una etapa de colocar un material liso que tiene una superficie plana en la parte superior de dicha película antes de dicha etapa de presionar dicha película de polímero.

5 Un objeto adicional de esta invención es divulgar el método como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de presionar dicha película de polímero comprende presionar dicha película de polímero de acuerdo con un procedimiento de compresión programado. En algunas formas de realización de la invención, dicha etapa de presionar dicha película de polímero de acuerdo con un procedimiento de compresión programado comprende presionar dicha película de polímero con una fuerza que aumenta continuamente hasta un máximo de aproximadamente 50 N.

10

Un objeto adicional de esta invención es divulgar el método como se define en cualquiera de los anteriores, que comprende además una etapa de retirar el exceso de sellante de fibrinógeno de dicha película de polímero después de dicha etapa de presionar dicha película de polímero.

15 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un parche adhesivo tisular como se define en cualquiera de los anteriores, producido por un método como se define en cualquiera de los anteriores.

20 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método para tratar una fuga de fluido dentro o fuera de una parte del cuerpo, que comprende aplicar un parche adhesivo tisular como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho sellante a base de fibrinógeno comprende o consiste esencialmente en fibrinógeno, trombina y CaCl_2 en dicha parte del cuerpo, haciendo de este modo que dicho parche adhesivo tisular se adhiera a dicha arteria u órgano afectado, sellando así dicha arteria u órgano. En algunas formas de realización del método para tratar una fuga de fluido dentro o fuera de una parte del cuerpo, dicha parte del cuerpo se selecciona del grupo que consiste en arterias y órganos. En algunas formas de realización, dicha etapa de aplicar un parche adhesivo tisular comprende presionar manualmente dicho parche en la superficie de dicha parte del cuerpo.

30 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método para tratar una fuga de fluido dentro o fuera de una parte del cuerpo, que comprende aplicar trombina en dicha parte del cuerpo y aplicar un parche adhesivo tisular como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho sellante a base de fibrinógeno comprende o consiste esencialmente en fibrinógeno en dicha parte del cuerpo, haciendo de este modo que dicho parche adhesivo tisular se adhiera a dicha arteria u órgano afectado, sellando así dicha arteria u órgano. En algunas formas de realización del método para tratar una fuga de fluido dentro o fuera de una parte del cuerpo, dicha parte del cuerpo se selecciona del grupo que consiste en arterias y órganos. En algunas formas de realización, dicha etapa de aplicar un parche adhesivo tisular comprende presionar manualmente dicho parche en la superficie de dicha parte del cuerpo.

35

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo para tratar una fuga de fluido dentro o fuera de una parte del cuerpo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha fuga de fluido se selecciona del grupo que consiste en sangrado arterial; sangrado de tejido de órganos; anastomosis biliar; fuga de líquido cefalorraquídeo; fuga de la duramadre; y fuga de aire en tejido pulmonar dañado.

40

Un objeto adicional de esta invención es divulgar el uso de un parche adhesivo tisular como se define en cualquiera de los anteriores en el tratamiento de una fuga de fluido dentro o fuera de una parte del cuerpo.

45 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un uso de este tipo, en el que dicha fuga de fluido se selecciona del grupo que consiste en sangrado arterial; sangrado de tejido de órganos; anastomosis biliar; fuga de líquido cefalorraquídeo; fuga de la duramadre; y fuga de aire en tejido pulmonar dañado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

50 La invención se describirá ahora con referencia a los dibujos, en los que:

La Figura 1 presenta un gráfico que muestra el módulo de elasticidad de películas húmedas y secas hechas de un copolímero de polietilenglicol - policaprolactona (PECA) en función de la relación de las unidades de óxido de etileno (EO) con respecto a caprolactona (CL) en el polímero;

55

la Figura 2 presenta gráficos que muestran el módulo de elasticidad de películas húmedas de polietileno - caprolactona - lactida (PECALA) de composiciones variables en comparación con una película de PECA con una relación EO/CL de 2,0;

la Figura 3 muestra trazos de DSC para películas húmedas y secas de PECA de diferentes relaciones de óxido de etileno/caprolactona y para películas húmedas de PECALA de composiciones variables;

- la Figura 4 presenta los resultados de las mediciones de la absorción de agua por películas secas de PECA de diferentes relaciones de óxido de etileno/caprolactona y para películas secas de PECALA de composiciones variables;
- 5 la Figura 5 muestra una fotografía de una película adhesiva tisular a base de fibrinógeno de acuerdo con una forma de realización de la presente invención;
- la Figura 6 muestra una fotografía de una película adhesiva tisular a base de fibrinógeno de acuerdo con una forma de realización de la presente invención unida a un trozo de carne cruda después de 60 minutos de lavado con agua potable;
- 10 la Figura 7 muestra una fotografía de una medición típica de la fuerza requerida para desprender la película adhesiva de la presente invención de la carne cruda usada como sustrato;
- la Figura 8 muestra fotografías que ilustran una evaluación de la biodegradabilidad *in vivo* y la medición de la fuerza de adhesión/desprendimiento;
- la Figura 9 muestra el uso de un parche adhesivo de la presente invención para sellar un orificio de 3 mm en un ciego de rata; y,
- 15 la Figura 10 muestra el uso de un parche adhesivo de la presente invención para sellar un orificio de punción de 5 mm en un hígado de rata.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERENTES

- 20 En la siguiente descripción, se describirán diversos aspectos de la invención. A los efectos de la explicación, se exponen detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de la invención. Será evidente para un experto en la técnica que existen otras formas de realización de la invención que difieren en detalles sin afectar a la naturaleza esencial de la misma. Por lo tanto, la invención no está limitada por lo que se ilustra en la figura y se describe en la memoria descriptiva, sino solo como se indica en las reivindicaciones adjuntas, con el alcance
- 25 apropiado determinado solo por la interpretación más amplia de dichas reivindicaciones.

En la siguiente descripción, los términos "PEG" y "PEO" se refieren a polietilenglicol y óxido de polietileno, respectivamente, y se usan de manera intercambiable.

- 30 En la siguiente descripción, el término "PECA" se refiere a un copolímero de bloque de PEG - policaprolactona (PCL). Cuando el término PECA va seguido de un número, el número indica la relación de unidades de repetición de óxido de etileno en el segmento de PEG a unidades de repetición de caprolactona en el segmento de PCL. Cuanto mayor sea el número, más hidrófilo será el copolímero de PECA.
- 35 En la siguiente descripción, el término "PELA" se refiere a un copolímero de bloque de PEG con lactida, el diéster cíclico del ácido láctico.

- En la siguiente descripción, el término "PECALA" se refiere a un copolímero de tribloque de PEG - PCL - lactida de tribloque. Cuando el término PECALA va seguido de dos números, el primero indica la proporción de las unidades de repetición hidrófilas (PEG) con respecto a las hidrófobas (PCL y lactida), y el segundo con respecto al número de unidades de lactida por flanco tribloque.
- 40

En la siguiente descripción, el término "aproximadamente", cuando se aplica a cantidades numéricas, se refiere a un intervalo de $\pm 25\%$ del valor nominal.

- 45 En formas de realización preferentes, el soporte del adhesivo tisular a base de fibrinógeno de la presente invención comprende una película hecha de un polímero biocompatible en la superficie de la cual se incorpora un sellante a base de fibrina. En formas de realización más preferentes, la película de polímero biocompatible está hecha de un material no permeable. En las formas de realización más preferentes, la película de polímero biocompatible está
- 50 hecha de PECA, PELA o PECALA.

- En su formulación más básica, el sellante consiste esencialmente en fibrinógeno, trombina y CaCl_2 . En otras formas de realización, el sellante comprende fibrinógeno, trombina y CaCl_2 , y puede contener uno o más componentes adicionales. Los ejemplos no limitantes de estos componentes adicionales incluyen inhibidores de plasmina, que
- 55 sirven para prolongar la semivida de adhesión; agentes farmacéuticamente activos; y analgésicos.

En algunas formas de realización, el sellante contiene fibrinógeno, trombina y CaCl_2 en una relación de 425: 5 : 11 en peso. Esta relación corresponde a ~200 mg de fibrinógeno puro, ~250 UI de trombina, y 11 mg de CaCl_2 por 441 mg de la mezcla. En otras formas de realización de la invención, no se añade CaCl_2 al adhesivo, siendo suficiente la

cantidad de CaCl_2 presente en la trombina según se recibe de proveedores comerciales para actuar como un cofactor para la actividad enzimática de la trombina. En formas de realización preferentes de la invención, el sellante es un polvo microparticulado, y la cantidad de sellante incorporado en la película es suficiente para proporcionar una concentración de 0,5 - 8 mg de fibrina y 20 - 10000 UI de trombina por centímetro cuadrado de película. Esta
 5 concentración corresponde a aproximadamente 3 - 6 mg de la mezcla 425: 5 : 11 descrita anteriormente. En formas de realización más preferentes, la concentración de fibrinógeno en el adhesivo está entre 0,5 y 6 mg por centímetro cuadrado de película. En formas de realización aún más preferentes, el adhesivo proporciona aproximadamente 4 mg de fibrinógeno y aproximadamente 2 - 5 UI de trombina por centímetro cuadrado de película. En las formas de
 10 realización más preferentes, la concentración de fibrinógeno en el adhesivo es inferior a 2 mg por centímetro cuadrado de película.

En algunas formas de realización de la invención, el parche se proporciona como un sistema de dos componentes. En estas formas de realización, el sellante no contiene ninguna trombina. En algunas de estas formas de realización, el sellante consiste esencialmente en fibrinógeno; en otros, el sellante comprende fibrinógeno, pero puede contener
 15 otros componentes, cuyos ejemplos no limitativos incluyen inhibidores de plasmina, que sirven para prolongar la semivida de adhesión; agentes farmacéuticamente activos; y analgésicos. En las formas de realización en las que el parche se proporciona como un sistema de dos componentes, la trombina se proporciona por separado; como ejemplo no limitativo, se puede proporcionar en una solución. En estas formas de realización de la invención, el componente de trombina se aplica a la parte del cuerpo afectada, por ejemplo, mediante nebulización, y el parche
 20 que contiene el sellante a base de fibrinógeno se aplica a la parte del cuerpo afectada. El componente de fibrinógeno del sellante y la trombina aplicados a la parte del cuerpo afectada reaccionan para formar la fibrina, que une el parche a la parte del cuerpo afectada.

Se destaca que, a diferencia de los parches y apósitos hemostáticos conocidos en la técnica, las formas de
 25 realización preferentes del adhesivo tisular de la presente invención no incluyen una malla o componente tejido; ni la película de polímero, ni el sellante de fibrinógeno, actúan para sellar el tejido, mientras que el fibrinógeno actúa para unir la película de polímero al tejido. Las formas de realización preferentes de la presente invención tampoco comprenden tejidos o materiales tejidos o no tejidos fabricados mediante técnicas conocidas en la tecnología de fabricación de papel. La presente invención divulga en sus formas de realización preferentes un adhesivo tisular que
 30 comprende una capa única de película de polímero en la que se incorporan el fibrinógeno y la trombina, en contraste con los apósitos hemostáticos multicapa conocidos en la técnica (aunque no se excluyen del alcance de la presente invención formas de realización en las que se añaden capas adicionales para facilitar el manejo o almacenamiento). Además, en la presente invención, el componente sellante de fibrinógeno se incorpora físicamente en la película de polímero para formar una sola unidad integrada (como se describe a continuación, en formas de realización
 35 preferentes, se presiona contra la superficie de la película), en contraste con esos parches y apósitos hemostáticos conocidos en la técnica en los que el coagulante está presente como un polvo libre.

La incorporación de un material sellante de fibrinógeno en un soporte de película de polímero no permeable, una configuración previamente desconocida en la técnica, permite que el adhesivo tisular de la presente invención se
 40 use en una diversidad de aplicaciones únicas. Los ejemplos no limitativos de aplicaciones en las que se puede usar la presente invención incluyen cubrir heridas traumáticas y crónicas, detener el sangrado arterial, detener el sangrado del tejido de órganos, y sellar otros fluidos corporales, por ejemplo, en el tratamiento de la anastomosis biliar, fuga del líquido cefalorraquídeo y fugas de la duramadre, etc.

45 Una consideración importante para el diseño del parche son las propiedades físicas del polímero usado para producirlo. Algunas de las relaciones entre la composición del polímero y sus propiedades se dan aquí como ejemplos no limitativos de los tipos de películas de polímeros que pueden producirse para su uso en la invención divulgada en el presente documento y, por lo tanto, adaptadas a usos específicos.

50 La Tabla 1 resume algunas de las propiedades de los copolímeros de PECA, según se determina por GPC y ^1H RMN, en función de la relación EO/CL. Los pesos moleculares reportados en la tabla son pesos moleculares verdaderos y no equivalentes de poliestireno.

TABLA 1

EO/CL	N.º de unidades de CL por lado	Peso molecular del flanco de CL [g/mol]	PM promedio en número [g/mol]	PM promedio en peso [g/mol]	Polidispersidad	Grado de polimerización
2,0	34,1	3.890	16.431	23.660	1,44	1,72
2,4	28,4	3.240	18.289	24.873	1,36	2,00

2,8	24,4	2.780	24.296	31.585	1,30	2,73
3,2	21,3	2.430	19.729	27.621	1,40	2,54
3,6	18,9	2.160	21.772	29.174	1,34	2,83
4,0	17,0	1.940	16.724	24.585	1,47	3,02
4,4	15,5	1.770	20.498	27.058	1,32	2,84
4,8	14,2	1.620	19.082	26.334	1,38	2,85
5,2	13,1	1.490	19.643	26.124	1,33	2,89

Una propiedad de PECA que le hace menos preferido para algunas aplicaciones como material para el soporte de un parche hemostático es su velocidad de biodegradación relativamente lenta; por ejemplo, una prueba *in vitro* de varias películas de PECA de composiciones variables mostró poca degradación incluso después de tres meses. Por lo tanto, en algunas formas de realización preferentes de la invención en las que se desea una rápida biodegradación, se usan películas de PECALA, que incorporan unidades de DL-lactida en los segmentos de CL, y por lo tanto se biodegradan mucho más rápidamente que las películas de PECA. La Tabla 2 resume las propiedades, según se determinan por espectroscopía GPC y ¹H RMN, de películas de PECALA de diversas composiciones.

10

TABLA 2

Relación hidrófila/hidrófoba	N.º de unidades de lactida por lado	PM promedio en número [g/mol]	PM promedio en peso [g/mol]	Polidispersidad	Grado de polimerización
2,0	0,34	20.375	28.117	1,38	2,02
2,0	0,66	18.295	24.515	1,34	2,05
2,2	2,81	21.411	27.834	1,30	2,24
2,2	3,55	17.254	25.363	1,47	1,93

Las propiedades mecánicas del polímero usado para producir la película dependen de la composición del tribloque y del peso molecular del polímero de cadena extendida, incluidos los enlaces uretano. Ahora se hace referencia a la Figura 1, que muestra los módulos de elasticidad de películas secas de PECA (Figura 1A) y húmedas (Figura 1B) en función de la relación EO/CL. Las diferencias en el comportamiento de las películas de polímero secas y húmedas se deben principalmente a la relación de la cantidad de PEG hidrófilo con respecto a PCL hidrófobo en las películas de polímero. Cabe apreciar que, para las películas de polímero seco, el módulo de elasticidad aumenta desde ~60 MPa para PECA2.0 a ~160 MPa para PECA5.2, pero parece que se estabiliza en relaciones EO/CL más altas. Por el contrario, el módulo de elasticidad del polímero húmedo disminuye al aumentar EO/CL.

Ahora se hace referencia a la Figura 2A, que muestra gráficamente los módulos de elasticidad de varias películas húmedas de PECALA. El módulo de elasticidad de una película húmeda de PECA2.0 se muestra con fines comparativos. Ahora se hace referencia a las Figuras 2B y 2C, que muestran los módulos de elasticidad y la tensión en la rotura, respectivamente, para dos películas de PECALA diferentes en comparación con PECA2.8. Estos gráficos muestran que las propiedades físicas de PECALA son similares a las de PECA.

Ahora se hace referencia a la Figura 3, que presenta trazos de DSC que muestran las transiciones térmicas de películas de polímeros de diversas composiciones. La Figura 3A muestra un trazo para FECA2.0, cuya fusión (trazo 301 en la figura) muestra evidencia de dos componentes, y en la que el enfriamiento de la fusión (trazo 302 en la figura) muestra dos recristalizaciones distintas. El pico más grande pertenece al segmento de caprolactona. La Figura 3B muestra trazos de DSC para películas secas de PECA de varias relaciones EO/CL, y la Figura 3C muestra trazos de DSC para películas húmedas de PECA de diversas relaciones EO/CL.

Ahora se hace referencia a la Figura 3D, que muestra trazos de DSC para películas de PECALA de diversas composiciones, con una traza de DSC de una película de PECA2.0 para fines comparativos. Estos trazos de DSC apoyan la conjetura de que la unidad de lactida altera la cristalinidad de los segmentos de caprolactona. Los trazos muestran que para las películas de PECALA2.2 DL 2.81 y 3.55, la incorporación de unidades de lactida destruye la cristalinidad del polímero.

40

Otra propiedad física importante de las películas de polímero con respecto a su uso como soportes para adhesivos tisulares es su absorción de agua. Ahora se hace referencia a la Figura 4A, que muestra la captación de agua (p/p, medida gravimétricamente) después de 5 y 60 minutos de varias películas de PECA de diversas relaciones EO/CL. Los resultados muestran que el agua satura rápidamente el material. La Figura 4B muestra la absorción de agua

(p/p, medida gravimétricamente) para dos composiciones de PECALA en comparación con dos composiciones de PECA. Al igual que con PECA, PECALA se satura rápidamente.

- Se describe ahora un método preferido para preparar el adhesivo tisular a base de fibrinógeno de la presente invención. Se moldea una película de polímero biocompatible no permeable; en formas de realización preferentes, la película está hecha de PECA, PELA o PECALA. La película se puede preparar por cualquier método conocido en la técnica. En algunas formas de realización preferentes, se prepara una solución (típicamente 3 - 5%) de polímero seco en un disolvente orgánico, y luego se deja evaporar el disolvente. En formas de realización preferentes de la invención, el disolvente es THF, pero en su lugar se puede usar cualquier disolvente orgánico suficientemente volátil.
- 10 Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen cloroformo, dioxano, acetona, 1-metil-2-pirrolidiona, DMF y DMA. En algunas formas de realización preferentes, la solución está cubierta, por ejemplo, con papel de aluminio perforado, para que el disolvente no se evapore demasiado rápido y para evitar la contaminación del polvo, lo que puede provocar defectos en la superficie.
- 15 La película puede ser de cualquier espesor adecuado para la aplicación final deseada; en formas de realización típicas, la película tiene un espesor de aproximadamente 200 μm . La película de polímero se coloca luego sobre una superficie horizontal de soporte hecha de un material plano y liso desde el cual será posible retirar la película sin dañarla; los ejemplos no limitantes de tales superficies incluyen vidrio y láminas hechas de polímeros inertes, tales como silicona o politetrafluoroetileno. Después, la película se ablanda, en formas de realización preferentes por calentamiento (típicamente a aproximadamente 55 - 60°C) o por un disolvente residual. En formas de realización preferentes en las que la superficie lisa es una lámina de polímero flexible, se coloca una lámina de material rígido, tal como vidrio, entre la lámina de polímero y el elemento de calentamiento para facilitar su manejo. La película ablandada se cubre luego con una mezcla de sellante de fibrina homogénea. La mezcla comprende típicamente fibrinógeno, trombina, CaCl_2 y, opcionalmente, aditivos, como se describe anteriormente. En formas de realización preferentes en las que el parche se proporciona como un sistema de dos componentes, la trombina no se incorpora directamente al polímero, y el sellante de fibrina comprende fibrinógeno y opcionalmente aditivos. Los ejemplos no limitativos de aditivos que pueden incorporarse en la mezcla incluyen aditivos para prolongar la semivida de adhesión, tales como inhibidores de plasmina, agentes farmacéuticamente activos para liberación dirigida o sostenida, y analgésicos.
- 20 30 La mezcla de sellante de fibrina se añade entonces como un polvo a la película de polímero ablandada. El polvo se puede añadir por cualquier método conocido en la técnica. Los métodos no limitantes incluyen pulverizar sobre la película de polímero, nebulizar, nebulizar una suspensión del polvo en un disolvente orgánico volátil sobre la película, o simplemente extender el polvo sobre la superficie de la película. En formas de realización preferentes, la mezcla se añade en una cantidad suficiente para proporcionar 0,5 - 8 mg de fibrinógeno y 20 - 1000 UI de trombina/cm² de película. En formas de realización en las que el parche se proporciona como un sistema de dos componentes, como se menciona anteriormente, la trombina no se incluye en el sellante de fibrina, pero se aplica por separado a la parte del cuerpo afectada, en formas de realización preferentes, en concentraciones suficientes para proporcionar 20 - 1000 UI/cm de película aplicada a la parte del cuerpo. La película de polímero se cubre entonces con un material liso que tiene una superficie plana; los materiales adecuados descritos anteriormente para la superficie horizontal de soporte también son adecuados para su uso como superficie de recubrimiento. En formas de realización preferentes en las que la superficie de recubrimiento es un polímero flexible, el polímero flexible se cubre con un material rígido y liso, tal como una placa de vidrio, para que cuando se presione la película ablandada (véase el párrafo siguiente), la presión sobre la película se aplique homogéneamente.
- 35 40 45 La mezcla de sellante de fibrina se presiona luego en la superficie de la película de polímero ablandado. La presión se puede hacer por cualquier método conocido en la técnica. En formas de realización preferentes de la invención, se usa un procedimiento de compresión programado en el que la fuerza de compresión aumenta durante la compresión hasta un máximo de 50 N. La fuerza de compresión real puede ajustarse de acuerdo con el espesor y la composición de la película específica que se está utilizando; la fuerza solo necesita ser suficiente para incorporar el polvo en la superficie de la película de polímero ablandado.
- 50 Después de la compresión, la película (aún entre las dos superficies planas lisas) se retira del aparato de calentamiento y se deja enfriar a temperatura ambiente a una velocidad lo suficientemente lenta como para que regrese esencialmente a su morfología original, conservando de este modo sustancialmente las propiedades mecánicas, físicas y químicas de la película según se formó originalmente. Una vez que la película ha vuelto a la temperatura ambiente, puede colocarse opcionalmente en un congelador (las temperaturas típicas del congelador son de -15 a -25°C) durante ~15 minutos para facilitar la retirada de la película de las superficies entre las que se encuentra. En formas de realización en las que la superficie de soporte horizontal y la superficie de recubrimiento

superior están hechas de un material flexible, generalmente no es necesaria la congelación, ya que la película puede desprenderse de las superficies de soporte sin riesgo de daño.

El exceso de polvo, si lo hubiera, se elimina (por ejemplo, agitando o soplando suavemente) de la película y la película se retira de la superficie plana sobre la que se preparó. El parche resultante está listo para su uso y se puede aplicar directamente al tejido. Las películas son estables para un almacenamiento a largo plazo en un entorno seco a temperaturas de 2 - 25°C. El almacenamiento a largo plazo se realiza típicamente colocando la película en un sobre de plástico sellado en un entorno seco y refrigerado, típicamente a una temperatura de 4 - 8°C.

10 La invención divulgada en el presente documento se ilustra ahora mediante los siguientes ejemplos no limitativos que se proporcionan para ayudar a un experto en la técnica a realizar y usar la invención según se reivindica.

EJEMPLO 1

15 Se preparó una solución al 4,3% p/v de PECALA seco en THF y se vertió en una placa de Petri de vidrio. La placa se cubrió con papel de aluminio perforado y se dejó durante la noche a temperatura ambiente en una campana extractora. La película resultante tenía un espesor de aproximadamente 200 µm.

Se escindieron cuadrados de 2 cm de la película y se colocaron en un portaobjetos de vidrio. Las muestras se colocaron entonces en una placa calefactora a 58°C hasta que el polímero se ablandó. Se roció una mezcla de sellante de fibrina en polvo que contenía fibrinógeno, trombina y CaCl₂ sobre la superficie de la película de polímero ablandada, y la película se cubrió con un segundo portaobjetos de vidrio. La mezcla de sellante de fibrina se presionó entonces en la superficie de la película de polímero ablandado utilizando una máquina de pruebas universal Instron programada para aplicar una fuerza de compresión creciente a un máximo de 50 N. Después de la compresión, el portaobjetos de vidrio se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Después se colocó el portaobjetos en un congelador a -22°C durante 15 minutos para ayudar a aflojar la película del portaobjetos. El exceso de polvo se eliminó de la superficie mediante agitación, y el parche se retiró del portaobjetos de vidrio con un bisturí quirúrgico. Se hace referencia a la Figura 5, que muestra una fotografía del parche obtenido de este modo, que está listo para su uso.

30

EJEMPLO 2

Se preparó un parche adhesivo tisular de acuerdo con una forma de realización de la presente invención y se unió a un trozo de carne cruda y luego se lavó extensamente bajo una corriente de agua. Como se muestra en la Figura 6, el parche permaneció firmemente unido incluso después de 60 minutos de lavado.

EJEMPLO 3

Se realizaron mediciones de la adherencia de un parche adhesivo tisular descrito en la presente invención. Se preparó un parche y se aplicó a un trozo de carne cruda presionando manualmente durante 2 minutos. Se usó un medidor de fuerza de compresión y tensión para medir la fuerza necesaria para desprender un parche de 2 cm x 2 cm. La Figura 7 muestra una fotografía de una medida de fuerza típica. Se encontró que se requiere una fuerza de 5-7 Newton para desprender la película.

EJEMPLO 4

Se realizaron evaluaciones de biodegradabilidad *in vivo* después de la implantación intraperitoneal (IP) de parches de adhesivo de la presente invención sobre las superficies de hígado e intestinales (ciego) de ratas. Los implantes no tuvieron un efecto visible sobre los animales, que parecían saludables y aumentaron de peso durante los catorce días posteriores a la implantación.

Catorce días después de la implantación de los parches, el animal se sacrificó y se realizó una autopsia general, durante la cual se abrió la cavidad abdominal y se realizó una evaluación macroscópica del estado del parche. Los parches pudieron detectarse unidos a los objetivos de implantación.

55

La Figura 8A muestra el sitio de implantación para la implantación del parche adhesivo 100 en el hígado el día 0, y la Figura 8B muestra el sitio de implantación para la implantación del parche adhesivo 100 en el hígado el día 14 después de la implantación. Las Figuras 8C y 8D muestran el sitio de implantación para la implantación en el ciego los días 0 y 14, respectivamente.

Como se puede ver a partir de las figuras, los parches adhesivos permanecieron visiblemente unidos al sitio de implantación 14 días después de la implantación.

5 EJEMPLO 5

Se preparó un parche como se describe en el Ejemplo 1 anterior, excepto que en lugar de una mezcla de sellante que contenía fibrinógeno, trombina y CaCl_2 , solo se roció fibrinógeno en polvo sobre la superficie de la película de polímero ablandada. Se roció una solución de trombina sobre un trozo de carne cruda y el parche se presionó sobre la carne durante 2 minutos. La adherencia del parche preparado de esta manera fue idéntica a la de un parche aplicado como se describe en el Ejemplo 3.

EJEMPLO 6

Se realizó un estudio *in vivo* para demostrar la eficacia del parche de la presente invención en el sellado de tejido dañado. Se usaron ratas ($n = 6$) como animales de ensayo. Se realizó un orificio de 2 - 3 mm en el ciego de cada uno de los animales sometidos a ensayo utilizando un punzón de biopsia. En el grupo experimental ($n = 3$), el orificio se cubrió después con un parche de 1,4 cm de diámetro de la presente invención hecho de PECALA y que contenía 2 mg/cm² de sellante de fibrina. Ahora se hace referencia a la Figura 9, que muestra el área del ciego que se había perforado y luego cubierto con el parche de la presente invención (círculo y flecha que indica la región). El ciego de los animales en el grupo de control ($n = 3$) se perforó, pero no se realizó ningún tratamiento adicional. Una vez realizada la punción (y sellada con el parche en el caso del grupo de ensayo), el ciego se devolvió a la cavidad abdominal. Se hizo un seguimiento de los animales durante dos semanas después de la operación y después se sacrificaron.

Todos los animales en el grupo experimental aumentaron de peso y no mostraron efectos secundarios. Los datos de la autopsia mostraron que el ciego de los animales tratados se había curado completamente, el parche se absorbió en el tejido, y no se pudo detectar una reacción local. En contraste, dos de los tres animales de control (no tratados) murieron después de experimentar una inflamación grave del abdomen.

Los resultados de este estudio demuestran que el parche de la presente invención es eficaz para sellar las fugas intestinales en un modelo de ciego de rata.

EJEMPLO 7

Se realizó un segundo estudio *in vivo* para demostrar la eficacia del parche de la presente invención en la detención del sangrado grave. Se usaron ratas ($n = 6$) como animales de ensayo. En este estudio, se realizó un orificio de 6 mm en el lóbulo izquierdo del hígado de los animales de ensayo utilizando un punzón de biopsia, lo que provocó un sangrado grave. El orificio se cubrió entonces con un parche de 1,4 cm de diámetro de la presente invención hecho de PECALA y que contenía 2 mg/cm² de sellante de fibrina. El dispositivo se adhirió bien al tejido, sellando el orificio y deteniendo el sangrado instantáneamente. Ahora se hace referencia a la Figura 10, que muestra el hígado de un animal experimental después de la punción y la aplicación del parche (el orificio de la punción se puede ver debajo del parche transparente). Después de que la hemostasia fue evidente, el hígado se devolvió a la cavidad abdominal. Los animales se mantuvieron vivos durante dos semanas después del tratamiento y luego se sacrificaron.

Todos los animales experimentales aumentaron de peso y mostraron un comportamiento normal sin efectos secundarios. Los datos de la autopsia mostraron que el hígado se recuperó completamente y que el parche se había degradado y absorbido sin reacción en el sitio de la lesión.

Estos resultados demuestran que el parche de la presente invención es eficaz para detener el sangrado grave sin efectos secundarios.

REIVINDICACIONES

1. Un parche adhesivo tisular a base de fibrinógeno, que comprende:
- 5 un soporte hecho de una película hecha de un polímero biocompatible; y,
un sellante de fibrinógeno;
- caracterizado por el hecho de que**
dicho polímero biocompatible es un copolímero de polietilenglicol - policaprolactona - DL-lactida;
- 10 dicho sellante de fibrinógeno está incorporado en dicho soporte de polímero biocompatible; y dicho parche adhesivo tisular no incluye ninguna malla o componente tejido.
2. El parche adhesivo tisular de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicho sellante de fibrinógeno consiste esencialmente en fibrinógeno, trombina y CaCl_2 .
- 15 3. El parche adhesivo tisular de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicho parche adhesivo tisular no comprende ningún agente hemostático en forma de un polvo libre.
4. El parche adhesivo tisular de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicho parche
20 comprende entre 0,5 mg y 8 mg de fibrinógeno y entre 20 UI y 1000 UI de trombina por centímetro cuadrado de película.
5. El parche adhesivo tisular de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicho sellante de fibrinógeno comprende adicionalmente al menos un aditivo.
- 25 6. Un método para producir un parche adhesivo tisular a base de fibrinógeno, **caracterizado por que** dicho método comprende:
- 30 moldear una película de polímero a partir de un polímero biocompatible;
ablandar dicha película de polímero;
colocar un sellante de fibrinógeno en al menos una superficie de dicha película de polímero; y,
presionar dicha película de polímero hasta que al menos una porción de dicho sellante de fibrinógeno se incorpore en la superficie de dicha película de polímero.
- 35 7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** dicha etapa de colocar un sellante de fibrinógeno en al menos una superficie de dicha película de polímero comprende colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina y CaCl_2 en al menos una superficie de dicha película de polímero.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** dicho polímero biocompatible no
40 es permeable.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** dicho polímero biocompatible se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de polietilenglicol - policaprolactona; copolímeros de polietilenglicol - DL-lactida; y copolímeros de polietilenglicol - policaprolactona - DL-lactida.
- 45 10. El método de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** dicha etapa de moldear una película de polímero comprende:
- 50 preparar una solución de un polímero seco en un disolvente orgánico; y,
evaporar dicho disolvente orgánico.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** dicha etapa de moldear una película de polímero comprende moldear dicha película de polímero sobre una superficie plana lisa hecha de material seleccionado del grupo que consiste en vidrio, silicona y politetrafluoroetileno.
- 55 12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado por que** dicho método comprende colocar dicha película de polímero en un congelador después de dicha etapa de presionar dicho polímero y retirar dicha película de polímero de dicha superficie plana lisa después de dicha etapa de colocar dicha película de polímero en un congelador.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por el hecho de que** dicha etapa de colocar un sellante de fibrinógeno que comprende fibrinógeno, trombina y CaCl_2 en al menos una superficie de dicha película de polímero comprende colocar una cantidad suficiente de dicho sellante de fibrinógeno en al menos una
5 superficie de dicha película de polímero suficiente para proporcionar entre 0,5 mg y 8 mg de fibrinógeno y entre 20 UI y 1000 UI de trombina por centímetro cuadrado de película.

14. El parche adhesivo tisular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento de una fuga de fluido dentro o fuera de una parte del cuerpo.

10

15. El parche adhesivo tisular de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que** dicho tratamiento comprende aplicar un parche adhesivo tisular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 a dicha parte del cuerpo, haciendo de este modo que dicho parche adhesivo tisular se adhiera a dicha parte del cuerpo, sellando de este modo dicha parte del cuerpo.

15

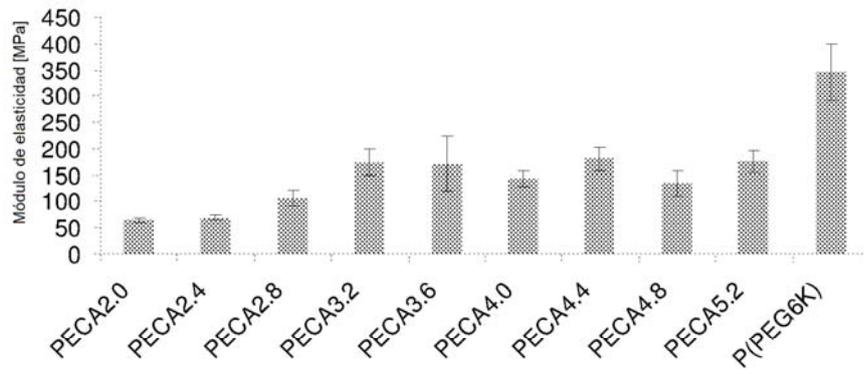


FIG. 1A

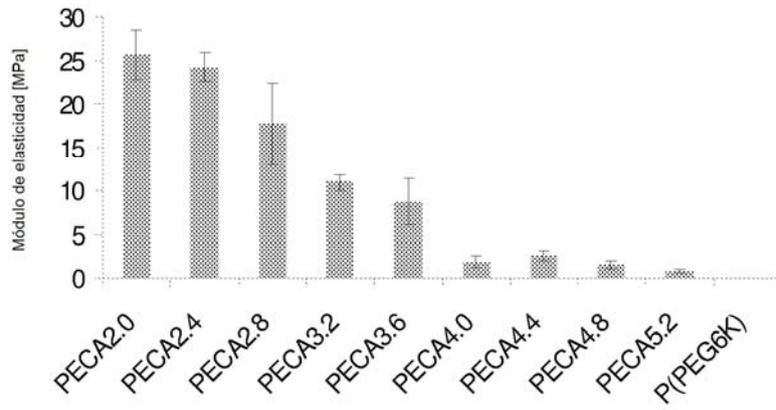


FIG. 1B

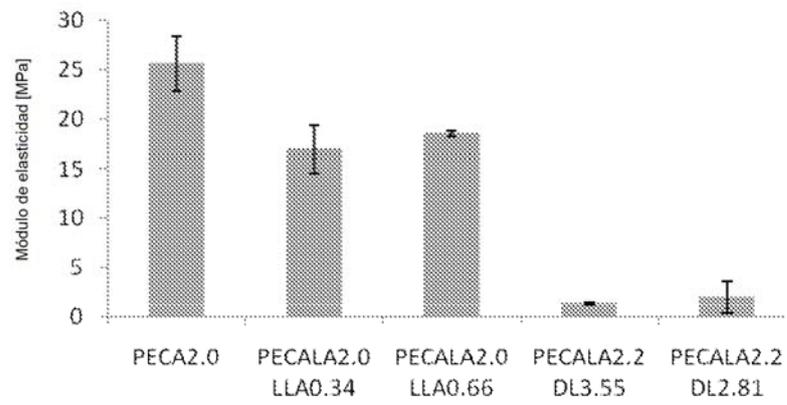


FIG. 2A

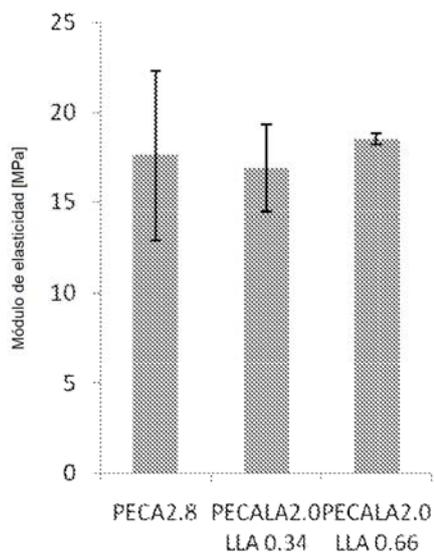


FIG. 2B

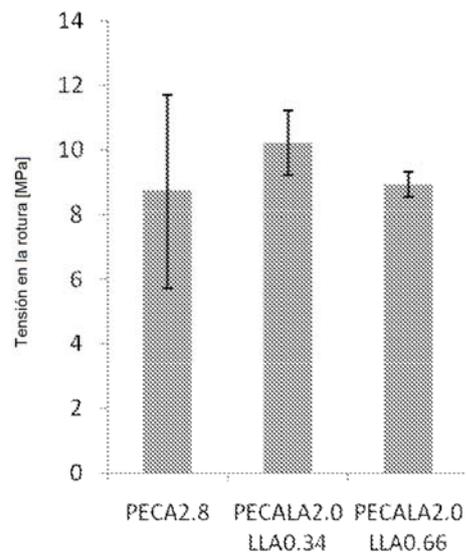


FIG. 2C

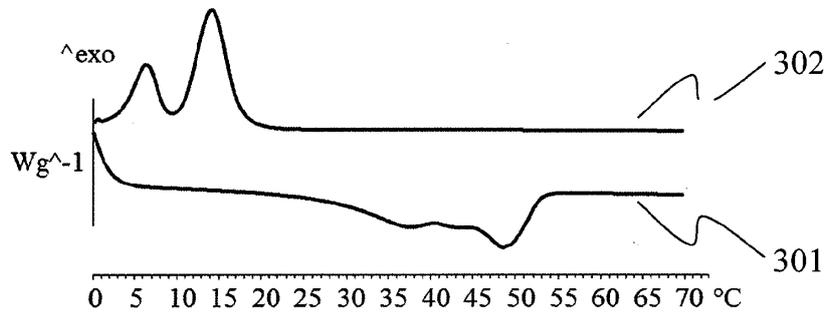


FIG. 3A

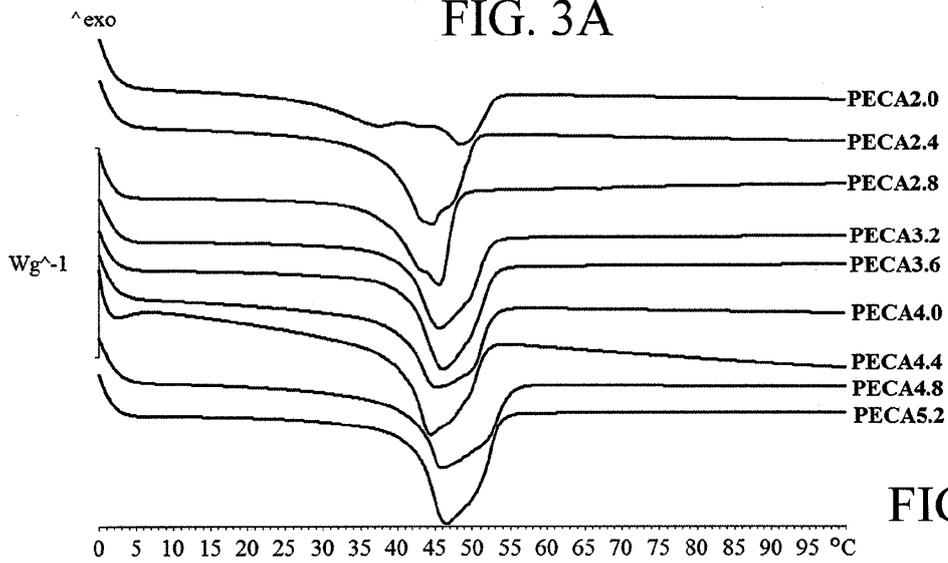


FIG. 3B

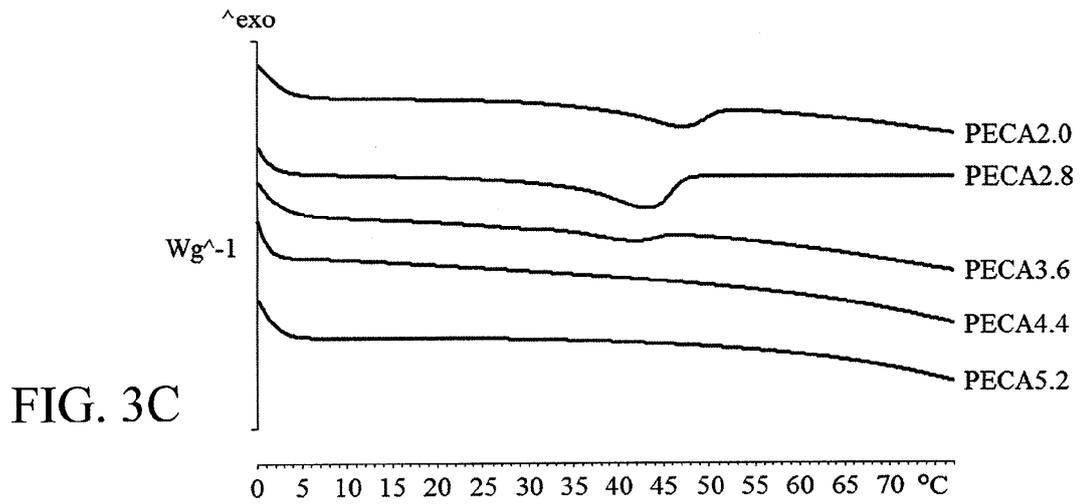


FIG. 3C

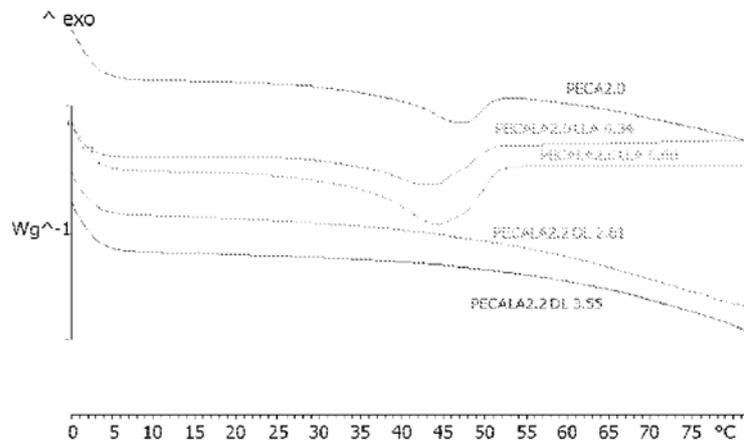


FIG. 3D

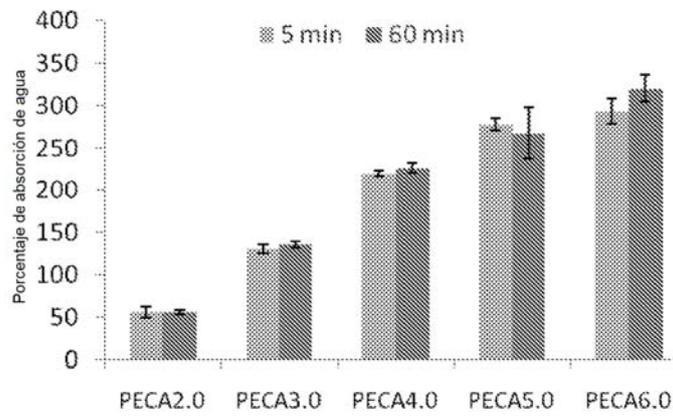


FIG. 4A

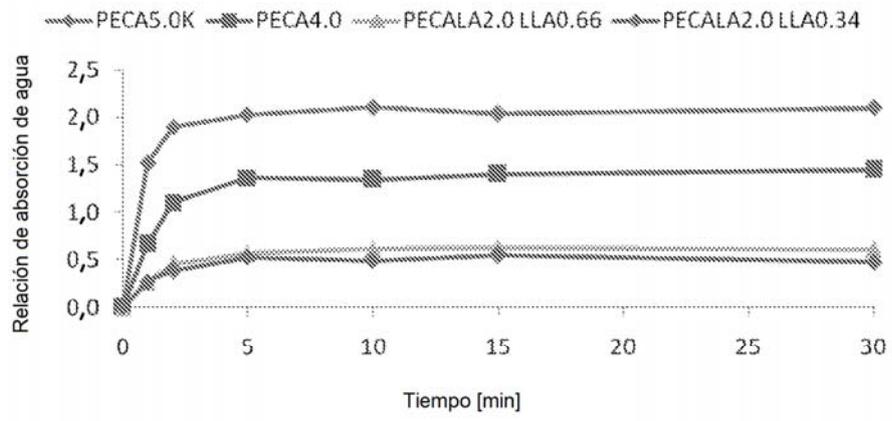


FIG. 4B



FIG. 5

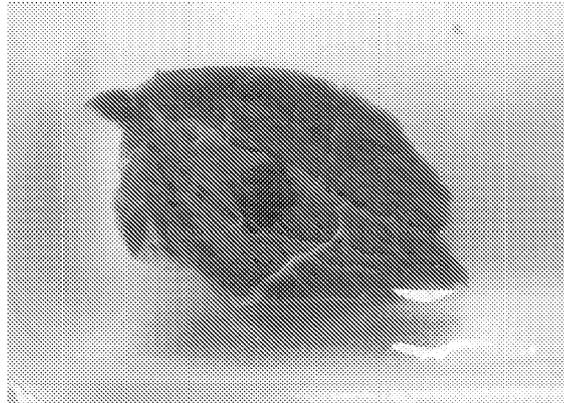


FIG. 6

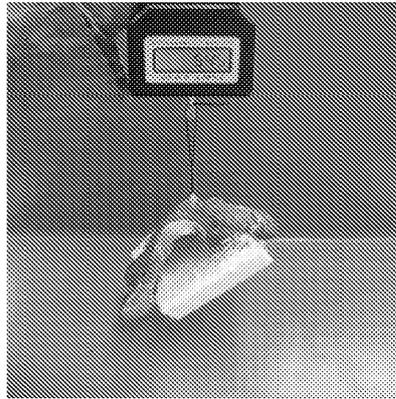


FIG. 7

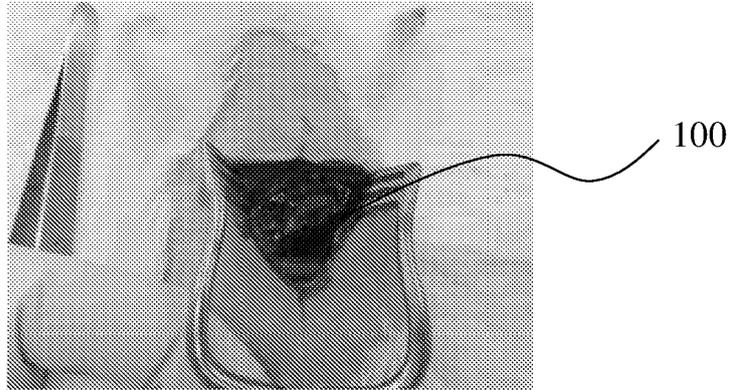


FIG. 8A

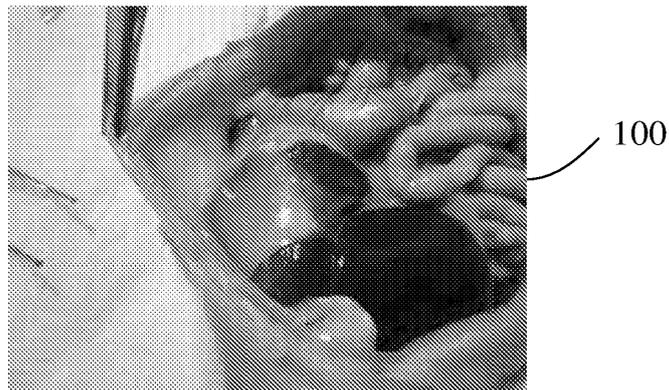


FIG. 8B



FIG. 8C

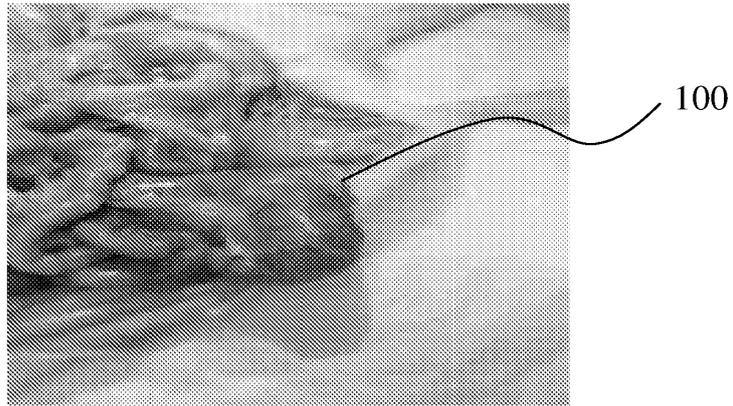


FIG. 8D

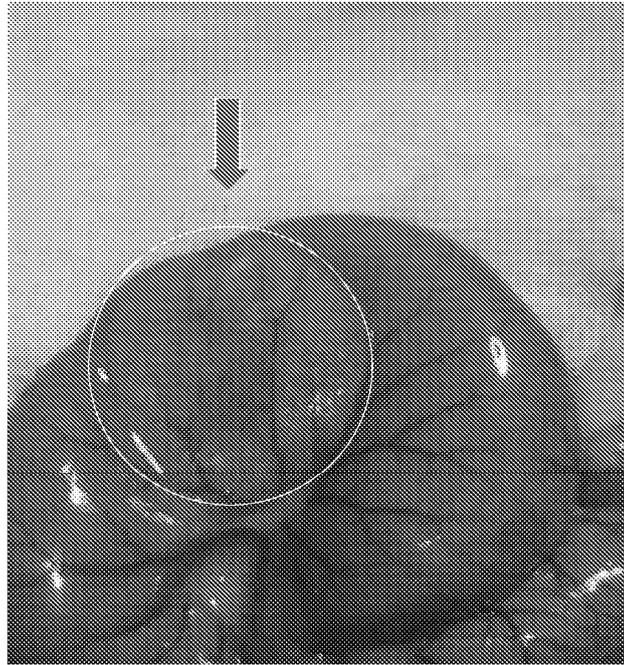


FIG. 9

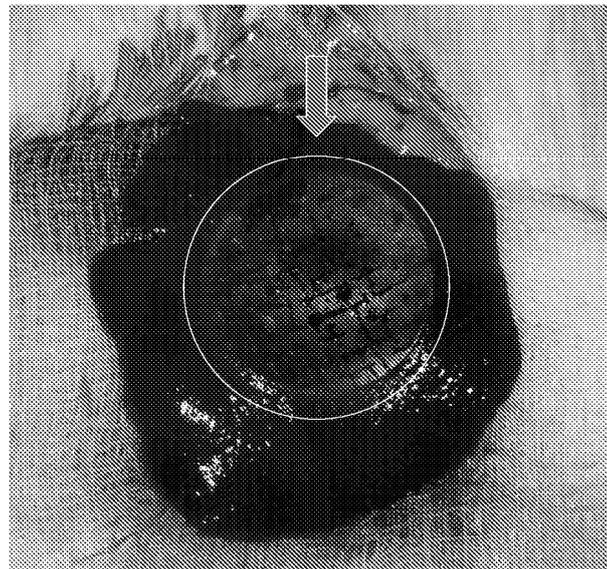


FIG. 10