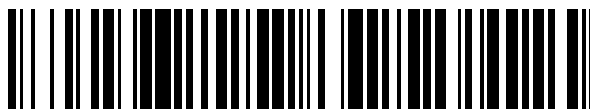


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 634**

51 Int. Cl.:

A61L 31/06 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 15/26 (2006.01)
A61L 15/32 (2006.01)
A61L 15/38 (2006.01)
A61L 15/58 (2006.01)
A61L 15/64 (2006.01)
A61L 24/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2016** **PCT/IL2016/051090**
87 Fecha y número de publicación internacional: **27.04.2017** **WO17068572**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2016** **E 16784969 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019** **EP 3365038**

54 Título: **Parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno mejorado**

30 Prioridad:

19.10.2015 US 201562243158 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2020

73 Titular/es:

SEALANTIUM MEDICAL LTD (100.0%)
11 Amal St., P.O.B 11817
4809239 Rosh Ha'Ayin, IL

72 Inventor/es:

LAUB, ORGAD;
COHEN, ERAN y
SCHWARTZ, YOTAM

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 748 634 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

Parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno mejorado

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a parches adhesivos selladores de tejidos. En particular, esta se refiere a parches mejorados en los que se producen parches adhesivos de tejidos basados en fibrinógeno usando la tecnología adaptada de la industria del recubrimiento.

Antecedentes de la invención

10 Los apósitos para heridas, los recubrimientos de tejidos y los adhesivos de tejidos son ejemplos de dispositivos que sirven para detener o prevenir la pérdida de sangre y otros fluidos corporales. Estos apósitos pueden servir para sellar heridas abiertas, prevenir la infección y así sucesivamente. Muchos tipos de apósitos para heridas y adhesivos de tejidos conocidos en la bibliografía incorporan uno o más coagulantes, tales como fibrinógeno.

Se conocen numerosos ejemplos en la bibliografía de composiciones selladoras de tejidos que contienen coagulantes. La patente de EE.UU. n.º 5631011 describe una composición de tratamiento de tejidos que comprende fibrina o fibrinógeno y un polímero que es biodegradable y biocompatible. La composición actúa como un pegamento para unir tejidos, p. ej., un vaso sanguíneo cortado y suturado. La patente de EE.UU. n.º 6699844 describe un sellador de tejidos que contiene fibrina que también contiene un derivado de ácido hialurónico. La patente de EE.UU. n.º 6162241 describe un sellador de tejidos hemostático que comprende un sellador de tejidos de hidrogel biocompatible y biodegradable que comprende grupos reticulables que tiene incorporada en el mismo una cantidad eficaz de un agente hemostático para detener el flujo de sangre del tejido en un período de tiempo médicamente aceptable. La patente de EE.UU. n.º 6056970 describe composiciones, producidas mediante la tecnología de fabricación de papel conocida, que comprenden compuestos hemostáticos y polímeros bioabsorbibles.

También se conocen métodos en la técnica para la preparación de composiciones que pueden liberar un agente farmacéuticamente eficaz, tal como un agente hemostático, de una matriz polimérica. Por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 6194005 describe un método en el que un agente farmacéuticamente eficaz en polvo se pulveriza sobre una matriz de lípidos en caliente, que de este modo recubre al agente. La patente de EE.UU. n.º 6579537 describe un método para la producción, entre otros, de una composición de fibrinógeno usando un polialquilen glicol. El método básico comprende la producción de una solución de fibrinógeno y fibronectina y la precipitación del fibrinógeno y la fibronectina mediante la adición de un polialquilen glicol y un aminoácido. La publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2012/0121532 describe un método para la preparación de 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 adecuado (p. ej., agua), se incorpora una matriz polimérica (p. ej., un hidrogel) en la que se incorpora el agente hemostático.

También se conocen en la técnica películas o recubrimientos de polímeros no fibrosos que incorporan un agente hemostático, tal como trombina. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2007/0059346 describe una película que contiene nitroglicerina y posiblemente otros agentes terapéuticos; la película se prepara a partir de un polímero soluble en agua que se puede disolver en la boca de un paciente.

Los apósitos para heridas hemostáticos que incorporan fibrinógeno también se conocen en la técnica. La patente de EE.UU. n.º 7189410 describe un vendaje sellador de fibrina en capas que comprende una capa de refuerzo 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, la patente de EE.UU. n.º 6054122, describe vendajes selladores de fibrina que comprenden un refuerzo oclusivo, una capa adhesiva sobre la superficie orientada a la herida del refuerzo y una capa de materiales hemostáticos secos (fibrinógeno, trombina y Ca^{2+} y/o Factor XIII, según sea necesario). Los materiales secos se adhieren a, pero no se incorporan en, la capa adhesiva y se exponen en el momento del uso. La publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2006/0155235 describe un vendaje de compresión hemostática que comprende un elemento de refuerzo flexible, una sustancia hemostática en polvo y un elemento de película flexible. En este vendaje, la sustancia hemostática permanece en forma de polvo libre. Inmediatamente antes de su uso, el elemento de película flexible se despega, exponiendo el polvo, que, a continuación, se coloca directamente sobre la herida. La publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2012/0070485 describe un parche que comprende una malla de nanofibras de fibrina.

50 Los presentes inventores han descrito recientemente, en la publicación de solicitud de patente PCT n.º WO2014/174509 (en lo sucesivo '509), parches adhesivos de tejidos basados en fibrinógeno en los que se incorpora un sellador de fibrina en una película de polímero. A diferencia de aquellos conocidos en la técnica, los parches descritos en '509 no tienen ningún componente de malla o tejido y usan el sellador de fibrina solo para fijar el parche al tejido, realizándose el sellado del tejido mediante la película de polímero. Estos parches proporcionan, por tanto, un ahorro significativo de material y facilidad de uso.

De manera ideal, un parche adhesivo de tejidos permanecería intacto el tiempo suficiente para detener la hemorragia o la pérdida de fluido del tejido que se sella, pero se descompondría o degradaría rápidamente posteriormente con el

fin de minimizar la irritación del tejido. Los parches descritos en '509 permanecen intactos durante más de dos semanas, que es más tiempo de lo necesario en algunas aplicaciones, en las que resultaría preferible un tiempo de descomposición del orden de días. Por lo tanto, existe una necesidad deseada, pero aún no satisfecha, de un parche adhesivo de tejidos mejorado que conserve las ventajas de los parches descritos en '509, pero que tenga un tiempo de degradación más rápido.

Compendio de la invención

El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a las composiciones farmacéuticas, respectivamente, los parches de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

Los parches adhesivos de tejidos descritos en la presente invención están diseñados para satisfacer esta necesidad. En particular, los inventores han descubierto que, de manera sorprendente, el parámetro crítico que determina la semivida de la película es la relación de los componentes hidrófilos respecto a los hidrófobos de los polímeros biocompatibles que constituyen la película de polímero y que el tiempo de degradación del parche es una función sensible de esta relación.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es describir un parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno, en donde dicho parche adhesivo comprende: un refuerzo preparado a partir de una película preparada a partir de un copolímero tribloque de polietilenglicol-caprolactona-lactida (PEG-CL-LA) biocompatible (PECALA), en donde dicho PECALA comprende PEG que tiene un peso molecular de entre 3.000 y 3.500 y una relación CL:LA de 34:2;

y un sellador de fibrinógeno incorporado en dicho refuerzo de polímero biocompatible;

en donde dicho sellador de fibrinógeno comprende menos de 8 mg/cm² de fibrinógeno y menos de 20 UI/cm² de trombina. En realizaciones preferidas de la invención, dicho sellador de fibrinógeno comprende aproximadamente 2 mg/cm² de fibrinógeno y 10 UI/cm² de trombina. En realizaciones más preferidas de la invención, dicho sellador de fibrinógeno comprende menos de 8 mg/cm² de fibrinógeno, menos de 20 UI/cm² de trombina y CaCl₂. En algunas realizaciones preferidas de la invención, dicho sellador de fibrinógeno consiste en menos de 8 mg/cm² de fibrinógeno, menos de 20 UI/cm² de trombina y CaCl₂. En algunas realizaciones particularmente preferidas de la invención, dicho sellador de fibrinógeno consiste en aproximadamente 2 mg/cm² de fibrinógeno, aproximadamente 10 UI/cm² de trombina y CaCl₂.

El objeto de la presente invención es describir el parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno como se define en cualquiera de los anteriores, en donde dicho PECALA comprende PEG que tiene un peso molecular de entre 3.000 y 3.500 y una relación CL:LA de 34:2.

Un objeto adicional es describir el parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno como se define en cualquiera de los anteriores, en donde se elige al menos un parámetro que caracteriza dicho PECALA para proporcionar a dicho parche un tiempo de degradación predeterminado. En algunas realizaciones, dicho al menos un parámetro se selecciona del grupo que consiste en peso molecular de PEG; relación de componentes hidrófilos respecto a hidrófobos; relación CL:LA; y cristalinidad. En algunas realizaciones preferidas de la invención, dicho tiempo de degradación predeterminado es de no más de dos semanas. En algunas realizaciones particularmente preferidas de la invención, dicho tiempo de degradación predeterminado es de entre 10 y 14 días.

Un objeto adicional de la presente invención es describir el parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno como se define en cualquiera de los anteriores, en donde dicho parche se caracteriza por un espesor de entre 130 nm y 170 nm.

Un objeto adicional de la presente invención es describir el parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno como se define en cualquiera de los anteriores, en donde dicho sellador de fibrinógeno comprende, de manera adicional, al menos un aditivo. En algunas realizaciones de la invención, dicho aditivo se selecciona del grupo que consiste en aditivos para la prolongación de la semivida de adhesión de dicha película, agentes farmacéuticamente activos y analgésicos. En algunas realizaciones de la invención, dicho aditivo es un inhibidor de la plasmina para la prolongación de la semivida de adhesión de dicha película. En algunas realizaciones de la invención, dicho aditivo es un agente farmacéuticamente activo para la liberación dirigida o controlada.

Un objeto adicional de la presente invención es describir un método para la producción de un parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno, en donde dicho método comprende: fundir una película de polímero a partir de PECALA, creando de este modo una película de polímero caracterizada por un espesor; reblandecer dicha película de polímero; colocar un sellador de fibrinógeno que comprende menos de 8 mg/cm² de fibrinógeno y menos de 20 UI/cm² de trombina sobre al menos una superficie de dicha película de polímero; y, presionar dicha película de polímero hasta que se incorpore al menos una parte de dicho sellador de fibrinógeno en la superficie de dicha película de polímero; en donde dicho PECALA comprende PEG que tiene un peso molecular de entre 3.000 y 3.500 y una relación CL:LA de 34:2.

Un objeto adicional de la presente invención es describir un método para la preparación de un parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno, en donde dicho método comprende: calentar hasta una temperatura predeterminada una superficie de trabajo en conexión con una fuente de vacío; conectar dicho vacío a dicha superficie de trabajo; aplicar una solución de PECALA a dicha superficie de trabajo; ajustar una hoja de polímero hasta una altura predeterminada por encima de dicha superficie de trabajo; extender dicha solución de PECALA sobre dicha superficie de trabajo con dicha hoja de polímero; evaporar dicho disolvente, creando de este modo una película de polímero biocompatible no permeable caracterizada por un espesor; calentar dicha superficie de trabajo por encima de dicha temperatura de reblandecimiento; extender sobre dicha película de polímero un polvo que comprende un sellador de fibrinógeno, comprendiendo dicho sellador de fibrinógeno menos de 8 mg/cm² de fibrinógeno y menos de 20 UI/cm² de trombina; colocar sobre dicha película de polímero una lámina de liberación superior sobre dicha película de polímero y polvo; aplicar presión a dicha lámina de liberación superior para incorporar al menos parcialmente dicho polvo en dicha película de polímero, formando de este modo una película de material de parche adhesivo; retirar dicha lámina de liberación superior de dicha película de material de parche adhesivo; liberar dicho vacío; enfriar dicha superficie de trabajo hasta temperatura ambiente; y, retirar dicho material de parche adhesivo de dicha superficie de trabajo; en donde dicho PECALA comprende PEG que tiene un peso molecular de entre 3.000 y 3.500 y una relación CL:LA de 34:2.

Un objeto adicional de la presente invención es describir el método como se define en cualquiera de los anteriores, en donde dicho sellador de fibrinógeno comprende menos de 8 mg/cm² de fibrinógeno, menos de 20 UI/cm² de trombina y CaCl₂.

Un objeto adicional de la presente invención es describir el método como se define en cualquiera de los anteriores, en donde dicho espesor es de entre 130 nm y 170 nm.

Un objeto adicional de la presente invención es describir los parches adhesivos de tejidos basados en fibrinógeno para su uso en un método de tratamiento de una pérdida de fluido dentro o fuera de una parte del cuerpo, que comprende aplicar un parche adhesivo de tejidos como se define en cualquiera de los anteriores a dicha parte del cuerpo, haciendo de este modo que dicho parche adhesivo de tejidos se adhiera a dicha parte del cuerpo, sellando de este modo dicha parte del cuerpo. En algunas realizaciones del método, dicha parte del cuerpo es una arteria o un órgano. En algunas realizaciones de la invención, dicha pérdida de fluido se selecciona del grupo que consiste en hemorragia arterial; hemorragia de tejido orgánico; anastomosis biliar; pérdida de fluido cefalorraquídeo; pérdida de duramadre; y pérdida de aire en el tejido pulmonar dañado. En algunas realizaciones del método, dicha etapa de aplicar un parche adhesivo de tejidos comprende presionar manualmente dicho parche sobre la superficie de dicha parte del cuerpo.

Un objeto adicional de la presente invención es describir el parche adhesivo de tejidos con adhesivo de fibrinógeno según la invención para su uso en el tratamiento de una pérdida de fluido dentro o fuera de una parte del cuerpo. En algunas realizaciones de la invención, el parche adhesivo de tejidos como se define en cualquiera de los anteriores es para su uso en el tratamiento de una pérdida de fluido dentro o fuera de una arteria o un órgano. En algunas realizaciones de la invención, dicha pérdida de fluido se selecciona del grupo que consiste en hemorragia arterial; hemorragia de tejido orgánico; anastomosis biliar; pérdida de fluido cefalorraquídeo; pérdida de duramadre; y pérdida de aire en el tejido pulmonar dañado. En algunas realizaciones preferidas de la invención, dicho tratamiento comprende aplicar un parche adhesivo de tejidos mediante la presión manual de dicho parche sobre la superficie de dicha parte del cuerpo.

Breve descripción de los dibujos

A continuación, se describirá la invención con referencia a los dibujos, en los que

la FIG. 1 contrasta el modo de fallo de los parches de la presente invención con el de los parches conocidos en la técnica;

la FIG. 2 presenta un gráfico que ilustra la resistencia adhesiva de los parches de la presente invención en función de la concentración de sellador de fibrina; y,

la FIG. 3 presenta un gráfico que ilustra los tiempos de degradación de los parches de la presente invención preparados con diferentes formulaciones de la película de polímero.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En la siguiente descripción, se describirán diversos aspectos de la invención. Con fines explicativos, se exponen detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión a fondo de la invención.

Por lo tanto, la invención no está limitada por lo que se ilustra en las figuras y se describe en la memoria descriptiva, sino solo como se indica en las reivindicaciones adjuntas, con el alcance adecuado determinado solo por la interpretación más amplia de dichas reivindicaciones.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la presente solicitud:

"PEG" se usa para hacer referencia al polietilenglicol.

"CL" se usa para hacer referencia a la caprolactona.

"LA" se usa para hacer referencia a la lactida.

- 5 "PECALA" se usa para hacer referencia a un copolímero tribloque que comprende componentes de polietilenglicol (PEG), caprolactona (CL) y lactida (LA). Cuando el término PECALA va seguido de dos números, el primero indica la relación de unidades de repetición hidrófilas (PEG) respecto a las hidrófobas (CL y LA) y el segundo el número de unidades de lactida por lateral tribloque.

- 10 Como se emplea en esta memoria, el término "aproximadamente", cuando se aplica a cantidades numéricas, se refiere a un intervalo de $\pm$ el 25 % del valor nominal.

Como se emplea en esta memoria, con referencia a una película de polímero o un parche hemostático fijado a un tejido, los términos "degradar" y "degradación" se refieren a la fragmentación de la película de polímero o el parche hemostático en trozos más pequeños.

- 15 En '509, los presentes inventores describieron parches hemostáticos que contienen un componente de fibrinógeno que actúa para fijar la película de polímero al tejido y en los que la propia película de polímero, en lugar del componente de fibrinógeno, actúa para sellar el tejido. A diferencia de los parches hemostáticos y apósitos conocidos en la técnica, estos parches no incluyen un componente de malla o tejido, tejidos tejidos o no tejidos o materiales preparados mediante técnicas conocidas en la tecnología de fabricación de papel. Más bien, estos parches comprenden una capa individual de película de polímero en la que se incorporan fibrinógeno y trombina, a diferencia de los apósitos hemostáticos multicapa conocidos en la técnica (aunque las realizaciones en las que se añaden capas adicionales para facilitar su manipulación o almacenamiento no están excluidas del alcance de la presente invención). Asimismo, el componente de sellador de fibrinógeno se incorpora físicamente en la película de polímero para formar una unidad integrada individual, a diferencia de los parches hemostáticos y apósitos conocidos en la técnica en los que el coagulante está presente en forma de polvo libre.

- 25 Los parches descritos en '509, en general, conservan su integridad mecánica durante un período de varias semanas después de su fijación al tejido. Sin embargo, en algunos usos, el parche se degradaría idealmente en una escala de tiempo más rápida. Por ejemplo, en caso de hemorragia, resulta posible que el parche no necesite permanecer en su lugar durante más de unos pocos días. De manera ideal, el parche conservaría su integridad mecánica el tiempo suficiente para completar el tratamiento necesario y, a continuación, se degradaría en unos pocos días posteriormente con el fin de minimizar la posibilidad de interacciones negativas entre el parche y el cuerpo del paciente.

- 30 Los presentes inventores han descubierto, de manera sorprendente, que en los parches basados en PECALA, se pueden variar varios parámetros con el fin de ajustar un tiempo de degradación deseado y que se pueden producir fácilmente parches con tiempos de degradación del orden de dos semanas. Un parámetro importante es la relación de los componentes del copolímero tribloque (p. ej., la relación CL:LA o la relación de componentes hidrófobos respecto a hidrófilos). En general, cuantas más unidades haya de CL por unidad de PEG, mayor será el tiempo de degradación, mientras que cuantas más unidades haya de CA por unidad de PEG, menor será el tiempo de degradación (véase el Ejemplo a continuación). El tiempo de degradación también se controla, de manera aparente, a partir de la cristalinidad del polímero; sin desear quedar ligados a la teoría, parece que las cantidades pequeñas de LA impiden que la CL se cristalice, pero una fracción demasiado alta de LA la cristalizará, cambiando el tiempo de degradación. El peso molecular del PEG usado también puede afectar al tiempo de degradación. Por tanto, mediante el control adecuado de las cantidades relativas de los componentes del PECALA, resulta posible ajustar de manera muy precisa el tiempo de degradación a la longitud deseada.

- 35 Según la invención, es una película de PECALA que comprende PEG de MW entre 3.000 y 3.500 y una relación CL:LA de 34:2 (es decir, 4 unidades de LA y 68 unidades de CL por PEG) en la que un sellador de fibrinógeno que comprende fibrinógeno ($\leq 8 \text{ mg/cm}^2$, preferiblemente aproximadamente 2 mg/cm^2) y trombina ($\leq 20 \text{ UI/cm}^2$, preferiblemente aproximadamente 10 mg/cm^2) se ha incorporado. En realizaciones preferidas, el sellador de fibrinógeno también comprende CaCl_2 . Este también puede incluir aditivos, tales como aditivos para la prolongación de la semivida de adhesión de dicha película, agentes farmacéuticamente activos y analgésicos.

- 40 En algunas realizaciones, el espesor del parche es de aproximadamente $200 \mu\text{m}$; en realizaciones preferidas, los parches son de aproximadamente un orden de magnitud más delgados (de manera típica, de $130 - 170 \text{ nm}$).

- 45 Los parches se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, estos se pueden preparar mediante el método descrito en '509. En este método, se funde una película de PECALA sobre una superficie, tal como un portaobjetos, a partir de una solución de PECALA en un disolvente orgánico volátil. A continuación, se calienta la película hasta su punto de reblandecimiento y se rocía una mezcla de sellador de fibrina en polvo que contiene fibrinógeno, trombina y CaCl_2 sobre la superficie de la película de polímero reblandecida. En realizaciones típicas, la mezcla de sellador de fibrina se ha micronizado hasta un tamaño de partícula de $25 - 75 \text{ nm}$. La mezcla de

sellador se presiona, a continuación, en la superficie de la película de polímero reblandecida y se deja enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, la película se coloca, opcionalmente, en un refrigerador (de manera típica, a aproximadamente -20 °C) para ayudar a su retirada de la superficie sobre la que se preparó. El exceso de polvo se retira del parche mediante su agitación y el parche, a continuación, se retira de la superficie sobre la que se preparó.

- 5 Los inventores han desarrollado recientemente un segundo proceso para la fabricación de los parches. Este método usa una máquina para aplicar recubrimientos de descenso del nivel especialmente modificados y comprende: (a) calentar hasta una temperatura predeterminada una superficie de trabajo en conexión con una fuente de vacío; (b) conectar dicho vacío a dicha superficie de trabajo; (c) aplicar una solución a dicha superficie de trabajo, comprendiendo dicha solución un polímero biocompatible caracterizado por una temperatura de reblandecimiento disuelto en un
- 10 disolvente; (d) ajustar una hoja de polímero hasta una altura predeterminada por encima de dicha superficie de trabajo; (e) extender dicha solución sobre dicha superficie de trabajo con dicha hoja de polímero; (f) evaporar dicho disolvente, creando de este modo una película de polímero biocompatible no permeable; (g) calentar dicha superficie de trabajo por encima de dicha temperatura de reblandecimiento; (h) extender un polvo que comprende un sellador de fibrinógeno sobre dicha película de polímero; (i) colocar sobre dicha película de polímero una lámina de liberación superior sobre
- 15 dicha película de polímero y polvo; (j) aplicar presión a dicha lámina de liberación superior para incorporar al menos parcialmente dicho polvo en dicha película de polímero, formando de este modo una película de material de parche adhesivo; (k) retirar dicha lámina de liberación superior de dicha película de material de parche adhesivo; (l) liberar dicho vacío; (m) enfriar dicha superficie de trabajo hasta temperatura ambiente; y, (n) retirar dicho material de parche adhesivo de dicha superficie de trabajo.
- 20 En realizaciones típicas del parche, se requiere una fuerza de aproximadamente 5 - 7 N con el fin de separarlo del tejido. A continuación, se hace referencia a la FIG. 1, que ilustra el modo de fallo de los parches de la presente invención. La FIG. 1A ilustra una malla embebida con fibrina de un tipo conocido en la técnica. Cuando se aplica una fuerza de separación, la malla se separa del tejido y solo quedan residuos de fibrina sobre la malla, sin que se observe ninguna evidencia de fragmentos de tejido sobre la malla. Este comportamiento indica que los parches hemostáticos
- 25 conocidos en la técnica experimentan un fallo cohesivo, es decir, el adhesivo en sí pierde su integridad estructural, se fragmenta y se rompe.

Por el contrario, como se muestra en la FIG. 1B, cuando se aplica una fuerza de separación a los parches de la presente invención, la película se separa con fragmentos de tejido que quedan sobre la película, indicando que el propio tejido, en lugar del adhesivo, experimentó un fallo mecánico. Es decir, a diferencia de los parches hemostáticos

30 conocidos en la técnica, los parches de la presente invención experimentan un fallo cohesivo a lo largo de la interfaz entre el adhesivo y el sustrato. Por tanto, la presente invención comprende parches en los que la contribución principal a la capacidad de sellado surge de la resistencia adhesiva de la película de polímero, en lugar de la resistencia interna bastante débil de la fibrina.

A continuación, se hace referencia a la FIG. 2, que presenta un gráfico que muestra la resistencia adhesiva de los parches de la presente invención en función de la concentración de sellador de fibrina. Como se puede observar en la

35 figura, la resistencia adhesiva es esencialmente independiente de la cantidad de fibrina presente. Por tanto, los parches de la presente invención son eficaces con significativamente menos sellador de fibrina que el que se usa en los parches conocidos en la técnica. En realizaciones preferidas de la presente invención, el sellador de fibrina comprende aproximadamente 2 mg/cm² de fibrina y 10 UI/cm² de trombina.

40 Ejemplo

El siguiente ejemplo proporciona una ilustración de una realización preferida de la presente invención con el fin de ayudar a un experto habitual en la técnica a preparar y usar la invención y no pretende ser limitante de ninguna manera.

Se preparó una serie de parches hemostáticos de la presente invención con diferentes formulaciones de PECALA. El PECALA se preparó según procedimientos convencionales de la bibliografía. El tiempo de degradación de los parches

45 se midió en un mínimo de cinco muestras independientes. Los resultados de los experimentos se resumen en la Tabla 1 y se ilustran de manera gráfica en la FIG. 3. Las muestras 2-5 y 7 son comparativas y no según la invención.

TABLA 1

Muestra	MW de PEG	Relación CL:LA	Tiempo de degradación medio (días)
1	3.350	34:2	12,5
2	3.350	44:3	3,8
3	3.350	44:4	7,0
4	3.350	34:1	47,8
5	6.000	34:2	9,2
6	3.000	34:2	13,4
7	3.350	40:2	21,7

En la tabla, la relación CL:LA se proporciona con respecto al número de unidades de PEG; es decir, una relación CL:LA de n:m indica que en cada unidad de PEG en el polímero, había 2n unidades de CL y 2m unidades de LA.

- 5 Como se puede observar en la tabla, en general, el tiempo de degradación tendió a disminuir con el aumento del peso molecular de PEG, la disminución de la relación CL:LA, el aumento del número de unidades de CL por unidad de PEG y la disminución del número de unidades de LA por unidad de PEG. Debido a que el tiempo de degradación parece ser también una función de la cristalinidad del polímero, estas reglas generales solo son válidas dentro de los límites; por ejemplo, el aumento del número de unidades de CL por unidad de LA aumentará la cristalinidad del polímero.

REIVINDICACIONES

1. Un parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno, en donde dicho parche adhesivo comprende:
un refuerzo preparado a partir de una película preparada a partir de un copolímero tribloque de polietilenglicol-caprolactona-lactida (PEG-CL-LA) biocompatible (PECALA); y,
5 un sellador de fibrinógeno que comprende menos de 8 mg/cm² de fibrinógeno y menos de 20 UI/cm² de trombina incorporados en dicho refuerzo de polímero biocompatible;
en donde dicho PECALA comprende PEG que tiene un peso molecular de entre 3.000 y 3.500 y una relación CL:LA de 34:2.
2. El parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno según la reivindicación 1, en donde dicho sellador de fibrinógeno comprende aproximadamente 2 mg/cm² de fibrinógeno y 10 UI/cm² de trombina.
3. El parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno según la reivindicación 1, en donde dicho sellador de fibrinógeno comprende menos de 8 mg/cm² de fibrinógeno, menos de 20 UI/cm² de trombina y CaCl₂.
4. El parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde se elige al menos un parámetro que caracteriza dicho PECALA para proporcionar a dicho parche un tiempo de degradación predeterminado.
5. El parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno según la reivindicación 4, en donde dicho al menos un parámetro se selecciona del grupo que consiste en peso molecular de PEG; relación de componentes hidrófilos respecto a hidrófobos; relación CL:LA; y cristalinidad.
6. El parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno según la reivindicación 4, en donde dicho tiempo de degradación predeterminado es de no más de dos semanas.
7. El parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dicho parche se caracteriza por un espesor de aproximadamente 200 µm.
8. El parche adhesivo de tejidos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho sellador de fibrinógeno comprende, de manera adicional, al menos un aditivo.
9. El parche adhesivo de tejidos según la reivindicación 8, en donde dicho aditivo se selecciona del grupo que consiste en aditivos para la prolongación de la semivida de adhesión de dicha película, agentes farmacéuticamente activos y analgésicos.
10. Un método para la producción de un parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno, que comprende:
fundir una película de polímero a partir de PECALA, creando de este modo una película de polímero caracterizada por un espesor;
30 reblandecer dicha película de polímero;
colocar un sellador de fibrinógeno que comprende menos de 8 mg/cm² de fibrinógeno y menos de 20 UI/cm² de trombina sobre al menos una superficie de dicha película de polímero; y,
presionar dicha película de polímero hasta que se incorpore al menos una parte de dicho sellador de fibrinógeno en la superficie de dicha película de polímero;
35 en donde dicho PECALA comprende PEG que tiene un peso molecular de entre 3.000 y 3.500 y una relación CL:LA de 34:2.
11. Un método para la preparación de un parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno, que comprende:
calentar hasta una temperatura predeterminada una superficie de trabajo en conexión con una fuente de vacío;
40 conectar dicho vacío a dicha superficie de trabajo;
aplicar una solución de PECALA a dicha superficie de trabajo;
ajustar una hoja de polímero hasta una altura predeterminada por encima de dicha superficie de trabajo;
extender dicha solución de PECALA sobre dicha superficie de trabajo con dicha hoja de polímero;
evaporar dicho disolvente, creando de este modo una película de polímero biocompatible no permeable caracterizada por un espesor;
45

- calentar dicha superficie de trabajo por encima de dicha temperatura de reblandecimiento;
- extender sobre dicha película de polímero un polvo que comprende un sellador de fibrinógeno, comprendiendo dicho sellador de fibrinógeno menos de 8 mg/cm² de fibrinógeno y menos de 20 UI/cm² de trombina;
- colocar sobre dicha película de polímero una lámina de liberación superior sobre dicha película de polímero y polvo;
- 5 aplicar presión a dicha lámina de liberación superior para incorporar al menos parcialmente dicho polvo en dicha película de polímero, formando de este modo una película de material de parche adhesivo;
- retirar dicha lámina de liberación superior de dicha película de material de parche adhesivo;
- liberar dicho vacío;
- enfriar dicha superficie de trabajo hasta temperatura ambiente; y,
- 10 retirar dicho material de parche adhesivo de dicha superficie de trabajo;
- en donde dicho PECALA comprende PEG que tiene un peso molecular de entre 3.000 y 3.500 y una relación CL:LA de 34:2.
12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en donde al menos una condición seleccionada del grupo que consiste en:
- 15 dicho sellador de fibrinógeno comprende menos de 8 mg/cm² de fibrinógeno, menos de 20 UI/cm² de trombina y CaCl₂; y,
- dicho espesor es de aproximadamente 200 µm;
- es verdadera.
13. El parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de una pérdida de fluido dentro o fuera de una parte del cuerpo.
- 20 14. El parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno para su uso según la reivindicación 13, en donde dicha pérdida de fluido se selecciona del grupo que consiste en hemorragia arterial; hemorragia de tejido orgánico; anastomosis biliar; pérdida de fluido cefalorraquídeo; pérdida de duramadre; y pérdida de aire en el tejido pulmonar dañado.
15. El parche adhesivo de tejidos basado en fibrinógeno para su uso según la reivindicación 13, en donde dicho tratamiento comprende aplicar un parche adhesivo de tejidos mediante la presión manual de dicho parche sobre la superficie de dicha parte del cuerpo.
- 25

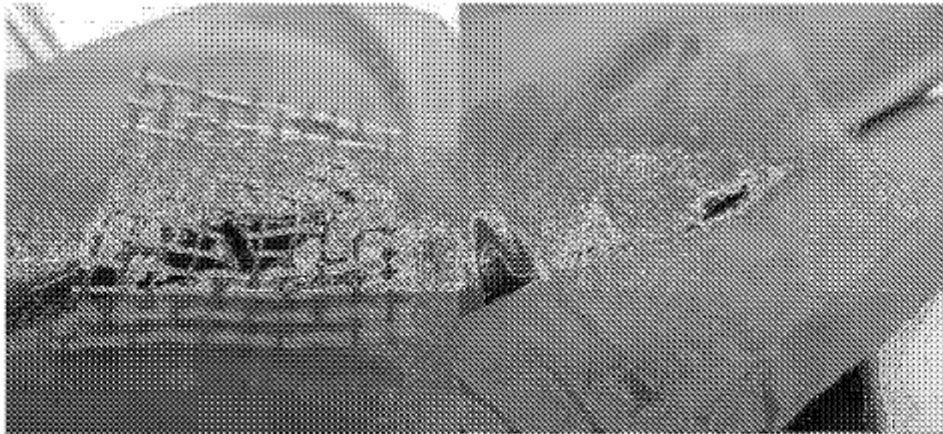


FIG. 1A
técnica anterior

FIG. 1B

Resistencia adhesiva **Optimización de cantidades de FS**

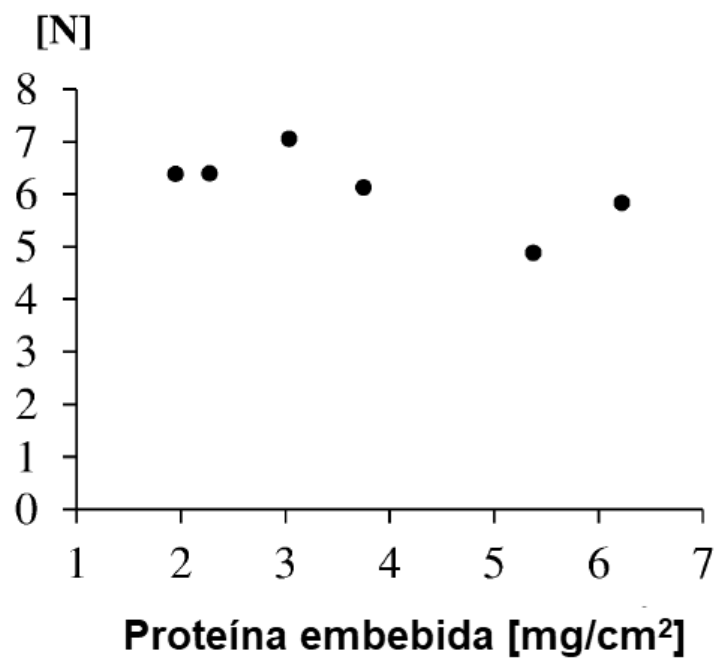


FIG. 2

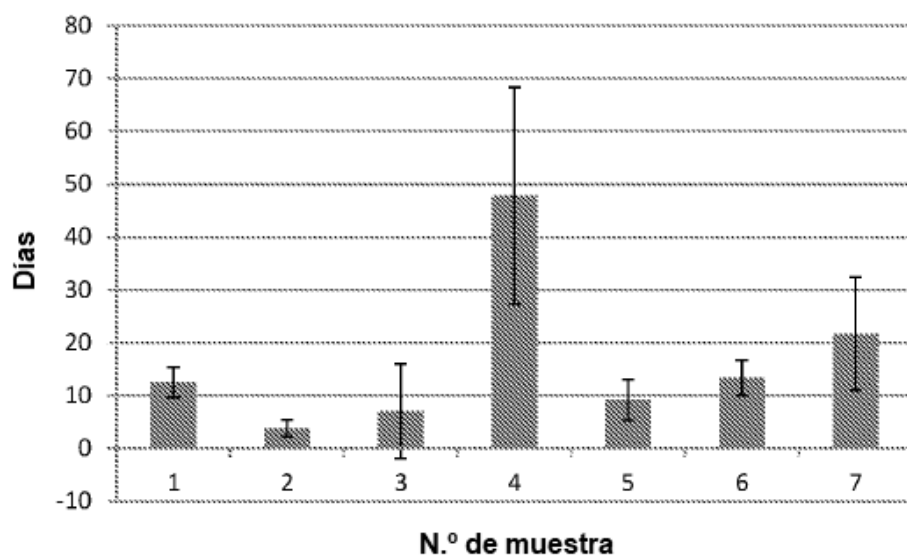


FIG. 3