

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 936 807**

51 Int. Cl.:

A61L 15/38 (2006.01)

A61L 15/40 (2006.01)

A61L 15/42 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2017 E 20162150 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2022 EP 3701973**

54 Título: **Películas a base de plasma y métodos para fabricarlas y utilizarlas**

30 Prioridad:

31.05.2016 US 201662343840 P

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

22.03.2023

73 Titular/es:

**OCTAPHARMA AG (100.0%)
Seidenstraße 2
8853 Lachen, CH**

72 Inventor/es:

ERICSON, DANIEL GRANT

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 936 807 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

Películas a base de plasma y métodos para fabricarlas y utilizarlas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a películas flexibles a base de plasma. La invención se refiere, además, a los métodos para fabricar y utilizar películas flexibles a base de plasma.

- 10 Las realizaciones de la invención se han desarrollado específicamente para fabricar películas flexibles a base de plasma útiles como hemostáticos en el tratamiento y/o prevención de hemorragias leves a graves, así como hemorragias arteriales, como láminas antiadherencias para reducir o prevenir la aparición de adherencias inducidas por cirugía, como parches de cicatrización heridas, como apósitos para heridas o como películas útiles en herniorrafias. A continuación, se describirán las realizaciones de la invención con referencia a estas aplicaciones. Sin embargo, se
- 15 apreciará que la invención no se limita a este campo específico de uso.

Antecedentes de la invención

- 20 Las películas o láminas para su uso como productos médicos a menudo contienen material integrado, como fibras o tejidos, para alterar/mejorar las propiedades mecánicas de dichas películas o láminas, en concreto, para mejorar su resistencia a la presión. Sin embargo, dependiendo del tipo de fibras y/o tejidos utilizados, se sabe que dichas películas o láminas forzadas desencadenan complicaciones *in situ* debido a la biodegradabilidad parcial de las fibras y tejidos. Las complicaciones habituales que aparecen incluyen el crecimiento de tejido conectivo entre tejidos y/u órganos que de otro modo no estarían relacionados, lo que da lugar a adherencias posquirúrgicas/inducidas por cirugía.

- 25 Las adherencias posquirúrgicas/inducidas por cirugía pueden provocar complicaciones clínicas graves, como pérdida de la sensibilidad, esterilidad, obstrucción intestinal y dolor pélvico. La gravedad de los síntomas depende de la ubicación y el tamaño de la adherencia. El número de pacientes que sufren adherencias posquirúrgicas/inducidas por cirugía está aumentando y entre el 55 % y el 90 % de los pacientes que se someten a cirugías ginecológicas y/o abdominales se enfrentan a complicaciones resultado de las adherencias.

- Ya se conocen películas de fibrina completamente biodegradables y se han descrito películas a base de plasma, por ejemplo, en los documentos EP 0485210 A2 y US 8.529.959 B2. Como ya se indicó con anterioridad, los productos médicos tópicos o implantables a base de plasma, como películas o láminas, generalmente tienen una ventaja de biocompatibilidad en comparación con películas o láminas similares que comprenden materiales que no son a base
- 35 de plasma, como fibras y/o tejidos. Además de las complicaciones descritas anteriormente, los productos a base de plasma, como las películas, son adecuados para proporcionar a los pacientes individuales un producto a base de plasma implantable, generado a partir de su propio plasma, ofreciendo un grado muy alto de biocompatibilidad.

- 40 El documento EP 0485210 A2 divulga un método de fabricación de películas a base de plasma sanguíneo que comprende la coagulación de 50 ml de plasma citratado con 8-10 unidades NIH de trombina en un aparato de moldeo. Sin embargo, las películas a base de plasma sanguíneo preparadas de acuerdo con la divulgación del documento EP 0485210 A2 son quebradizas y, por lo tanto, poco flexibles, y muestran solo una resistencia mecánica deficiente, de modo que las películas se rompen al plegarse, haciéndolas inadecuadas para aplicaciones donde se requiere
- 45 flexibilidad y/o resistencia a la presión. El documento US 8.529.959 B2 divulga láminas que comprenden un plástico obtenido del plasma sanguíneo. El plástico obtenido del plasma sanguíneo se describe como obtenido mediante la coagulación de la sangre con calcio, el secado del coágulo obtenido y la trituración del coágulo seco para producir un polvo de coágulo de plasma, que se mezcla con glicerol para preparar una masa que comprende un 65 % de polvo de coágulo de plasma y un 35 % de glicerol, y en donde la masa se moldea posteriormente a presión a una temperatura y presión elevadas para conformar las láminas. Las láminas preparadas de acuerdo con la divulgación del documento
- 50 US 8.529.959 B2 tienen una flexibilidad muy limitada y una resistencia mecánica deficiente, de modo que las láminas se rompen al plegarse, lo que las hace inadecuadas para aplicaciones en las que se requiere flexibilidad y/o resistencia a la presión.

- 55 El documento WO 03/035115 A divulga una membrana de biopolímero preparada mezclando rápidamente 20 ml de una solución acuosa que comprende Tissucol y aprotinina con 20 ml de una solución de trombina-CaCl₂ (trombina humana, aproximadamente 10 UI/ml y 5 mM de CaCl₂) y vertiendo en una placa de Petri para formar un coágulo en forma de disco redondo, que luego se ultracongela y liofiliza. El liofilizado se incubó durante 3 horas en cámara húmeda a temperatura ambiente, por lo que se obtuvo un producto biopolimérico blando, adaptable y altamente absorbente.
- 60 Después de humedecer con agua durante unos 15 minutos, el producto biopolimérico se comprimió para producir una membrana de biopolímero flexible con un grosor de aproximadamente 75 micrómetros.

- Por consiguiente, existe en el campo la necesidad de disponer de mejores películas o láminas flexibles biodegradables a base de plasma. En particular, se necesitan películas o láminas a base de plasma que tengan un alto grado de
- 65 flexibilidad así como una alta resistencia mecánica.

Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es solucionar o corregir al menos una de las desventajas de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil. En concreto, un objeto de la presente invención es proporcionar películas a base de plasma flexibles y perfeccionadas y proporcionar mejores métodos para fabricar y utilizar dichas películas, por ejemplo, en el tratamiento y/o prevención de indicaciones médicas.

La presente invención se basa, entre otras cosas, en el sorprendente hallazgo de que la flexibilidad y/o la elasticidad y/o la resistencia mecánica de las películas a base de plasma, cuando se expresa como una función del número de pliegues, resistencia al pliegue y/o en función de la resistencia de una película a base de plasma a la presión de rotura, puede mejorarse mezclando plasma sanguíneo con trombina y/o calcio en exceso de la cantidad requerida para inducir la coagulación del plasma, en donde el plasma está contenido dentro de un molde de un volumen y forma deseados.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una película flexible a base de plasma que comprende más de 2,5 Unidades Internacionales (UI) de trombina por ml de plasma y que tiene un grosor que oscila entre aproximadamente 0,005 y 0,1 mm, en donde la película flexible se caracteriza por una presión de rotura de aproximadamente 67 a 1333 hPa (50 a 1000 mmHg).

Así mismo, se descubrió sorprendentemente que la flexibilidad de las películas a base de plasma se puede mejorar mezclando plasma sanguíneo con al menos un activador del sistema de coagulación en un molde y aplicando presión en el plasma del molde durante o al final del tiempo necesario para que el plasma coagule.

Por tanto, en un segundo aspecto, la presente invención se refiere a la película flexible a base de plasma según el primer aspecto, cuando se prepara de la siguiente manera:

(a) mezclar plasma sanguíneo con uno o dos activadores del sistema de coagulación seleccionados entre: más de 2,5 Unidades Internacionales (UI) de trombina por mililitro (ml) de plasma y aproximadamente de 0,65 a 1,3 mg de iones de calcio por mililitro (ml) de plasma para inducir la coagulación del plasma, en donde el plasma está contenido dentro de un molde; y

(b) mantener el plasma en el molde durante el tiempo necesario para que el plasma coagule y conforme la película, en donde opcionalmente durante o al final del tiempo, se aplica una presión en el plasma del molde.

En una o más realizaciones preferidas, la invención se refiere a la película flexible a base de plasma según el primer aspecto, cuando se prepara de la siguiente manera:

(a) mezclar plasma sanguíneo con uno o dos activadores del sistema de coagulación seleccionados entre: más de 2,5 Unidades Internacionales (UI) de trombina por mililitro (ml) de plasma y aproximadamente de 0,65 a 1,3 mg de iones de calcio por mililitro (ml) de plasma para inducir la coagulación del plasma, en donde el plasma está contenido dentro de un molde; y

(b) mantener el plasma en el molde durante el tiempo necesario para que el plasma coagule y conforme la película, en donde opcionalmente durante o al final del tiempo, se aplica al plasma del molde una presión que oscila entre aproximadamente 21 y 8618 hPa (0,3 a 125 psi).

En una realización de la presente invención, el plasma sanguíneo se mezcla con más de 2,5 UI de trombina por ml de plasma para inducir la coagulación en el molde y posteriormente se mantiene en el molde durante el tiempo necesario para que el plasma coagule y forme la película, y opcionalmente se aplica presión. Preferentemente, se aplica una presión que oscila entre aproximadamente 2758 hPa y 3103 hPa (de 40 a 45 psi) en el plasma del molde durante aproximadamente 50-70 segundos mientras o al final del tiempo necesario para que el plasma coagule.

En realizaciones de la presente invención, las películas flexibles a base de plasma se pueden caracterizar por un número de pliegues de al menos 1, tal como al menos 2, tal como al menos 4, tal como al menos 5. Preferentemente, en las realizaciones de la presente invención, las películas flexibles a base de plasma también se pueden caracterizar: por una resistencia al plegado de al menos 10, tal como al menos 20, tal como al menos 30, tal como al menos 40, tal como al menos 50, tal como al menos 60, tal como al menos 70, tal como al menos 80, tal como al menos 90, tal como al menos 100. En realizaciones de la presente invención, las películas flexibles a base de plasma se pueden caracterizar: por una presión de rotura de aproximadamente 67 a 1333 hPa (50 a 1000 mmHg), o de aproximadamente 133 a 1333 hPa (100 a 1000 mmHg), o de aproximadamente 133 hPa a 1067 hPa (100 a 800 mmHg), o de aproximadamente 133 a 800 hPa (100 a 600 mmHg), o de aproximadamente 133 a 667 hPa (100 a 500 mmHg), o de aproximadamente 133 a 600 hPa (100 a 450 mmHg), o de aproximadamente 187 hPa (140 mmHg), o de aproximadamente 200 hPa (150 mmHg), o de aproximadamente 233 hPa (175 mmHg), o de aproximadamente 267 hPa (200 mmHg), o de aproximadamente 300 hPa (225 mmHg), o de aproximadamente 333 hPa (250 mmHg), o de aproximadamente 367 hPa (275 mmHg), o de aproximadamente 400 hPa (300 mmHg), o de aproximadamente 433 hPa (325 mmHg), o de aproximadamente 467 hPa (350 mmHg), o de aproximadamente 500 hPa (375 mmHg), o de aproximadamente 533 hPa (400 mmHg).

Una realización de la presente invención se refiere a la película flexible a base de plasma según el primer o el segundo aspecto para su uso como hemostático, preferentemente como hemostático para detener una hemorragia de leve a grave. En determinadas realizaciones, que no se incluyen en la invención reivindicada, la presente divulgación también se refiere a un método para detener una hemorragia de leve a grave, que comprende aplicar la película flexible a base de plasma, según el primer o el segundo aspecto, como hemostático.

En una realización, la presente invención se refiere a películas flexibles a base de plasma, según el primer o el segundo aspecto, para su uso como hemostáticos para detener una hemorragia arterial. En determinadas realizaciones, que no se incluyen en la invención reivindicada, la presente divulgación también se refiere a un método para detener una hemorragia arterial, que comprende aplicar la película flexible a base de plasma, según el primer o el segundo aspecto, como hemostático.

En una realización, la presente invención se refiere a las películas flexibles a base de plasma, según el primer o el segundo aspecto, para su uso como lámina antiadherencias para reducir o prevenir la formación de una adherencia inducida por cirugía. En determinadas realizaciones, que no se incluyen en la invención reivindicada, la presente divulgación también se refiere a un método para reducir o prevenir la formación de adherencias inducidas por cirugía, que comprende aplicar la película flexible a base de plasma, según el primer o el segundo aspecto, como una lámina antiadherencias.

En una realización, la presente invención se refiere a las películas flexibles a base de plasma según el primer o segundo aspecto para su uso como parche para cicatrizar heridas. En determinadas realizaciones, que no se incluyen en la invención reivindicada, la presente divulgación también se refiere a un método para tratar una herida, que comprende aplicar la película flexible a base de plasma, según el primer o el segundo aspecto, como un parche para cicatrizar heridas.

En una realización, la presente invención se refiere a las películas flexibles a base de plasma, según el primer o segundo aspecto, para su uso como apósito para heridas. En determinadas realizaciones, que no se incluyen en la invención reivindicada, la presente divulgación también se refiere a un método para tratar una herida, que comprende aplicar la película flexible a base de plasma, según el primer o el segundo aspecto, como apósito para heridas.

En una realización, la presente invención se refiere a las películas flexibles a base de plasma, según el primer o segundo aspecto, para su uso en herniorrafias. En determinadas realizaciones, que no se incluyen en la invención reivindicada, la presente divulgación también se refiere a un método para tratar una hernia, que comprende aplicar la película flexible a base de plasma según el primer o el segundo aspecto.

Figuras

A continuación, se describirán realizaciones de la invención, únicamente a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

Figura 1 muestra esquemáticamente una película a base de plasma flexible (1) según una realización de la presente invención.

Figura 2 ilustra esquemáticamente una película a base de plasma (1), como la que se muestra en la figura 1, que comprende una o más sustancias farmacéuticamente activas (2).

Figura 3 ilustra esquemáticamente una película a base de plasma (1), como la que se muestra en la figura 1, que comprende una o más sustancias farmacéuticamente activas (2) integradas en toda la película a la que se han incorporado otras dos sustancias farmacéuticamente activas (3, 4) mediante un posterior secado por atomización. En algunas realizaciones, las otras dos sustancias farmacéuticamente activas pueden ser plasma secado por atomización (3) y un activador secado por atomización del sistema de coagulación (4).

Figura 4 ilustra esquemáticamente una sección vertical a través de un aparato adecuado para fabricar la película a base de plasma de la presente invención, donde (5) es un pistón de fuerza descendente, (6) es una placa no porosa para aplicar presión uniformemente en el plasma en coagulación/coagulado (no mostrado) del molde (7) y que comprende un sistema de eliminación de líquidos de material absorbente (8) y succión accionada por vacío (9).

Descripción detallada de la invención

Con el fin de proporcionar una comprensión clara y coherente de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, y del alcance que se les debe dar a dichos términos, se proporcionan las siguientes definiciones.

Definiciones

En el contexto de la presente solicitud, el término **"flexible"** significa que una estructura, como una película a base de plasma, es capaz de doblarse, incluso en giros cerrados, sin romperse. En concreto, una película flexible en el contexto de la presente solicitud es capaz de plegarse sin romperse y, como tal, el grado de flexibilidad de la película se puede expresar mediante el número de pliegues o la resistencia al pliegue, como se define más adelante. Además, el grado de flexibilidad de una película se puede expresar mediante la presión de rotura de la película, también como se define más adelante.

En el contexto de la presente solicitud, la expresión **"a base de plasma"**, en general, significa estructuras y materiales como las películas según la presente invención, y en el caso de películas multicapa, las capas individuales de la película, que se producen a partir de plasma sanguíneo como material de origen. En concreto, si la mayoría de los componentes de tales estructuras o materiales es plasma, se entiende que son estructuras o materiales a base de plasma.

En el contexto de la presente solicitud, el término **"película"**, en general, significa una estructura fina, sustancialmente plana y membranosa, que también se puede describir como lámina. A pesar de ello, el término película en el contexto de la presente solicitud abarca expresamente películas o láminas de una sola capa, así como películas o láminas compuestas por varias capas. Además, una película en el contexto de la presente solicitud puede comprender sustancias farmacéuticamente activas aplicadas tópicamente en la película, distribuidas homogéneamente por toda la película o encapsuladas entre las capas de la película de una película multicapa. El término "película" también abarca estructuras que tienen un grado de porosidad que permite la absorción y/o liberación de sustancias tales como sustancias farmacéuticamente activas de la película. Así, el término "película" en el contexto de la presente solicitud también abarca una matriz fina, sustancialmente plana y membranosa sobre la cual, o dentro de la cual, pueden quedar contenidas sustancias farmacéuticamente activas. Por consiguiente, el término película, cuando se usa para describir realizaciones de la presente invención, también abarca recipientes a base de plasma o dispositivos de administración de sustancias farmacéuticamente activas comprendidas sobre o dentro de la película.

En el contexto de la presente solicitud, el término **"sustancia farmacéuticamente activa"** significa una sustancia, partícula y/o fármaco que proporciona una actividad farmacológica o que tiene un efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de un indicio médico, o que tiene un efecto directo en la restitución, corrección o modificación de las funciones fisiológicas.

En el contexto de la presente solicitud, la expresión **"sustancia que aumenta el grado de reticulación entre polímeros de fibrina"** abarca las sustancias que aumentan el número de enlaces entre las cadenas "γ" y "α" de las moléculas de fibrina, estabilizando así las fibras de fibrina. Tales sustancias, entre otras, incluyen el factor de coagulación XIII activado (FXIIIa), cloruro cálcico, moléculas de fibrina modificadas, como moléculas de fibrina truncadas y mutadas y anticuerpos específicos de cadena.

En el contexto de la presente solicitud, el término **"número de pliegues"** significa el número de veces que una estructura, como una película a base de plasma, se puede doblar en giros cerrados hasta que la película se rompe. A continuación, se describe una prueba sencilla para determinar el número de pliegues.

En el contexto de la presente solicitud, el término **"resistencia al pliegue"** significa el número de veces que una estructura, como una película a base de plasma, se puede doblar repetidamente en un giro cerrado y volver a desplegarse hasta su posición original. La resistencia al plegado en el contexto de la presente solicitud proporciona un medio para estimar la resistencia al desgaste de una estructura flexible.

En el contexto de la presente solicitud, el término **"presión de rotura"** significa la presión máxima que puede soportar una estructura antes de romperse o sufrir alteraciones. En el contexto de la presente solicitud, el término presión de rotura se refiere, en concreto, a la presión máxima que puede soportar una película a base de plasma antes de romperse o sufrir alteraciones.

En el contexto de la presente solicitud, la frase **"tiempo necesario para que el plasma se coagule"** recibe el significado que se sobreentiende, es decir, significa el tiempo necesario para que se coagule el plasma utilizado en la preparación de las películas a base de plasma descritas en el presente documento.

En el contexto de la presente solicitud, el término **"activador del sistema de coagulación"** abarca sustancias, partículas o agentes que inician la coagulación. Dichos activadores pueden iniciar la coagulación en cualquier etapa de la cascada de coagulación y, como tal, incluyen sustancias que actúan sobre las vías intrínseca, extrínseca y común de la coagulación.

En el contexto de la presente solicitud, el término **"hemostático/a"** significa dispositivo adecuado para reducir y, por último, detener una hemorragia. En concreto, el término abarca películas a base de plasma adecuadas para cerrar vasos sanguíneos. Como tal, los hemostáticos en el contexto de la presente solicitud incluyen películas a base de plasma que pueden cerrar los vasos sanguíneos como una barrera física, películas a base de plasma que pueden administrar sustancias hemostáticas en el sitio de la hemorragia para cerrar el vaso sanguíneo, así como combinaciones de las mismas.

Además de las definiciones anteriores, y a menos que el contexto claramente requiera lo contrario, a lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, los verbos "**comprende(n)**", "**que comprende**" y similares se deben interpretar en un sentido inclusivo en oposición a un sentido exclusivo o exhaustivo; es decir, en el sentido de "que incluye(n), pero no se limita(n) a".

Además, a lo largo de la presente memoria descriptiva, la referencia a "**una realización**" (art. definido), "**algunas realizaciones**" o "**una realización**" (art. indefinido) significa que un rasgo, estructura o característica específica descrita en conexión con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por tanto, cuando aparece la expresión "en una realización" (art. definido), "en algunas realizaciones" o "en una realización" (art. indefinido) en varios lugares a lo largo de la presente memoria descriptiva, no se refieren necesariamente a la misma realización, aunque puede que sí. Así mismo, los rasgos, estructuras o características específicas pueden combinarse de cualquier manera adecuada, como resultará evidente para una persona experta en la materia a partir de la presente divulgación, en una o más realizaciones.

Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el uso de los adjetivos ordinales "**primero**", "**segundo**", "**tercero**", etc., para describir un objeto común, simplemente indica que se hace referencia a diferentes ejemplos de objetos similares, y no pretende que los objetos así descritos deban estar en una secuencia determinada, ya sea de forma temporal, espacial, en clasificación o de cualquier otra manera.

Como se usa en el presente documento, el adjetivo "**ilustrativo/a**" se utiliza en el sentido de proporcionar ejemplos, en lugar de indicar alguna facultad. Es decir, una "**realización ilustrativa**" es una realización proporcionada como ejemplo, y no necesariamente una realización con facultades ilustrativas.

Películas a base de plasma flexibles de la invención y métodos para fabricarlas y utilizarlas

Como se describe con anterioridad, la flexibilidad, elasticidad y/o resistencia mecánica de las películas a base de plasma es importante para que dichas películas a base de plasma se utilicen de forma eficaz y satisfactoria como hemostáticos para detener hemorragias de leves a graves e, incluso, para detener hemorragias arteriales. En concreto, las películas a base de plasma de la presente invención proporcionan la flexibilidad, elasticidad y resistencia mecánica requeridas por las películas para cortar dichas hemorragias, es decir, la flexibilidad necesaria para que la película se adapte a la topología fisiológica del sitio de la hemorragia y para soportar incluso la presión sanguínea arterial en el sitio de la hemorragia.

De igual manera, la flexibilidad, elasticidad y resistencia mecánica de las películas a base de plasma según la presente invención son importantes para que dichas películas a base de plasma se utilicen eficazmente como láminas antiadherencias para reducir o prevenir la formación de adherencias inducidas por cirugía.

Las adherencias posquirúrgicas/inducidas por cirugía son el resultado del crecimiento de tejido cicatricial después de la cirugía. Si bien la adherencia forma parte de la respuesta de cicatrización normal frente a los traumatismos tisulares, puede dar lugar a graves complicaciones posquirúrgicas cuando aparece una conexión cruzada estable entre tejidos que, de otro modo, no estarían conectados si no fuera por las adherencias.

De hecho, más del 90 % de los pacientes desarrollan adherencias peritoneales después de una cirugía abdominal o pélvica. En la mayoría de los pacientes, el tejido adhesivo se remodela posteriormente y, por último, se disuelve. Sin embargo, en millones de pacientes se forman adherencias entre órganos y/o tejidos que normalmente están separados, como los intestinos, el colon, el útero, los ovarios y otros órganos, causando disfunción y otras complicaciones que posiblemente serán graves. Por ejemplo, dentro de la cavidad abdominal, las adherencias pueden derivar en la obstrucción del intestino delgado, infertilidad femenina y dolor. Así mismo, las adherencias a menudo dificultan la cirugía subsiguiente y limitan las opciones de tratamiento posteriores. Por ejemplo, las adherencias a menudo impiden la cirugía posterior mínimamente invasiva.

Las películas a base de plasma de la presente invención son adecuadas para proporcionar láminas de barrera antiadherencias diseñadas para actuar como un escudo físico que mantiene el tejido dañado separado del tejido circundante, previniendo así las adherencias no deseadas. La película a base de plasma, cuando se utiliza como lámina antiadherencias, separa el tejido traumatizado durante su tiempo inicial de cicatrización, pero finalmente se descompondrá por completo gracias a su biodegradación. En este sentido, cabe destacar que el crecimiento de las adherencias se inicia en los primeros 3-5 días después de la cirugía. Como tal, las películas a base de plasma de la presente invención son particularmente útiles como láminas antiadherencias que permiten separar el tejido traumatizado del tejido circundante durante estos primeros días de cicatrización posquirúrgica, reduciendo o previniendo así la formación de adherencias inducidas por la cirugía y, por último, reduciendo o previniendo el riesgo de que surjan complicaciones debido a la formación de adherencias inducidas por cirugía. Como se apreciará, la flexibilidad de las películas a base de plasma de la presente invención proporciona una ventaja significativa cuando dichas películas se utilizan como láminas antiadherencias debido a su capacidad para adaptarse a la topología fisiológica del tejido traumatizado, proporcionando así una barrera antiadherencias eficaz entre el tejido traumatizado y los tejidos circundantes.

Gracias a su biocompatibilidad y biodegradación completa con el paso del tiempo, las películas flexibles a base de plasma, como la película (1) que se muestra esquemáticamente en la figura 1, también son particularmente adecuadas para su uso como apósitos para heridas, parches para cicatrizar heridas, o para su uso en herniorrafias o lesiones vasculares. En este sentido cabe señalar que las películas a base de plasma de la presente invención normalmente no son tóxicas, no interfieren con la cicatrización normal, no interfieren con las funciones inmunológicas, son aplicables en varios casos, como en hemorragias, infecciones y cirugía anastomótica y, por su flexibilidad, elasticidad y alta resistencia mecánica, son de fácil manipulación y aplicación.

Además, las películas a base de plasma de la presente invención pueden servir como vehículos, recipientes y/o dispositivos de administración de sustancias farmacéuticamente activas, por ejemplo, de sustancias útiles en el tratamiento de las aplicaciones médicas mencionadas anteriormente. Por ejemplo, si la película se utiliza como parche para cicatrizar heridas, la película puede llevar una o más sustancias cicatrizantes farmacéuticamente activas, es decir, sustancias que favorezcan la cicatrización de heridas. Como alternativa, las películas de la presente invención se pueden utilizar como apósitos para heridas descubiertas.

Como tal, las películas a base de plasma de la presente invención, como la película (1) ilustrada esquemáticamente en la figura 2, pueden comprender al menos una sustancia farmacéuticamente activa (2). Preferentemente, la al menos una sustancia farmacéuticamente activa se selecciona del grupo que consiste en: sustancias antibióticas; sustancias antiinflamatorias; sustancias antiinfecciosas; factores de crecimiento; quimiocinas; inmunomoduladores; sustancias de cicatrización de heridas; activadores del sistema de coagulación; sustancias anticoagulantes; sustancias antiadherencias; sustancias antifibrinolíticas; penicilina; plata; clorhexidina; células; quimiocinas obtenidas de células estromales; factor 1 alfa obtenido de células estromales; factor 1 beta obtenido de células estromales; fibrinógeno; factor VIIa; CXCL-12; heparina; aprotinina; ácido tranexámico; tensioactivos no iónicos; Pluronic F68; TWEEN 80; inhibidores de la COX-2; y Nimesulida.

Las películas de la presente invención pueden diseñarse específicamente como dispositivos de administración de las sustancias farmacéuticamente activas enumeradas con anterioridad. Por ejemplo, existe la necesidad de disponer de películas flexibles a base de plasma implantables o de aplicación tópica, que pueden contener las sustancias farmacéuticamente activas y/o administrarlas en un sitio de tratamiento.

Los surfactantes no iónicos, como ésteres de polioxietilen sorbitano, en concreto, monooleato de polioxietilen (20) sorbitano (TWEEN-80®), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, específicamente, Pluronic F68®, o inhibidores de la COX-2, específicamente, N-(4-Nitro-2-fenoxifenil)metanosulfonamida (Nimesulida®), o combinaciones de los mismos, son particularmente útiles al preparar películas a base de plasma para su uso como láminas antiadherencias para reducir o prevenir el crecimiento de adherencias inducidas por cirugía. En dichas películas, estas sustancias pueden distribuirse homogéneamente por toda la película o pueden aplicarse tópicamente en la película, ya sea solas o como una combinación de sustancias.

En algunas realizaciones, la sustancia se distribuye homogéneamente por toda la película. En otras realizaciones, la sustancia se aplica tópicamente en la película. En otras realizaciones ilustrativas más de la presente invención, la película a base de plasma puede comprender una sustancia farmacéuticamente activa distribuida homogéneamente por toda la película y comprender además la misma u otra sustancia farmacéuticamente activa aplicada tópicamente en una superficie de la película.

En realizaciones donde las sustancias se distribuyen homogéneamente por toda la película, las sustancias quedan "atrapadas" dentro de la película durante la formación de las películas a base de plasma debido a la coagulación del plasma. Después de la implantación, la película a base de plasma se degradará (principalmente debido a factores líticos, hidratación y desgaste mecánico) liberando así sucesivamente las sustancias farmacéuticamente activas distribuidas por toda la película.

Cuando una sustancia se aplica tópicamente en una película según la invención, la sustancia se puede aplicar mediante recubrimiento por atomización, secado por atomización, cepillado y/o impregnación.

Las quimiocinas obtenidas de células estromales son especialmente interesantes para su uso con películas de la presente invención. Los factores obtenidos de células estromales 1-alfa y 1-beta son pequeñas citocinas que pertenecen a la familia de las quimiocinas, cuyos miembros activan los leucocitos y, a menudo, se inducen en respuesta a estímulos proinflamatorios como los lipopolisacáridos, el factor de necrosis tumoral (TNF) o la interleucina-1 (IL1). Las quimiocinas tales como CXCL-12 inhiben la formación de tejido conjuntivo y, por lo tanto, son sustancias útiles para su aplicación o distribución en las películas de la presente invención cuando se utilizan como láminas antiadherencias.

Una vez preparadas las películas, las sustancias que inhiben la formación de fibrina, tal como la heparina, aprotinina, ácido tranexámico u otros antifibrinolíticos también se pueden añadir a las películas a base de plasma para usarlas como láminas antiadherencias, por ejemplo, mediante aplicación tópica.

En algunas realizaciones, la sustancia puede ser una sola sustancia o puede ser una mezcla de sustancias tales como proteínas, por ejemplo, que comprenden una mezcla de activadores del sistema de coagulación como el propio plasma.

- 5 En algunas realizaciones, las películas a base de plasma de la presente invención pueden comprender más de una sustancia farmacéuticamente activa distribuida homogéneamente por toda la película y/o más de una sustancia farmacéuticamente activa aplicada tópicamente en la película.

En una o más realizaciones preferidas

- 10 (i) se aplica tópicamente en la película una primera sustancia farmacéuticamente activa, opcionalmente mediante secado por atomización,
(ii) después se aplica una capa de separación sobre la primera sustancia aplicada tópicamente, y
15 (iii) se aplica tópicamente una segunda sustancia farmacéuticamente activa sobre la capa de separación.

En dichas realizaciones, la primera sustancia farmacéuticamente activa puede ser fibrinógeno, la capa de separación puede comprender almidón, opcionalmente almidón gelatinizado, y la segunda sustancia farmacéuticamente activa puede ser trombina. Preferentemente, el fibrinógeno se aplica mediante secado por atomización sobre una capa de película, se aplica almidón gelatinizado todavía líquido (preparado, por ejemplo, gelatinizando 2,5 g de almidón en 20 50 ml de agua calentando a 125 °C) sobre la capa de fibrinógeno y aplicando una presión de aproximadamente 105 kPa (15,5 psi) en la película. Normalmente, 2 ml de almidón gelatinizado son suficientes para cubrir una película de 10 x 10 cm (4" x 4") con una capa de separación. Después, la trombina se aplica sobre la capa de separación. El secado por atomización de aproximadamente 5 ml de una solución de trombina de 300 UI/ml en una película de 10 x 10 cm (4" x 4") demostró ser más eficaz.

25 En las realizaciones alternativas, la película de la presente invención puede comprender una sustancia farmacéuticamente activa aplicada tópicamente para su uso como hemostático en solo una superficie externa de la película estratificada, mientras que una de las capas internas comprende una sustancia diferente, por ejemplo, un antibiótico. La sustancia hemostática aplicada tópicamente sobre la superficie de la película puede liberarse y actuar
30 inmediatamente después de aplicar la película en una herida, proporcionando así un efecto hemostático beneficioso inmediato, mientras que la sustancia antibiótica de la o las capas internas de la película solo se libera después del efecto hemostático inmediato, proporcionando así un efecto antibiótico durante las etapas de cicatrización posteriores. Como tal, en dichas realizaciones, la aplicación tópica puede proporcionar un efecto de liberación inmediata de una sustancia, mientras que la distribución homogénea por toda la película puede permitir un efecto de liberación retardada
35 o de liberación lenta de una sustancia.

En otras realizaciones, y con referencia a la figura 3, la película a base de plasma (1) que comprende opcionalmente una sustancia farmacéuticamente activa (2) distribuida homogéneamente por todas partes, también se puede recubrir
40 con plasma secado por atomización (3) para proporcionar una capa de proteínas plasmáticas en la superficie externa de la película. La atomización con pistola de aire se puede utilizar para la aplicación tópica de plasma, ya que mantiene la actividad de las proteínas plasmáticas después del secado. De hecho, esta aplicación tópica mediante secado por atomización proporciona una película a base de plasma que comprende proteínas de coagulación activas en su superficie externa. Las actividades del fibrinógeno y FXa del sistema de coagulación permanecen intactas, de modo que la película se puede utilizar como apósito hemostático con una capa secada por atomización de proteínas de
45 coagulación activas. Así mismo, una capa final de un activador del sistema de coagulación (4), tal como un convertidor de trombina, se puede pulverizar sobre el plasma secado por atomización. Por ejemplo, el convertidor de trombina se puede seleccionar entre: factor tisular, factor tisular recombinante, trombina, caolinita, tierra de diatomeas y activadores del sistema de coagulación. La película a base de plasma así modificada se puede utilizar como hemostático para hemorragias leves, moderadas o graves.

50 Además, una película flexible a base de plasma según la presente invención puede ser una película compuesta que comprenda varias capas de película a base de plasma, es decir, una película a base de plasma multicapa. En algunas películas a base de plasma multicapa, cada capa de película individual puede no comprender las mismas sustancias farmacéuticamente activas o unas diferentes.

55 El grado de reticulación entre los polímeros de fibrina de la película flexible a base de plasma influye en la velocidad de degradación de la película, en donde un alto grado de reticulación se correlaciona con una degradación lenta, y en donde un bajo grado de reticulación se correlaciona con una degradación rápida. Por consiguiente, el control del grado de reticulación permite controlar el índice o la velocidad de degradación y, por lo tanto, permite personalizar la película
60 según su aplicación.

Por ejemplo, si la película se va a utilizar como lámina antiadherencias, la película debe degradarse tras una a dos semanas desde la implantación. Por el contrario, las películas utilizadas para herniorrafias deberían tener una velocidad de degradación mucho más lenta, generando un implante casi permanente, pues preferentemente requieren de varias semanas a meses o, en casos específicos, incluso varios meses o años, antes de degradarse por completo.
65 En general, la velocidad de degradación se puede optimizar para adaptarse a la función particular de una película, es

decir, para favorecer la cicatrización, proporcionar estabilidad mecánica para una rotura o lesión cubierta por la película, etc.

De igual manera, el grado de reticulación entre los polímeros de fibrina de la película influye en el tiempo de liberación de una sustancia farmacéuticamente activa distribuida homogéneamente dentro de la película, en donde un alto grado de reticulación se correlaciona con tiempos de liberación más prolongados, y en donde un bajo grado de reticulación se correlaciona con tiempos de liberación más cortos. Por consiguiente, el control del grado de reticulación permite controlar el índice de liberación de una sustancia farmacéuticamente activa distribuida homogéneamente por todas las películas de la presente invención.

La combinación de las diferentes características de las películas descritas en el presente documento, es decir, películas monocapa, películas multicapa, diferentes sustancias aplicadas tópicamente o distribuidas a lo largo de la película, permiten la producción de películas hechas a medida para aplicaciones específicas e incluso para pacientes individuales.

La película flexible a base de plasma de la presente invención se prepara normalmente a partir de plasma líquido, donde el plasma puede ser plasma humano o animal. Por ejemplo, el plasma es plasma fresco congelado (FFP) o es plasma seguro frente a patógenos. El FFP se puede obtener de un banco de sangre. Sin embargo, por lo general se prefieren los plasmas obtenidos de un fabricante de plasma profesional como CLS Behring, Baxter u Octapharma, ya que ofrecen una seguridad frente a patógenos mucho mayor debido a los métodos de eliminación e inactivación de patógenos incorporados en sus procesos de producción. Los plasmas de los fabricantes de plasma suelen ser plasmas agrupados y seguros frente a patógenos.

En las realizaciones en las que se utiliza plasma seguro frente a patógenos como material de origen para las películas a base de plasma de la presente invención, el plasma se ha sometido preferentemente a un tratamiento de inactivación de virus, ha sido pasteurizado, ha sido irradiado y/o ha sido nanofiltrado. Normalmente, el plasma libre de patógenos que se utiliza como material de origen para las películas de la presente invención se ha sometido a un tratamiento con disolvente/detergente (tratamiento S/D) para inactivar cualquier patógeno viral que pueda contener.

Las películas a base de plasma de la presente invención tienen un grosor que oscila de aproximadamente 0,005 a 0,1 mm, o de aproximadamente 0,005 a 0,09 mm, o de aproximadamente 0,0075 a 0,08 mm, o de aproximadamente 0,01 a 0,08 mm, o de aproximadamente 0,01 a 0,07 mm, o de aproximadamente 0,015 a 0,065 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,06 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,055 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,05 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,04 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,03 mm, o que es de aproximadamente 0,01 mm, o de aproximadamente 0,02 mm, o de aproximadamente 0,03 mm, o de aproximadamente 0,04 mm, o de aproximadamente 0,05 mm, o de aproximadamente 0,06 mm.

Como ya se indicó con anterioridad, la flexibilidad, elasticidad y resistencia mecánica particularmente ventajosas de las películas flexibles a base de plasma de la presente invención se pueden expresar mediante los números de pliegues, la resistencia al plegado y la presión de rotura de las películas.

Una prueba simple para determinar la flexibilidad de la película es la evaluación del número de pliegues de una película. Esta determinación se consigue doblando una mitad de la película sobre la otra mitad, girando la pila 90° y doblando de nuevo una mitad de la pila sobre la otra, y así sucesivamente hasta que la película se rompa o quiebre. Cada plegado que no produzca la rotura de la película aumenta el número de pliegues en 1. Esta prueba es particularmente útil para evaluar la capacidad de una película a base de plasma de mantener su integridad cuando se dobla en giros cerrados. Las películas flexibles a base de plasma de la presente invención se caracterizan normalmente por un número de pliegues de al menos 1, tal como al menos 2, tal como al menos 3, tal como al menos 4, tal como al menos 5.

Otra prueba para determinar la flexibilidad de la película es la evaluación de la resistencia al plegado. Esta determinación se consigue doblando repetidamente una mitad de la película sobre la otra mitad y desplegándola hasta su posición original. La resistencia al plegado se expresa por el número de dichas repeticiones de plegado/desplegado y proporciona un medio para estimar la resistencia al desgaste. Las películas flexibles a base de plasma de la presente invención se caracterizan normalmente por una resistencia al plegado de al menos 10, tal como al menos 20, tal como al menos 30, tal como al menos 40, tal como al menos 50, tal como al menos 60, tal como al menos 70, tal como al menos 80, tal como al menos 90, tal como al menos 100.

Otro método más para determinar la flexibilidad de la película es determinar la presión de rotura de según el Método de ensayo para la resistencia a la rotura de los selladores quirúrgicos (ASTM-F 2392-04). Se fija una película en un accesorio según la norma ASTM-F 2392-04 y el accesorio se conecta a una bomba con un transductor de presión que está acoplado en línea entre la bomba y el accesorio de presión de rotura. Al bombear un fluido hacia el sistema, aumenta la presión hasta que la película revienta. Por tanto, la presión de rotura obtenida se indica como [mmHg]. Las películas flexibles a base de plasma de la presente invención se caracterizan por una presión de rotura de aproximadamente 50 a 1000 mmHg, o de aproximadamente 100 a 1000 mmHg, o de aproximadamente 100 a 800 mmHg, o de aproximadamente 100 a 600 mmHg, o de aproximadamente 100 a 500 mmHg, o de

aproximadamente 100 a 450 mmHg, o de aproximadamente 140 mmHg, o de aproximadamente 150 mmHg, o de aproximadamente 175 mmHg, o de aproximadamente 200 mmHg, o de aproximadamente 225 mmHg, o de aproximadamente 250 mmHg, o de aproximadamente 275 mmHg, o de aproximadamente 300 mmHg, o de aproximadamente 325 mmHg, o de aproximadamente 350 mmHg, o de aproximadamente 375 mmHg, o de aproximadamente 400 mmHg. 1 mmHg corresponde a 1,33 hPa.

En algunas realizaciones preferidas de la presente invención, se proporciona una película a base de plasma flexible caracterizada por una presión de rotura de al menos 130 a 240 mmHg, cuando la película seca (con aproximadamente un 4 % de agua residual) tiene un grosor de película de 0,03 mm, en concreto, por una presión de rotura de 170 a 240 mmHg cuando la película es de 0,03 mm en estado seco, o de 130 a 180 mmHg cuando la película es de 0,03 mm (grosor de la película en estado seco) después de sumergirla durante 10 minutos en una solución acuosa que contiene 10 % de glicerol.

En algunas realizaciones preferidas de la presente invención, se proporciona una película a base de plasma flexible caracterizada por una presión de rotura de al menos 190 a 450 mmHg, cuando la película seca (con aproximadamente un 4 % de agua residual) tiene un grosor de película de 0,05- 0,06 mm, en concreto, por una presión de rotura de 300 a 450 mmHg cuando la película es de 0,05- 0,06 mm en estado seco, o de 190 a 400 mmHg cuando la película es de 0,05- 0,06 mm (grosor de la película en estado seco) después de sumergirla durante 10 minutos en una solución acuosa que contiene 10 % de glicerol.

La resistencia a la tracción se determinó según el Método de prueba estándar para las propiedades de resistencia de los adhesivos tisulares en cizallamiento traslapado con carga de tensión (ASTM F2255-05) mediante medición con un sistema de prueba mecánica Instron modelo 58R4505 usando una celda de carga de 50 N (~10#) y una velocidad de cruceta de 2,54 cm (1,0 pulgada) por minuto. Las muestras tenían forma de hueso de perro con una región estrecha de 0,6 cm (0,25") y se colocaron en el instrumento con empuñaduras neumáticas revestidas de caucho y con la presión a 138 kPa (20 psi). La resistencia a la tracción obtenida se da como libra-fuerza [lbf]. Las películas flexibles a base de plasma de la presente invención se caracterizan normalmente por una resistencia a la tracción de al menos 0,25 lbf (aproximadamente 1,1 N), tal como de al menos 0,5 lbf (aproximadamente 2,2 N), tal como de al menos 0,75 lbf (aproximadamente 3,3 N), tal como de al menos 1 lbf (aproximadamente 4,4 N), tal como de al menos 1,2 lbf (aproximadamente 5,28 N), o por una resistencia a la tracción que oscila entre aproximadamente 0,25 lbf (aproximadamente 1,1 N) y 1,5 lbf (aproximadamente 6,6 N), tal como de aproximadamente 0,5 lbf (aproximadamente 2,2 N) a 1,5 lbf (aproximadamente 6,6 N), tal como de aproximadamente 0,7 lbf (aproximadamente 3,08 N) a 1,5 lbf (aproximadamente 6,6 N), tal como de aproximadamente 0,8 lbf (aproximadamente 3,52 N) a 1,5 lbf (aproximadamente 6,6 N), tal como de aproximadamente 0,9 lbf (aproximadamente 3,96 N) a 1,5 lbf (aproximadamente 6,6 N), tal como de aproximadamente 1 lbf (aproximadamente 4,4 N) a 1,5 lbf (aproximadamente 6,6 N).

En algunas realizaciones preferidas, la película flexible a base de plasma de la presente invención comprende uno o más humectantes. En concreto, la película se puede recubrir con humectantes como glicerol, por ejemplo, impregnándola en glicerol al 10 % durante 10-15 minutos, para evitar que la película se vuelva quebradiza durante el almacenamiento. También es posible mezclar el humectante durante la coagulación del plasma cuando se está preparando la película. En tales realizaciones, la mezcla de 1-2 % de glicerol, en función del peso total de la mezcla de coagulación, suele ser suficiente para evitar que las películas se vuelvan quebradizas durante el almacenamiento.

Como alternativa, la película se puede envasar o embolsar en un recipiente con control de humedad después de la preparación para preservar la flexibilidad de la película. La bolsa o recipiente puede ser una bolsa de aluminio u otro recipiente de esterilización. Normalmente, las películas a base de plasma de la presente invención se esterilizan, preferentemente por esterilización gamma, esterilización por haz de electrones y/o esterilización UV. Si se desea, se puede aplicar un revestimiento adhesivo a la película para que la película se adhiera más al tejido.

A pesar de ello, por lo general, las películas a base de plasma de la presente invención sin un revestimiento adhesivo se adhieren al tejido al que se aplican, de modo que no se suelen requerir suturas permanentes durante las pruebas *in situ* en estudios con animales.

Como se ha indicado con anterioridad, sorprendentemente se descubrió que las películas flexibles a base de plasma de la presente invención que tienen las características y rasgos descritos anteriormente se pueden preparar ventajosamente, es decir, que la flexibilidad, elasticidad y resistencia mecánica de las películas a base de plasma pueden mejorar gracias a los métodos específicos de preparación.

Así mismo, se descubrió sorprendentemente que la flexibilidad de las películas a base de plasma se puede mejorar mezclando plasma sanguíneo con al menos un activador del sistema de coagulación en un molde y aplicando presión en el plasma del molde durante o al final del tiempo necesario para que el plasma coagule. El molde tiene preferentemente un volumen y una forma adecuados para preparar las películas de la presente invención.

En una o más realizaciones preferidas, la presión oscila de aproximadamente 207 a 655 kPa (30 a 95 psi), o de 207 a 386 kPa (30 a 56 psi), o de 276 a 345 kPa (40 a 50 psi), o de 276 a 345 kPa (40 a 46 psi), o es de 303 kPa (44 psi).

Preferentemente, la presión se aplica solo durante una fracción de tiempo necesaria para que el plasma coagule, tal como durante 30 a 120 segundos, tal como durante 45 a 85 segundos, tal como durante 50 a 70 segundos, tal como durante 60 segundos.

- 5 Normalmente, al preparar las películas de la presente invención, la trombina o el activador del sistema de coagulación están presentes en exceso, de manera que el tiempo necesario para que el plasma se coagule es relativamente corto, oscilando entre 5 y 20 minutos desde que se mezcla la trombina o el activador del sistema de coagulación con el plasma, o entre 10 y 20 minutos, o entre 12 y 18 minutos. En algunos casos, el tiempo necesario para que el plasma coagule es de 15 minutos. Por consiguiente, la presión se aplica después de aproximadamente 5 a 20 minutos desde la mezcla de la trombina del activador del sistema de coagulación con el plasma, o tras aproximadamente 10-20 minutos, o tras aproximadamente 12-18 minutos, o tras aproximadamente 15 minutos.

En este sentido, cabe señalar que la inducción de la coagulación puede lograrse en algunos casos simplemente mediante la recalcificación del plasma. Como alternativa, la coagulación se puede inducir mediante la adición de sustancias que convierten el fibrinógeno del plasma en fibrina, como la trombina y los activadores de la coagulación similares a la trombina. Así mismo, la vía extrínseca del sistema de coagulación puede activarse para inducir la coagulación del plasma. Estos activadores extrínsecos son los fosfolípidos, que contienen fosfolípidos, fosfatidilserina y fosfatidilcolina, factor tisular, factor tisular recombinante como Dade Innovin, tierra de diatomeas u otros activadores habituales de la vía extrínseca.

20 Por consiguiente, al preparar las películas de la presente invención, el activador del sistema de coagulación se selecciona preferentemente de entre uno o más elementos del grupo que consiste en: trombina y activadores de la coagulación similares a la trombina; calcio; convertidores de fibrinógeno en fibrina; fosfolípidos; fosfatidilcolina; factor tisular; tierra de diatomeas; zeolitas; caolín; factor VIIa; y factor Xa. En algunos casos, el activador del sistema de coagulación es la trombina y/o el calcio.

30 Al preparar las películas de la presente invención, el plasma se mezcla con más de 2,5 Unidades Internacionales (UI) de trombina por mililitro (ml) de plasma y/o con aproximadamente 0,65 a 1,3 mg de iones de calcio por mililitro (ml) de plasma. Preferentemente, el plasma se mezcla con aproximadamente 2,5 a 3,5 UI de trombina por ml de plasma, o con aproximadamente 2,9 a 3,1 UI de trombina por ml de plasma, o el plasma se mezcla con más de 2 UI de trombina por ml de plasma, tal como más de 2,5 UI de trombina por ml de plasma, tal como más de 2,75 UI de trombina por ml de plasma, tal como más de 3 UI de trombina por ml de plasma, tal como más de 3,25 UI de trombina por ml de plasma, tal como más de 3,5 UI de trombina por ml de plasma, tal como más de 3,75 UI de trombina por ml de plasma, tal como más de 4 UI de trombina por ml de plasma y/o con aproximadamente 0,65 a 1,3 mg de iones de calcio por mililitro (ml) de plasma.

En algunas realizaciones del segundo aspecto, las etapas de mezclar y mantener el plasma se realizan en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 40 °C, o desde 36 a 38 °C, o a 37 °C.

40 En algunas realizaciones adicionales del segundo aspecto, la presión se aplica al plasma dentro del molde a través de una placa para conformar la película, preferentemente, la placa se presiona sobre el plasma del molde gracias a una prensa neumática.

45 Al preparar las películas del segundo aspecto, se puede realizar otra etapa de: (c) eliminar el exceso de líquido del molde.

50 Durante esta etapa adicional, el exceso de líquido normalmente se extruye del plasma coagulado o en coagulación cuando se aplica presión. Preferentemente, el exceso de líquido se elimina mediante un sistema de eliminación de líquidos, opcionalmente seleccionado de entre: un sistema de succión, tal como un sistema de succión accionado por vacío; y un sistema que comprende materiales adsorbentes tales como paños absorbentes, toallas, membranas o geles.

55 Por ejemplo, y con referencia a la figura 4, la presión se puede aplicar a la mezcla de coagulación (5) a través de un sólido, siendo la placa no porosa (6) ligeramente más pequeña que el perímetro externo del molde (7). A continuación, la placa se coloca bajo un sistema de eliminación de líquidos (8) que eliminará el exceso de parte acuosa de la película a base de plasma durante la compresión. Una vez colocado el sistema de eliminación acuosa (8) en su sitio, la fuerza se aplica uniformemente sobre la placa (6), por ejemplo, por medio de un pistón de fuerza descendente (9) de una prensa neumática. La fuerza sobre la placa que presiona la mezcla de coagulación en el molde puede ser muy baja, por ejemplo, tan baja como de 2,3 kg (5 libras), o la fuerza puede ser alta, por ejemplo, de 907 kg (2000 libras). Durante la aplicación de la presión, el exceso de parte acuosa de la película a base de plasma, que contiene principalmente suero sanguíneo y exceso de agua, se extruye o "aplata" para que la porción acuosa en exceso de la película a base de plasma se desplace hacia el perímetro externo de la placa (6). Durante esta etapa de desplazamiento, el sistema de eliminación de líquidos (8) elimina la fase acuosa mediante succión accionada por vacío, aunque también puede ser recogida por material absorbente (10). Al final de la compresión, la película "aplastada" se puede quitar del recipiente siendo ya una película plana, muy comprimida, con bajo contenido de agua y de alta resistencia.

Así mismo, al preparar las películas del segundo aspecto, se puede realizar otra etapa más de: (d) secado de la película a base de plasma.

Durante esta etapa adicional, la película suele secar a temperatura ambiente y/o en condiciones de presión negativa, como en una unidad de flujo laminar o una unidad de vacío, o a temperaturas elevadas, como en un horno.

En algunas realizaciones, la película preparada comprende además al menos una sustancia farmacéuticamente activa, preferentemente, la sustancia se distribuye homogéneamente por toda la película o se aplica tópicamente en la película y puede seleccionarse del grupo que consiste en: sustancias antibióticas; sustancias antiinflamatorias; sustancias antiinfecciosas; factores de crecimiento; quimiocinas; inmunomoduladores; sustancias de cicatrización de heridas; activadores del sistema de coagulación; sustancias anticoagulantes; sustancias antiadherencias; sustancias antifibrinolíticas; penicilina; plata; clorhexidina; quimiocinas obtenidas de células estromales; factor 1 alfa obtenido de células estromales; factor 1 beta obtenido de células estromales; fibrinógeno; Factor Vila; CXCL-12; heparina; aprotinina; ácido tranexámico; tensioactivos no iónicos; Pluronic F68; TWEEN 80; inhibidores de la COX-2; y Nimesulida.

En algunas realizaciones adicionales del primer o segundo aspecto, la al menos una sustancia farmacéuticamente activa se distribuye homogéneamente por toda la película. En tales realizaciones, la etapa de mezclar el plasma sanguíneo con la trombina y/o el calcio o con el activador del sistema de coagulación también comprende mezclar el plasma con la al menos una sustancia farmacéuticamente activa para proporcionar una mezcla de coagulación con la condición de que la sustancia no puede ser una sustancia anticoagulante. Normalmente, la al menos una sustancia farmacéuticamente activa puede constituir hasta el 5 % del peso total de la mezcla de coagulación, tal como hasta un 2 %, preferentemente entre 1 y 2 %.

En este sentido, cabe destacar que la mezcla de los agentes hasta el 5 % del peso total de la mezcla de coagulación no puso en peligro la estabilidad mecánica de las películas producidas. Como se muestra con más detalle en los ejemplos de más adelante, la adición de 1-2 % de sustancias antiadherencias fue suficiente para que las películas mostraran adherencias mínimas o nulas en un estudio con animales. En el modelo animal frente a la aparición de adherencias, las láminas antiadherencias de la presente invención hicieron que menos del 25 % de la superficie de la herida en la que se aplicaron inicialmente quedara cubierta de adherencias, en concreto, mostraron una cobertura de la superficie de la herida del 0 al 15 %. Por el contrario, la película antiadherencias disponible en el mercado de mejor rendimiento, probada en el mismo modelo animal frente a la aparición de adherencias, dio como resultado una cobertura de la superficie de la herida de al menos el 40 %.

En algunas realizaciones adicionales del primer o segundo aspecto, la al menos una sustancia farmacéuticamente activa se aplica tópicamente en la película, opcionalmente, la sustancia se puede aplicar mediante recubrimiento por atomización, secado por atomización, cepillado y/o impregnación. En algunas realizaciones preferidas, la sustancia puede ser una mezcla de proteínas que comprende activadores del sistema de coagulación como el plasma.

En algunas realizaciones adicionales del primer o segundo aspecto, la película puede comprender varias capas de película preparadas repitiendo sucesivamente las etapas de preparación en el molde para conformar una película multicapa a base de plasma, en donde, opcionalmente, cada capa de película individual puede no comprender las mismas o diferentes sustancias farmacéuticamente activas. Preferentemente, varias sustancias farmacéuticamente activas pueden aplicarse tópicamente de forma simultánea o sucesiva.

En algunas realizaciones adicionales del segundo aspecto, la etapa de mezclar el plasma sanguíneo con la trombina y/o el calcio o con el activador del sistema de coagulación también comprende mezclar el plasma con una sustancia que aumente el grado de reticulación entre los polímeros de fibrina generados durante la coagulación del plasma, preferentemente la sustancia es cloruro de calcio.

La mezcla con más cloruro de calcio deriva en la conformación de películas a base de plasma altamente reticuladas que son resistentes a la degradación en urea 8M durante días, semanas o meses. Como tal, si la película a base de plasma que se va a preparar debe ser una película que se degrade más rápidamente, no debe añadirse cloruro de calcio. En ausencia de cloruro de calcio, la fibrina en la película a base de plasma tiene un grado muy bajo de reticulación y se degrada rápidamente. Por ejemplo, una película con un bajo grado de reticulación se disuelve en urea 8M en aproximadamente 4 horas. A pesar de lo anterior, incluso si tienen un alto grado de reticulación, las películas de la presente invención son completamente biodegradables.

El plasma sanguíneo según el primer y segundo aspecto puede ser plasma sanguíneo animal o humano. Normalmente, el plasma es plasma fresco congelado (FFP) o es plasma seguro frente a patógenos. En los métodos en los que se utiliza plasma seguro frente a patógenos, el plasma ha sido sometido a un tratamiento de inactivación de virus, preferentemente tratamiento con disolvente/detergente (tratamiento S/D), y/o ha sido pasteurizado, y/o ha sido irradiado, y/o ha sido nanofiltrado.

En algunas realizaciones, la película a base de plasma de la presente invención tiene un contenido de agua de aproximadamente 3 a 6 % en peso, o de aproximadamente 4 a 5 % en peso, o de aproximadamente 4 % en peso. El

contenido de agua residual se determinó evaluando el peso de la película antes de la determinación (peso total) y después de secar en un horno a 105 °C hasta conseguir un peso constante. La diferencia de peso representa el peso del agua residual (antes del secado en el horno) y se da como % de agua residual basado en el peso total antes del secado en el horno. Las películas de la presente invención que tienen un contenido de agua residual de aproximadamente el 4 % se denominan películas "secas" en los ejemplos siguientes, mientras que dichas películas, después de sumergirlas durante 10 minutos en una solución acuosa que contiene un 10 % de glicerol, se denominan "películas impregnadas".

Las películas a base de plasma del primer y segundo aspecto tienen un grosor que oscila de aproximadamente 0,005 a 0,1 mm, o de aproximadamente 0,005 a 0,09 mm, o de aproximadamente 0,0075 a 0,08 mm, o de aproximadamente 0,01 a 0,08 mm, o de aproximadamente 0,01 a 0,07 mm, o de aproximadamente 0,015 a 0,065 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,06 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,055 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,05 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,04 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,03 mm, o que es de aproximadamente 0,01 mm, o de aproximadamente 0,02 mm, o de aproximadamente 0,03 mm, o de aproximadamente 0,04 mm, o de aproximadamente 0,05 mm, o de aproximadamente 0,06 mm. Pese a esto, también se pueden obtener películas con otros grosores simplemente aumentando o reduciendo los volúmenes de los componentes usados al preparar las películas del primer y segundo aspecto.

Además, el grosor y la resistencia de la película corresponden a la cantidad de presión ejercida sobre la placa superior y la cantidad de plasma aplicada. Las películas preparadas en un molde presurizado de 10 x 10 cm (4" x 4") durante 30 a 120 segundos con 700 libras de fuerza, es decir, aproximadamente 300 kPa (44 psi), tienen un grosor de aproximadamente 0,02 mm cuando se preparan a partir de 30 ml de mezcla de coagulación (estas películas se denominan "SUBC 30" más adelante). Las películas preparadas correspondientemente pero a partir de 60 ml de mezcla de coagulación tienen un grosor de aproximadamente 0,03 mm (dichas películas se denominan "SUBC 60" más adelante) y las películas preparadas correspondientemente pero a partir de 120 ml de mezcla de coagulación tienen un grosor de 0,05-0,06 mm (dichas películas se denominan "SUBC 120" más adelante).

Como ya se describió anteriormente, las películas de la presente invención se caracterizan por una flexibilidad ventajosa y, por lo tanto, por: un número de pliegues de al menos 1, tal como al menos 2, tal como al menos 3, tal como al menos 4, tal como al menos 5; una resistencia al plegado de al menos 10, tal como al menos 20, tal como al menos 30, tal como al menos 40, tal como al menos 50, tal como al menos 60, tal como al menos 70, tal como al menos 80, tal como al menos 90, tal como al menos 100; y una presión de rotura de aproximadamente 50 a 1000 mmHg, o de aproximadamente 100 a 1000 mmHg, o de aproximadamente 100 a 800 mmHg, o de aproximadamente 100 a 600 mmHg, o de aproximadamente 100 a 500 mmHg, o de aproximadamente 100 a 450 mmHg, o de aproximadamente 140 mmHg, o de aproximadamente 150 mmHg, o de aproximadamente 175 mmHg, o de aproximadamente 200 mmHg, o de aproximadamente 225 mmHg, o de aproximadamente 250 mmHg, o de aproximadamente 275 mmHg, o de aproximadamente 300 mmHg, o de aproximadamente 325 mmHg, o de aproximadamente 350 mmHg, o de aproximadamente 375 mmHg, o de aproximadamente 400 mmHg. 1 mmHg corresponde a 1,33 hPa.

En otra realización preferida, las películas flexibles a base de plasma se caracterizan por una presión de rotura reducida después de haber sido sumergidas durante 10 minutos en una solución acuosa que contiene 10 % de glicerol. En concreto, estas películas impregnadas se caracterizan por una presión de rotura del 75 % al 80 % de la de una película "seca" correspondiente, es decir, una película que tiene un contenido de agua residual de aproximadamente el 4 % y que tiene el mismo grosor cuando se seca.

En una realización preferida más, la película flexible a base de plasma se caracteriza por una relación de presión de rotura/grosor de película de 5000 a 9000 mm Hg/mm de grosor de película cuando está seca (es decir, cuando tiene un contenido de agua residual de aproximadamente un 4 %) y tiene un grosor de película de 0,05-0,06 mm, o por una relación de presión de rotura/grosor de película de 6000 a 7500 mmHg/mm de grosor de película cuando está seca (es decir, cuando tiene un contenido de agua residual de aproximadamente un 4 %) y tiene un grosor de película de 0,03 mm.

Como tal, en realizaciones de la presente invención, se refiere a una película flexible a base de plasma que comprende entre más de 2,5 UI de trombina por ml de plasma y que tiene un grosor que oscila entre aproximadamente 0,005 y 0,1 mm, en donde la película flexible se caracteriza por un número de pliegues de al menos 1, tal como al menos 2, tal como al menos 4, tal como al menos 5. Preferentemente, la película flexible a base de plasma se caracteriza por una resistencia al plegado de al menos 10, tal como al menos 20, tal como al menos 30, tal como al menos 40, tal como al menos 50, tal como al menos 60, tal como al menos 70, tal como al menos 80, tal como al menos 90, tal como al menos 100, y/o por una presión de rotura de aproximadamente 50 a 1000 mmHg, o de aproximadamente 100 a 1000 mmHg, o de aproximadamente 100 a 800 mmHg, o de aproximadamente 100 a 600 mmHg, o de aproximadamente 100 a 500 mmHg, o de aproximadamente 100 a 450 mmHg, o de aproximadamente 140 mmHg, o de aproximadamente 150 mmHg, o de aproximadamente 175 mmHg, o de aproximadamente 200 mmHg, o de aproximadamente 225 mmHg, o de aproximadamente 250 mmHg, o de aproximadamente 275 mmHg, o de aproximadamente 300 mmHg, o de aproximadamente 325 mmHg, o de aproximadamente 350 mmHg, o de aproximadamente 375 mmHg, o de aproximadamente 400 mmHg.

En concreto, las películas flexibles a base de plasma de la presente invención son adecuadas para su uso como hemostáticos, preferentemente como hemostáticos para detener una hemorragia de leve a grave y/o para detener una hemorragia arterial. Preferentemente, las películas también son adecuadas: para su uso como lámina antiadherencias para reducir o prevenir la aparición de una adherencia inducida por cirugía; para su uso como parche para cicatrizar heridas; para su uso como apósito para heridas; o para su uso en herniorrafias.

Ejemplos

La invención se describe adicionalmente a través de los siguientes ejemplos no limitantes.

Películas SUBC

SUBC 30

Se preparó una película a base de plasma altamente flexible mezclando 30 ml de plasma con 280-320 μ l de trombina (300 UI/ml) o 280-320 μ l de solución de calcio (2 M Ca^{2+}) o 280-320 μ l de trombina (300 UI/ml) junto con aproximadamente 280-320 μ l de solución de calcio (2 M Ca^{2+}), después se incubó la mezcla a 25-37 °C durante unos 15 minutos, en un molde de 10 x10 cm (4" x 4"), y se presurizó el coágulo de plasma obtenido en el molde con una presión de aproximadamente 303 kPa (44 psi) durante aproximadamente 60 segundos.

Por último, la película obtenida se secó en una cabina laminar durante la noche hasta conseguir un contenido de humedad residual de alrededor del 4 %. Esta película se denomina en las tablas 3 y 4 de más adelante "SUBC 30 (seca)".

SUBC 60

Se preparó una película a base de plasma altamente flexible mezclando 60 ml de plasma con 580-620 μ l de trombina (300 UI/ml) o 580-620 μ l de solución de calcio (2 M Ca^{2+}) o 580-620 μ l de trombina (300 UI/ml) junto con aproximadamente 580-620 μ l de solución de calcio (2 M Ca^{2+}), después se incubó la mezcla a 25-37 °C durante unos 15 minutos, en un molde de 10 x10 cm (4" x 4"), y se presurizó el coágulo de plasma obtenido en el molde con una presión de aproximadamente 303 kPa (44 psi) durante aproximadamente 60 segundos.

Por último, la película obtenida se secó en una cabina laminar durante la noche hasta conseguir un contenido de humedad residual de alrededor del 4 %. Esta película se denomina en las tablas 3 y 4 de más adelante "SUBC 60 (seca)".

Algunas de las películas SUBC 60 (secas) se sumergieron posteriormente en glicerol al 10 % durante 10 minutos. Estas películas se denominan "SUBC 60 (impregnada)".

SUBC 120

Se preparó una película a base de plasma altamente flexible mezclando 120 ml de plasma con 1180-1220 μ l de trombina (300 UI/ml) o 1180-1220 μ l de solución de calcio (2 M Ca^{2+}) o 1180-1220 μ l de trombina (300 UI/ml) junto con aproximadamente 1180-1220 μ l de solución de calcio (2 M Ca^{2+}), después se incubó la mezcla a 25-37 °C durante unos 15 minutos, en un molde de 10 x10 cm (4" x 4"), y se presurizó el coágulo de plasma obtenido en el molde con una presión de aproximadamente 303 kPa (44 psi) durante aproximadamente 60 segundos.

Por último, la película obtenida se secó en una cabina laminar durante la noche hasta conseguir un contenido de humedad residual de alrededor del 4 %. Esta película se denomina en las tablas 3 y 4 de más adelante "SUBC 120 (seca)".

Algunas de las películas SUBC 120 (secas) se sumergieron posteriormente en glicerol al 10 % durante 10 minutos. Estas películas se denominan "SUBC 120 (impregnada)".

Películas CE

Ejemplo comparativo 1 - CE-1

Gracias al documento EP 0485210 A2 se conoce una película a base de plasma sanguíneo de la técnica anterior. El método de producción "4. Membrana de plasma" describe la mezcla de 50 ml de plasma citratado con 8-10 unidades NIH de trombina en un aparato de moldeo a 4 °C y calentamiento a temperatura ambiente o a 37 °C. Las películas obtenidas podrían secarse, comprimirse o disecarse finalmente durante la noche en una cabina de flujo laminar. Para obtener los resultados más comparables, la mezcla se amplió a 60 ml. En particular, se mezclaron 60 ml de plasma con 12 unidades NIH de trombina. La mezcla se calentó a 37 °C en un molde de 10 x10 cm (4" x 4") y se mantuvo durante 2 horas a esta temperatura. Finalmente, las películas se comprimieron a 303 kPa (44 psi) durante 60 segundos, se eliminó el exceso de agua y suero y las películas se secaron durante la noche bajo una cabina de flujo laminar.

Así, las películas preparadas se denominan en las tablas 1 y 2 "CE-1 60 (seca)" y las películas que se sumergieron adicionalmente en glicerol al 10 % durante 10 minutos se denominan "CE-1 60 (impregnada)".

Ejemplo comparativo 2 - CE-2

El documento US 8.529.959 B2 divulga una lámina que comprende un plástico obtenido del plasma sanguíneo, que es flexible, elástica o una combinación de las dos.

El material de origen (un polvo de plasma coagulado) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 11 mediante la coagulación de 52,6 partes de plasma y añadiendo 1 parte de cloruro de calcio 1 M en agua y, después, liofilizando el coágulo durante 72 horas a una presión reducida de 0,8 Pa (6 mTorr). El polvo de plasma se consiguió triturando el material seco en un triturador mecánico y luego tamizándolo por un tamiz de 150 µm. Otros procedimientos para formular y conformar el plástico obtenido de plasma fueron los siguientes. Para formular el plástico, se añadieron 650 mg de polvo de plasma y 350 mg de glicerol (como plastificante) a un vaso de precipitados pequeño. Los componentes se mezclaron hasta conseguir homogeneidad y se dejaron incubar a temperatura ambiente en un recipiente cerrado durante aproximadamente 21 horas. La "masa" resultante se moldeó en una prensa a 59 °C. No se da una descripción real de la conformación de la lámina o película, pero el documento US 8.529.959 B2 se refiere a la solicitud de patente de EE.UU. n.º 11/495.115 (US 11/495.115) para procesar láminas elásticas.

Lamentablemente, dicha solicitud de patente solo contiene información sobre la producción de películas a base de fibrinógeno y gelatina. Por la combinación de las explicaciones divulgadas en los Ejemplos 24, 16, 2 y 1, se dedujo el proceso común de mezclar un polvo (fibrina molida, coágulo de plasma molido, gelatina molida o fibrinógeno no polimerizado) con varias cantidades de un plastificante (glicerol) para producir una "masa" y conformar la masa en una prensa calentada. También se indicó que las películas preparadas a partir de una masa que contenía 12,5 % de glicerol eran más flexibles y que las películas se podían fabricar a cualquier presión de 454 a 3629 kg (1000 a 8000 libras).

Así, se decidió emprender experimentos con fibrinógeno no polimerizado y un polvo de coágulo de plasma preparado, como se explica en el documento US 8.529.959 B2, mezclando 12,5 % de glicerol, como se explica en el documento US 11/495.115, o 35 %, como se explica en el documento US 8.529.959 B2, y finalizando el proceso de producción mediante moldeo a presión en un molde reducido de 5 x 4 cm (2" x 1,6") a 59 °C y 2268 kg (5000 libras). Los experimentos iniciales con masas que contenían 35 % de glicerol revelaron que las películas obtenidas eran bastante rígidas, apenas flexibles y no fue posible conseguir un solo pliegue con ellas. Las películas preparadas con 12,5 % de glicerol eran flexibles hasta cierto punto, por lo que se investigó más a fondo este enfoque. Las películas preparadas con 12,5 % de agua, pero sin glicerol, que también se mencionan en la patente (solicitud) como plastificante, no mostraron prácticamente ninguna cohesión.

En función de la experiencia inicial con propiedades de película bastante malas, se decidió producir películas comparables en contenido de plasma a las películas de 120 ml de la presente invención. Para obtener resultados más comparables, una porción de 120 ml de plasma, equivalente al área del molde de 10 x10 cm (4" x 4") dividida por el área del molde reducido, se coaguló y liofilizó como se explica en el documento US 8.529.959 B2. Se determinó el peso de este coágulo, es decir, 88-92 mg, en concreto, de aproximadamente 90 mg, que sirvió como el peso del coágulo de plasma en polvo que utilizar en los experimentos parecidos a los de una película de 120 ml. Las películas eran dúctiles hasta cierto punto, flexibles y casi consiguieron sobrevivir a un pliegue en la prueba de número de pliegues, pero finalmente no consiguieron alcanzar ni el número de pliegue 1. Se pudo determinar la presión de rotura, pero los resultados de las películas secas fueron tan malos que no se probaron como películas impregnadas. Las películas comparativas parecidas a una película de 120 ml se denominan en las tablas 1 y 2 "CE-2 120 (seca)".

Ejemplo comparativo 3 (CE-3)

La CE-3 es una película antiadherencias disponible en el mercado que se utiliza en el estudio animal antiadherencias.

Ejemplo comparativo 4 (CE-4)

La CE-4 es una película antiadherencias disponible en el mercado que se utiliza en el estudio animal antiadherencias.

Películas antiadherencias 1 a 4*Película 1*

Inicialmente, se preparó una película de acuerdo con la preparación de la película SUBC 120 (seca) descrita anteriormente.

A continuación, la película se empapó en una solución de sustancia antiadherencias antes de su uso. En concreto, la película SUBC 120 (seca) se empapó en 7,5 ml de una solución que consistía en 0,5 ml de Tween-80®, 0,25 ml de glicerina, 15 mg de heparina y 6,75 ml de agua. Así, se usaron películas impregnadas en Tween-80® en un estudio animal antiadherencias, proporcionándose los resultados en la tabla 2 denominada "Película 1".

Película 2

Inicialmente, se preparó una película de acuerdo con la preparación de la película SUBC 120 (seca) descrita

anteriormente.

Sin embargo, durante la preparación de la película SUBC 120 (seca) se mezcló con el plasma un 1-2 % de una sustancia antiadherencias, como Pluronic F68®. Esta película se puede usar como película seca o como película impregnada después de impregnarla. Al impregnar un Pluronic F68® que contenía 120 ml de película de plasma en 7,5 ml de una solución que consistía en 0,75 ml de glicerina, 15 mg de heparina y 6,75 ml de agua, se proporcionó una buena barrera antiadherencias.

Así, se utilizaron películas plurónicas impregnadas en un estudio animal antiadherencias, proporcionándose los resultados en la tabla 2 denominada "Película 2".

Película 3

Inicialmente, se preparó una película de acuerdo con la preparación de la película SUBC 120 (seca) descrita anteriormente.

Sin embargo, durante la preparación de la película SUBC 120 (seca) se mezcló con el plasma un 1-2 % de dos sustancias antiadherencias de igual peso. Concretamente, se mezclaron con el plasma cantidades iguales de Tween-80® y Pluronic F68® en peso. Dichas películas se usaron en un estudio animal antiadherencias, proporcionándose los resultados en la tabla 2 denominada "Película 3".

Película 4

Inicialmente, se preparó una película de acuerdo con la preparación de la película SUBC 120 (seca) descrita anteriormente.

Después, se aplicaron tópicamente sustancias antiadherencias en la película. Concretamente, se aplicó un inhibidor de la COX-2, como Nimesulida®, en dosis de 1 mg/cm² mediante secado por atomización, y la película se usó como una película seca.

Estas películas con Nimesulida®, que se aplicó tópicamente en 1 mg/cm², se usaron en un estudio de antiadherencias en animales, proporcionándose los resultados en la tabla 2 denominada "Película 4".

Ejemplo 1

Películas hemostáticas: estudio en animales para determinar la eficacia

Se prepararon películas a base de plasma altamente flexibles para su uso como hemostáticos de acuerdo con la preparación de la película SUBC 120 (seca) descrita anteriormente.

A continuación, las películas se modificaron mediante aplicación tópica para una hemostasia rápida con trombina. También se prepararon películas similares con fibrinógeno secado por atomización por un lado de una película, y después se cubrió el fibrinógeno con una capa de almidón para finalmente secar por atomización la trombina encima del almidón.

La eficacia de las películas hemostáticas se evaluó en un modelo animal porcino induciendo una lesión de bazo, renal o hepática usando un dispositivo de hemorragia modelo, que creó una herida superficial de aproximadamente 1 cm de diámetro.

La evaluación de la eficacia se realizó después de presionar manualmente la película sobre la herida durante 3 minutos y esperar 15 minutos después sin presionar. Las películas flexibles a base de plasma probadas de la presente invención tenían una sustancia hemostática farmacéuticamente activa aplicada tópicamente. Concretamente, se probaron hemostáticos que comprendían trombina aplicada tópicamente, factor VII de coagulación activado (FVIIa) o una combinación de trombina y fibrinógeno.

Las películas hemostáticas con trombina o una combinación de trombina y fibrinógeno fueron más efectivas y detuvieron las hemorragias en 3 minutos. Las películas con FVIIa fueron levemente menos efectivas ya que, tras varios minutos, no pudo detenerse por completo una hemorragia arterial particularmente fuerte utilizando una película de FVIIa, de modo que finalmente se utilizó una película recubierta de trombina de la presente invención paró esta hemorragia arterial.

Ejemplo 2

Láminas antiadherencias: estudio en animales para determinar su eficacia

La eficacia de las láminas antiadherencias según la presente invención se evaluó en un modelo animal de rata. En cada animal se aplicaron lesiones quirúrgicas estandarizadas (área de 2,0 x 2,5 cm) en la pared lateral derecha e izquierda del peritoneo y en los cuernos uterinos usando un citocepillo hasta que se produjo una hemorragia destacable.

Se aplicaron las láminas de prueba o de control asignadas para cubrir la abrasión en cada cuerno uterino y se suturaron en su sitio. Las películas de control eran implantes disponibles en el mercado con función antiadherencias especializada. En el día 7 después de la cirugía, todos los animales fueron sacrificados humanamente y sometidos a necropsia para la evaluación macroscópica de las adherencias.

5

La calidad y cantidad de las adherencias se evaluó de la siguiente manera:

Cantidad: La cantidad se calificó según la incidencia de áreas traumatizadas con adherencias y la cobertura de las adherencias (que se calcula como una fracción de adherencias y se traduce en un porcentaje de área traumatizada).

- 10 Calidad: La calidad de las adherencias inducidas se puntuó de acuerdo con la tabla 1. Los resultados de calidad y cantidad se presentan en la tabla 2. La calidad de la adherencia se consideró "velada" si se veía la escala de una regla a través del tejido y, de lo contrario, se consideró "densa".

Tabla 1 (puntuación de la calidad de la adherencia)

Puntuación	Descripción
0	Sin adherencia
1	Adherencia vascular
2	Adherencia vascular pelicular
3	Adherencia vascular densa, cuerno uterino no visible debido a la adhesiogénesis

15

Tabla 2 (calidad y cantidad de los resultados antiadherencias)

Película antiadherencias	Calidad	Cantidad [% de superficie cubierta con adherencias]
Película 1	0	0
Película 2	1	10-15
Película 3	0-1	0-15
Película 4	0-1	0-10
CE-3	2-3	70-100
CE-4	2	40

Las películas 1-4 de la presente invención se comportaron notablemente mejor que las películas antiadherencias disponibles en el mercado.

20 Ejemplo 3

Evaluación de la flexibilidad de la película

La flexibilidad de las películas a base de plasma de la presente invención, específicamente, de las películas SUBC 30 (seca), SUBC 60 (seca) e (impregnada), SUBC 120 (seca) e (impregnada) y de las películas comparativas CE-1 60 (seca) e (impregnada) y CE-2 120 (seca) se evaluó determinando el número de pliegues, la resistencia al pliegue y

25 presiones de rotura, como se describe anteriormente.

Resultados

Tabla 3 (número de pliegues, resistencia al pliegue)

Película - ml	N.º de pliegue	Resistencia al pliegue
SUBC 30 (seca)	5	100
SUBC 60 (seca)	5	100
SUBC 60 (impregnada)	5	100
SUBC 120 (seca)	5	100
SUBC 120 (impregnada)	5	100
CE-1 60 (seca)	0	0
CE-1 60 (impregnada)	0	0
CE-2 120 (seca)	0	0

- 30 Como ninguna de las películas comparativas CE-1 y CE-2 consiguió un solo pliegue sin romperse, no fue posible determinar la resistencia al pliegue.

Tabla 4 (presión de rotura)

Película - ml	Grosor [mm]	Presión de rotura [mmHg]	Promedio de presión de rotura [mmHg]	Presión de rotura/grosor en mm
SUBC 30 (seca)	0,02			
SUBC 60 (seca)	0,03	186-218	198	6200-7267
SUBC 60 (impregnada)		149-162	156	
SUBC 120 (seca)	0,05-0,06	318-441	404	5300-8820
SUBC 120 (impregnada)		194-400	314	
CE-1 60 (seca)		0		
CE-1 60 (impregnada)		10-33		
CE-2 120 (seca)		20-25		

Las películas CE-1 (secas) eran tan quebradizas e inflexibles que no pudieron colocarse en el accesorio sin romperlas. Por lo tanto, no fue posible determinar la presión de rotura de estas películas.

5 Lista de símbolos de referencia

- 1 película a base de plasma
- 2 sustancia farmacéuticamente activa
- 3 otra sustancia farmacéuticamente activa - plasma secado por atomización
- 4 otra sustancia farmacéuticamente activa - activador secado por atomización del sistema de coagulación
- 5 mezcla de coagulación
- 6 placa no porosa y sólida
- 7 molde
- 8 sistema de eliminación de líquidos, tal como succión accionada por vacío
- 9 pistón descendente
- 10 material absorbente

REIVINDICACIONES

1. Una película flexible a base de plasma que comprende más de 2,5 Unidades Internacionales (UI) de trombina por ml de plasma y que tiene un grosor que oscila entre aproximadamente 0,005 y 0,1 mm, en donde dicha película flexible se caracteriza por una presión de rotura de aproximadamente 67 a 1333 hPa (50 a 1000 mmHg).
2. La película flexible a base de plasma según la reivindicación 1, en donde dicha película flexible se caracteriza por una presión de rotura de aproximadamente 133 a 1333 hPa (100 a 1000 mmHg).
3. La película flexible a base de plasma según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicha película flexible se caracteriza por una presión de rotura de aproximadamente 133 a 1067 hPa (100 a 800 mmHg).
4. La película flexible a base de plasma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha película flexible se caracteriza por una presión de rotura de aproximadamente 133 a 800 hPa (100 a 600 mmHg).
5. La película flexible a base de plasma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como hemostático, preferentemente como hemostático para detener una hemorragia de leve a grave.
6. La película flexible a base de plasma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como hemostático para detener una hemorragia arterial.
7. La película flexible a base de plasma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como lámina antiadherencias para reducir o prevenir la formación de una adherencia inducida por cirugía.
8. La película flexible a base de plasma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como parche de cicatrización de heridas.
9. La película flexible a base de plasma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como apósito para heridas.
10. La película flexible a base de plasma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en herniorrafias.
11. Una película flexible a base de plasma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que se prepara de la siguiente manera
 - (a) mezclando plasma sanguíneo con uno o dos activadores del sistema de coagulación seleccionados entre: más de 2,5 Unidades Internacionales (UI) de trombina por mililitro (ml) de dicho plasma; y aproximadamente de 0,65 a 1,3 mg de iones de calcio por mililitro (ml) de dicho plasma para inducir la coagulación de dicho plasma, en donde dicho plasma está contenido dentro de un molde; y
 - (b) manteniendo dicho plasma en dicho molde durante el tiempo necesario para que el plasma coagule y forme dicha película, en donde opcionalmente durante o al final de dicho tiempo se aplica una presión a dicho plasma en dicho molde.

1

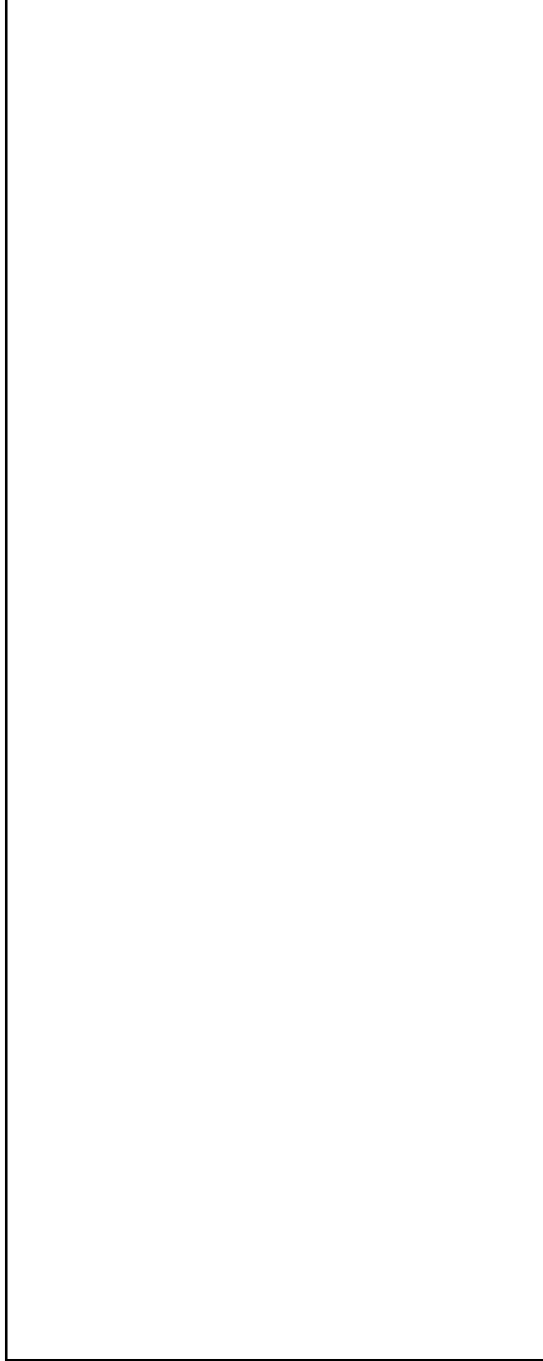


Fig. 1

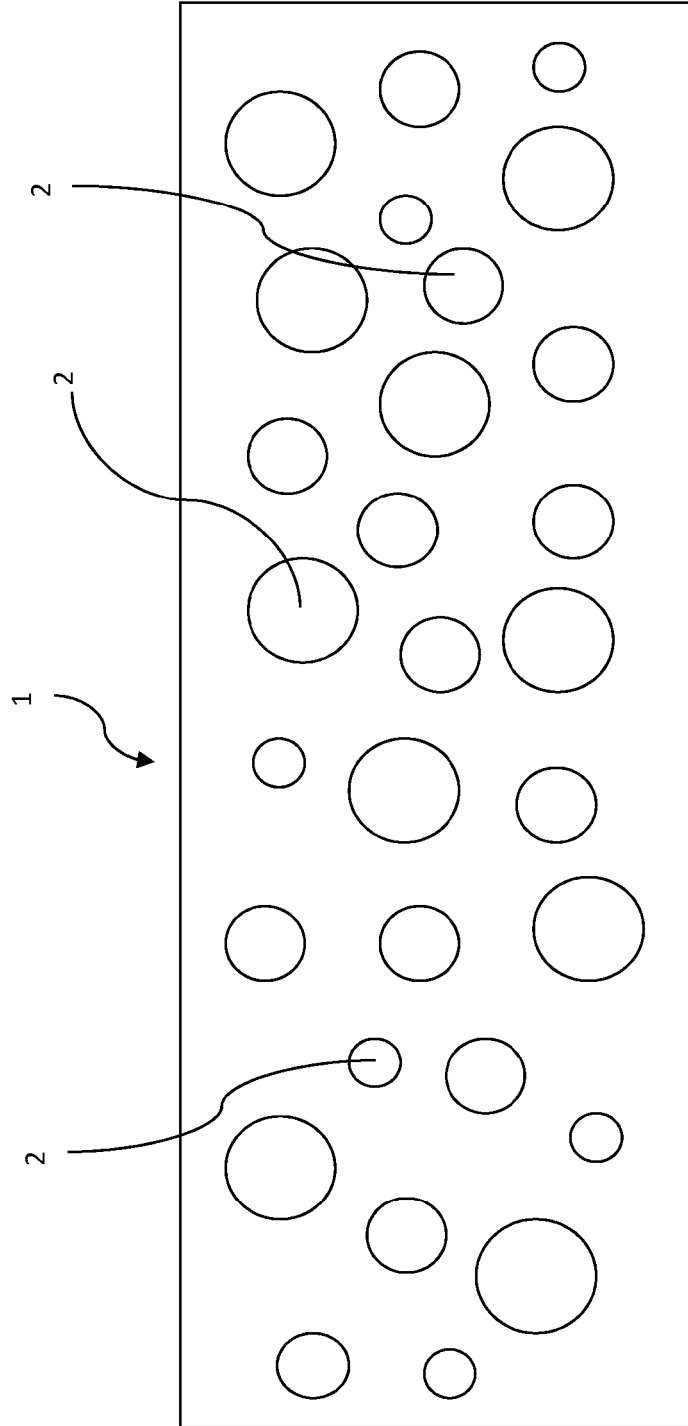


Fig. 2

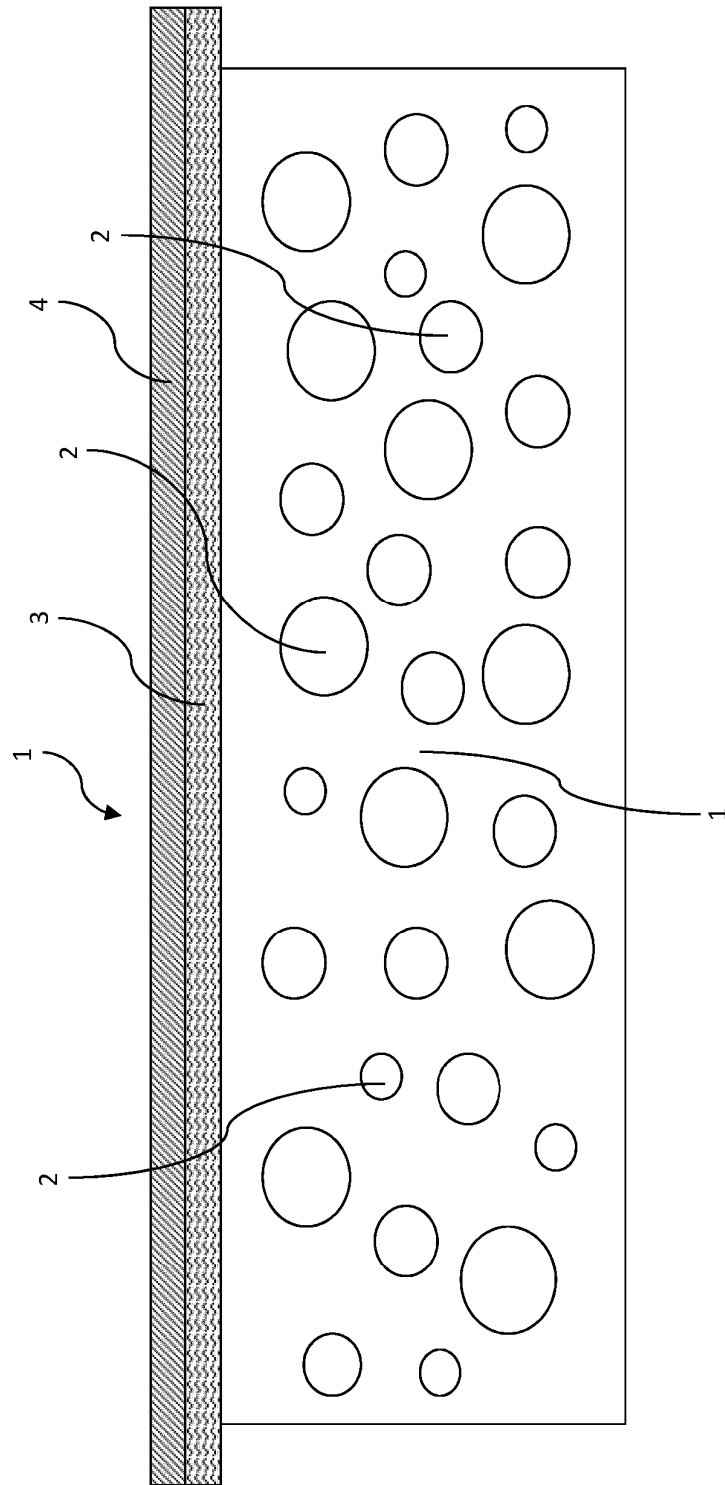


Fig. 3

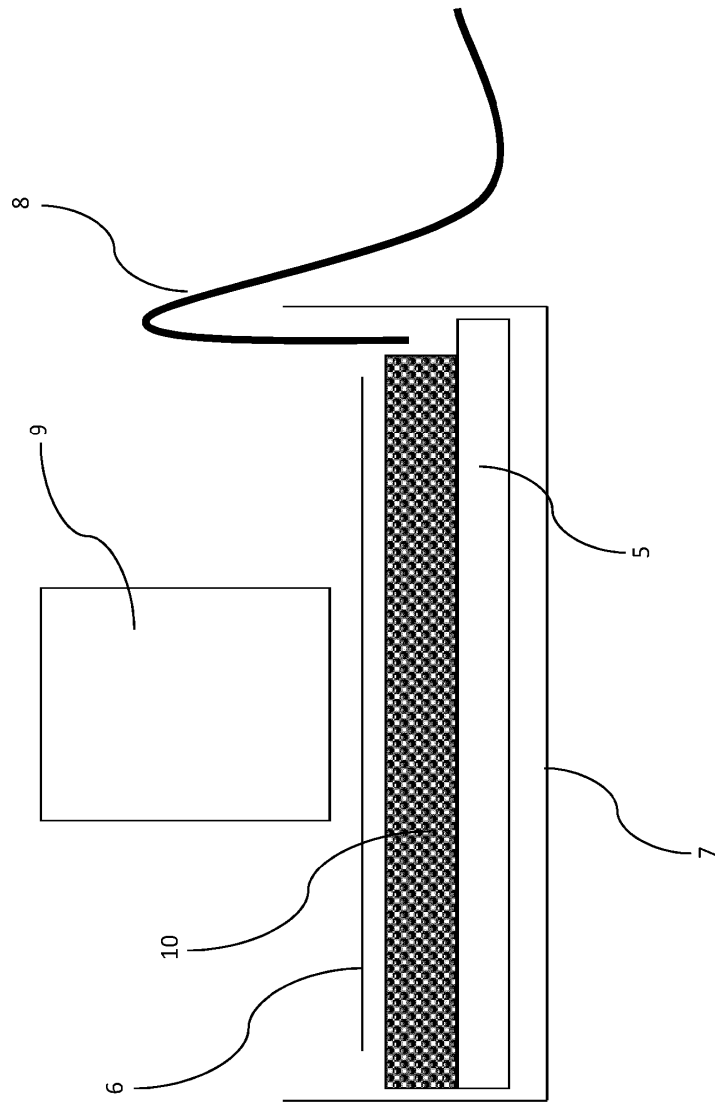


Fig. 4