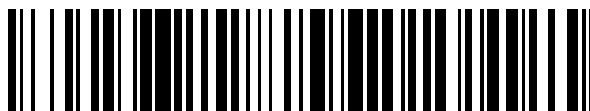


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 849**

51 Int. Cl.:

A61L 15/44 (2006.01)

A61K 38/36 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

A61K 38/48 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2012 PCT/US2012/060649**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13059346**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2012 E 12841666 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 2768540**

54 Título: **Procedimiento de formación de productos hemostáticos**

30 Prioridad:

18.10.2011 US 201161548258 P

18.10.2011 US 201161548260 P

18.10.2011 US 201161548261 P

11.01.2012 US 201261585303 P

20.01.2012 US 201261589060 P

19.09.2012 US 201213622637

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2019

73 Titular/es:

ST. TERESA MEDICAL, INC. (100.0%)

2915 Waters Road Suite 118

Eagan MN 55121, US

72 Inventor/es:

OLSON, CURTIS E. y

MESSINA, PHILIP A.

74 Agente/Representante:

SERRANO IRURZUN, Francisco Javier

ES 2 704 849 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

Procedimiento de formación de productos hemostáticos.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere en general a un procedimiento para preparar productos que tienen características hemostáticas. Más en particular, la invención se refiere a un procedimiento de formación de productos hemostáticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La respuesta natural del cuerpo para contener una hemorragia de una herida es iniciar la coagulación de la sangre por medio de un proceso complejo conocido como la cascada de coagulación. La cascada implica dos vías que finalmente dan lugar a la producción de la enzima trombina, que cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina.

15 A continuación, la fibrina se reticula para formar un coágulo, lo que da como resultado la hemostasia. Para las heridas que no sean graves, y en individuos que no tengan ninguna afección de contravención, normalmente el cuerpo puede llevar a cabo este proceso eficazmente de una manera que prevenga la pérdida excesiva de sangre de la herida. Sin embargo, en el caso de heridas graves, o en individuos en los que el mecanismo de coagulación está comprometido, puede que este no sea el caso.

20 Para dichos individuos, sin embargo, es posible administrar componentes de la cascada de coagulación, especialmente trombina y fibrinógeno, directamente a la herida para provocar la hemostasia. El vendaje de heridas hemorrágicas también es una práctica normal, en parte para aislar y proteger el área herida, y también para proporcionar un medio para ejercer presión sobre la herida, lo que también puede ayudar a controlar una hemorragia.

25 Mientras que estos procedimientos se pueden llevar a cabo satisfactoriamente en casos de traumatismo leve o en afecciones de heridas "controladas" (por ejemplo, cirugía), muchas situaciones en las que dichos tratamientos más se necesitan también son aquellas en las que es muy difícil proporcionarlos. Los ejemplos de dichas heridas incluyen, por ejemplo, las causadas durante un combate o las heridas inesperadas que se producen como resultado de accidentes.

30 En dichas circunstancias, la supervivencia del individuo herido puede depender de la detención de la pérdida de sangre de la herida y el logro de la hemostasia durante los primeros minutos después de la lesión. Desafortunadamente, dadas las circunstancias de dichas lesiones, la intervención médica apropiada puede no estar disponible inmediatamente.

En particular, el tratamiento de las heridas penetrantes, tales como heridas de bala o algunas heridas de metralla, es problemático. Esto se debe a la dificultad de disponer un vendaje y/o agentes terapéuticos en el sitio real de la lesión, que incluye un área que esté muy por debajo de la superficie del cuerpo y sea difícil o imposible de acceder usando técnicas convencionales.

35 Bowlin *et al.*, publicación de patente de EE. UU. n.º 2011/0150973, enseña un procedimiento para la fabricación de un vendaje basado en capas de fibras de dextrano que intercalan fibrinógeno y trombina.

Jiang *et al.* en *Biomacromolecules*, v. 5, p. 326-333 (2004) enseña fibras de dextrano electrohilado. Los agentes asociados con las fibras (por ejemplo, SAB, lisozima) se electrohilan directamente en las fibras. Las fibras también pueden incluir otros polímeros electrohilados con el dextrano.

40 Jiang *et al.* en *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, p. 50-57 (2006) divulga fibras electrohiladas que son un compuesto de poli(c-caprolactona) como envoltura y dextrano como núcleo. Estas fibras proporcionan la liberación lenta de agentes (seroalbúmina bovina, SAB) que también se electrohilan en las fibras.

45 Smith *et al.*, patente de EE. UU. n.º 6.753.454, divulga fibras electrohiladas que comprenden una mezcla sustancialmente homogénea de un polímero hidrófilo y un polímero que es al menos débilmente hidrófobo, que se puede usar para formar un vendaje. El vendaje puede comprender agentes activos (por ejemplo, dextrano). Sin embargo, las fibras divulgadas no son fácilmente solubles en líquido.

50 MacPhee *et al.*, patente de EE. UU. n.º 6.762.336, enseña un vendaje multicapa hemostático que comprende una capa de trombina entre dos capas de fibrinógeno. El vendaje puede contener otros materiales reabsorbibles, tales como polímeros o copolímeros basados en ácido glicólico o ácido láctico. Ni las fibras electrohiladas ni las fibras de dextrano se enseñan como componentes del vendaje.

Smith *et al.*, patente de EE. UU. N.º 6.821.479, enseña un procedimiento de preservación de un material biológico en una matriz protectora seca, comprendiendo la matriz fibras, tales como fibras electrohiladas. Un componente de las fibras puede ser dextrano, pero no se describen fibras de dextrano homogéneo.

5 Cochrum *et al.*, patente de EE. UU. n.º 7.101.862, enseña composiciones hemostáticas y procedimientos para controlar una hemorragia. Las composiciones comprenden un artículo que contiene celulosa (por ejemplo, una gasa) al que se reticula covalente o iónicamente un polisacárido. El polisacárido reticulado puede ser dextrano. Sin embargo, las composiciones no se electrohilan y los agentes de coagulación exógenos no se incluyen en las composiciones.

10 Wnek *et al.*, publicación de patente de EE. UU. n.º 2004/0018226, divulga fibras producidas mediante una técnica de electroprocesamiento, tal como electrohilado. Las fibras comprenden inclusiones en las fibras para contener sustancias que no son miscibles con las fibras. El dextrano no se enseña como un componente de fibra.

Fisher *et al.*, publicación de patente de EE. UU. n.º 2007/0160653, enseña un tejido hemostático que comprende factores hemostáticos (por ejemplo, trombina, fibrinógeno), pero las fibras se forman a partir de vidrio electrohilado más una fibra secundaria (por ejemplo seda, cerámica, bambú, yute, rayón, etc.)

15 Carpenter *et al.*, publicación de patente de EE. UU. n.º 2008/0020015, enseña un apósito para heridas que comprende diversos polímeros e hidrogeles biodegradables que tienen células precursoras alógenas o autógenas (por ejemplo, células madre) dispersas en los polímeros. Los polímeros se pueden preparar mediante electrohilado, y un componente de polímero puede ser dextrano. Sin embargo, los polímeros no pueden ser solubles inmediatamente tras el contacto con un líquido, ya que deben proporcionar un andamiaje para la
20 administración de las células con el tiempo, a pesar de que los polímeros se biodegraden a la larga *in situ*.

Li *et al.*, publicación de patente de EE. UU. n.º 2008/0265469, describe nanofibras electrohiladas que pueden incluir dextrano. Sin embargo, las nanofibras no se describen como fácilmente solubles en líquidos.

25 Eskridge *et al.*, publicación de patente de EE. UU. n.º 2009/0053288, enseña una tela hemostática tejida que comprende aproximadamente un 65 % de hilo de fibra de vidrio y aproximadamente un 35 % de hilo de bambú. El componente de fibra de vidrio puede ser electrohilado y los factores hemostáticos, tales como trombina, se pueden asociar con la tela, por ejemplo, empapando el material en una solución de trombina. El presente documento indica que se puede añadir dextrano como un agente higroscópico.

30 Hay una necesidad continua de proporcionar procedimientos y medios mejorados para iniciar la coagulación de la sangre en heridas para detener o al menos retardar la pérdida de sangre. En particular, hay una necesidad continua de mejorar la capacidad de promover fácilmente la hemostasia en heridas graves de una manera fácil, especialmente en circunstancias en las que el tratamiento inmediato por el personal médico sea limitado o no esté disponible.

35 Bowlin *et al.*, publicación de patente de EE. UU. n.º 2011/0150973, divulga un procedimiento de administración de uno o más agentes de interés a una localización de interés. El procedimiento incluye aplicar o administrar a una localización de interés un producto hemostático. El producto hemostático incluye fibras de dextrano electrohilado que se disuelven tras el contacto con un líquido. El producto hemostático también incluye uno o más agentes de interés asociados con dichas fibras de dextrano electrohilado. La aplicación o administración da como resultado la disolución de las fibras de dextrano electrohilado en líquido en la localización de interés para liberar, de este modo, el uno o más agentes de interés en el líquido.

40 **RESUMEN DE LA INVENCION**

45 La invención proporciona un procedimiento de preparación de un producto hemostático que comprende: fabricar una pluralidad de capas hemostáticas que comprenden cada una: formar un soporte de dextrano electrohilado; y distribuir al menos un agente hemostático en el soporte de dextrano electrohilado, en el que el al menos un agente hemostático se selecciona del grupo que consiste en trombina y fibrinógeno; y disponer las capas hemostáticas en una configuración apilada; y cortar el producto hemostático en al menos dos fragmentos usando un cúter; y fusionar las capas hemostáticas adyacentes al cúter.

50 La invención también proporciona un procedimiento de preparación de un producto hemostático que comprende: fabricar una pluralidad de capas hemostáticas que comprenden cada una: formar un soporte de dextrano electrohilado; y distribuir al menos un agente hemostático en el soporte de dextrano electrohilado, en el que el al menos un agente hemostático se selecciona del grupo que consiste en trombina y fibrinógeno; disponer las capas hemostáticas en una configuración apilada; y envasar al vacío el producto hemostático en una configuración comprimida.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

55 Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar una comprensión adicional de los modos de realización y se incorporan en y constituyen una parte de la presente memoria descriptiva. Los dibujos ilustran modos de

realización y junto con la descripción sirven para explicar los principios de los modos de realización. Otros modos de realización y muchas de las ventajas pretendidas de los modos de realización se apreciarán fácilmente a medida que se entiendan mejor por referencia a la siguiente descripción detallada. Los elementos de los dibujos no están necesariamente a escala relativos entre sí. Los números de referencia iguales designan partes similares correspondientes.

FIG. 1. Esquema del aparato de electrohilado. Los elementos clave del sistema de electrohilado incluyen una fuente de alimentación de alto voltaje, un depósito fuente para el polímero y un mandril conectado a tierra. Este sistema usa un mandril objetivo cilíndrico; sin embargo, el procedimiento de electrohilado se puede adaptar para producir formas mucho más complejas. Los polímeros individuales y/o múltiples se pueden administrar independiente o simultáneamente al campo eléctrico desde uno o más depósitos fuente. Se pueden usar polímeros de electrohilado distintos y únicos de fuentes separadas en una secuencia temporal para producir una estructura laminada.

FIGS. 2 A y B. A, esquema del procesamiento de dextrano basado en pulverizador de aire comprimido; B, fibras de dextrano producidas mediante procesamiento por electroaerosol. La cantidad de material representado es probablemente suficiente material para aproximadamente dos productos hemostáticos. Advértase el grosor del material. Se usó un campo eléctrico para dirigir el dextrano al mandril.

FIG. 3. Micrografía electrónica de barrido de fibras de dextrano electrohilado. El diámetro transversal promedio nominal de las fibras individuales fue de 1 micrómetro, lo que proporciona una gran área de superficie.

FIG. 4A-E. Representaciones esquemáticas de productos hemostáticos ejemplares formados a partir de fibras de dextrano electrohilado. A, producto hemostático con material de soporte no permeable como refuerzo; B, producto hemostático con material de soporte similar a red; C, producto hemostático con refuerzo no permeable y un material de soporte similar a red que mantiene las fibras electrohiladas en su lugar en el refuerzo; D, producto hemostático para la administración de medicamentos a una herida profunda; E, modo de realización alternativo del producto hemostático para la administración de medicamentos a una herida profunda.

FIGS. 5A y B. Cambios en los niveles de citocinas en animales expuestos al producto hemostático de fibrinógeno/trombina de salmón. (A) Los niveles de IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-4 e IL-10 se muestran como la proporción logarítmica del nivel de citocinas determinado en la sangre extraída en la cirugía inicial para implantar el puerto vascular en comparación con los niveles máximos tras la exposición. Se observaron cambios tanto en las respuestas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ) como en las respuestas humorales (IL-4 e IL-10). (B) Los cambios en las citocinas en un animal individual muestran que la exposición inicial (primera flecha) y la infusión intravenosa posterior de proteínas (segunda flecha) desencadenaron una respuesta que se pudo detectar en muestras tomadas en la siguiente extracción de sangre.

FIG. 6A-F. Evaluación cualitativa de la producción de inmunoglobulina por un cerdo en respuesta a las proteínas de salmón mediante inmunoelectrotransferencia. (A) PAGE de las preparaciones de fibrinógeno de salmón (Sal), humano (Hu) y de cerdo (Sw) e inmunoelectrotransferencias correspondientes con suero de dos animales (B y C). El suero de las extracciones de sangre de exposición previa y sacrificio final se presentan en estos paneles. Se visualizaron los isotipos de IgG presentes en el suero mediante segundos anticuerpos anti-IgG de cerdo con HRP específicos y se detectaron como de unión a las proteínas en las muestras de gel. Las flechas indican las posiciones de los componentes de las cadenas ligera y pesada de IgG en los carriles de proteína de cerdo que también se reconocen por el segundo anticuerpo. Los pesos moleculares se muestran a la izquierda (kDa $\times 10^{-3}$). (D) PAGE de las preparaciones de trombina de salmón (Sal), humana (Hu) y de cerdo (Sw) e inmunoelectrotransferencias correspondientes con suero de los mismos animales mostradas en (C y D). En estos animales, no se reconoció la trombina en E, pero hay una leve reacción en el carril de proteína de salmón en F (flecha). La cámara en el sistema de detección detectó la proteína trombina de cerdo pesada en la membrana como una banda blanca en F.

FIG. 7A-D. Evolución temporal del desarrollo de anticuerpos en animales expuestos a productos hemostáticos de trombina/fibrinógeno de salmón a través del protocolo de parche dérmico. Se realizaron ELISA usando reactivos anti-IgG. Se usaron los siguientes antígenos como dianas en los ELISA: (A) fibrinógeno de salmón, (B) trombina de salmón, (C) fibrinógeno humano y (D) trombina humana. Los incrementos de absorbancia observados en las últimas muestras, paneles A, B, C, se produjeron tras la infusión intravenosa de proteínas de salmón. Cada curva representa datos de un animal diferente.

FIG. 8A-D. Evolución temporal del desarrollo de anticuerpos en animales expuestos a productos hemostáticos de trombina/fibrinógeno de salmón a través del protocolo de parche abdominal. Se realizaron ELISA usando reactivos anti-IgG. Se usaron los siguientes antígenos como dianas en los ELISA: (A) fibrinógeno de salmón, (B) trombina de salmón, (C) fibrinógeno humano y (D) trombina humana.

FIG. 9A-D. Evolución de la cicatrización dérmica tras una herida de espesor total. Las imágenes de las muestras tomadas a los 7 días de las lesiones de control (A) y las tratadas con producto hemostático de salmón (B) muestran un coágulo fibrinonecrótico que rellena la lesión de la herida (*) y una proyección de células epiteliales

hacia el centro de la herida en ambos casos a medida que la cicatrización evoluciona tras la coagulación inicial. (Tinción con H y E, barras=100 um). Las muestras tomadas a los 28 días de las lesiones de control (C) y las tratadas con producto hemostático de salmón (D) muestran una reepitelización completa mediante una epidermis hiperplásica e hiperqueratósica. (Tinción con H y E, barras = 100 um).

5 FIG. 10. Esquema de la cascada de coagulación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS MODOS DE REALIZACIÓN PREFERENTES

La presente invención se dirige a un procedimiento de formación de un producto hemostático a partir de una pluralidad de láminas de material hemostático. Como etapa inicial en la formación del producto hemostático, se preparan las láminas de material hemostático.

10 Aunque la formación del producto hemostático a partir de una pluralidad de láminas de material hemostático potencia la capacidad del producto hemostático para proporcionar las funciones hemostáticas, esta estructura presenta problemas para mantener las láminas en una posición deseada de unas con respecto a las otras.

15 Cuando se aplica el producto hemostático al sitio de la lesión, los materiales usados para fabricar el producto hemostático se disuelven para liberar, de este modo, los materiales al sitio de la lesión y proporcionar el efecto hemostático.

20 En un modo de realización, el sitio de acción es un lecho de la herida, y los agentes activos que se administran mediante el producto hemostático son factores o agentes que participan en la cascada de coagulación, tales como trombina y fibrinógeno. La aplicación del producto hemostático a una herida da como resultado la disolución de las fibras de dextrano en la sangre en el lecho de la herida, lo que, a su vez, da como resultado la liberación o administración de los agentes activos al o en el sitio.

La trombina y fibrinógeno que se asocian con el producto hemostático están en formas que son biológicamente activas cuando entran en contacto con la sangre. De ahí que tras su disolución, la trombina actúe sobre el fibrinógeno, convirtiéndolo en fibrina, que, a continuación, forma un coágulo en la herida y, de este modo, detenga el flujo de sangre.

25 En el procedimiento de la invención, solo se utilizan fibras de dextrano hilado y, por tanto, después de la formación de coágulos, no hay necesidad de alterar el coágulo para extraer los componentes del producto hemostático, puesto que ninguno permanece en el sitio. En otros modos de realización, como se describe a continuación, el producto hemostático puede incluir otros materiales, tales como material de soporte o de refuerzo, que, después de la aplicación rápida inicial del producto hemostático, luego se puede extraer para el tratamiento adicional de la herida mediante procedimientos convencionales.

30 El electrohilado es una estrategia de procesamiento no mecánico y se puede adaptar a escala para acomodar los volúmenes grandes necesarios para satisfacer las necesidades del procesamiento comercial. Se proporciona una representación esquemática de un tipo de configuración para electrohilado en la FIG. 1. En este procedimiento, una solución de polímero, o masa fundida, se inyecta con corriente para crear un desequilibrio de carga. La solución cargada se dispone, a continuación, en la proximidad de un objetivo conectado a tierra (en la FIG. 1, un mandril conectado a tierra).

35 A un voltaje crítico, el desequilibrio de carga comienza a superar la tensión superficial de la fuente de polímero, formando un chorro cargado eléctricamente. En el campo eléctrico, el chorro se dirige hacia el objetivo conectado a tierra y el solvente de vehículo se evapora. Dependiendo de las condiciones de reacción y de los polímeros usados en el procedimiento, se puede utilizar electrohilado para producir un aerosol fino de material o una estera no tejida continua de material fibrilar, como se muestra en la FIG. 1.

40 Para muchos polímeros, la naturaleza del procedimiento de electrohilado proporciona intrínsecamente un alto grado de control sobre el diámetro de las fibras resultantes. Se pueden lograr selectivamente diámetros de micrómetros a nanoescala regulando simplemente las concentraciones de partida de los polímeros presentes en las soluciones de electrohilado. Controlando el movimiento del objetivo de conexión a tierra con respecto a la solución fuente, las fibrillas se pueden depositar en una matriz aleatoria o en matrices alineadas que se orientan a lo largo de un eje definido.

45 Un segundo esquema de un aparato de electrohilado se muestra en la FIG. 2A. Los elementos clave del sistema de electrohilado incluyen una fuente de alimentación de alto voltaje, un depósito fuente para el polímero y un mandril objetivo conectado a tierra. El sistema que se representa utiliza un mandril objetivo cilíndrico; sin embargo, el procedimiento de electrohilado se puede adaptar para producir formas mucho más complejas.

50 Los polímeros individuales y/o múltiples se pueden administrar independiente o simultáneamente al campo eléctrico desde uno o más depósitos fuente. Además, se pueden usar polímeros de electrohilado distintos y únicos de fuentes separadas en una secuencia temporal para producir una estructura laminada. La FIG. 2B muestra el resultado del electrohilado de aproximadamente 10 gramos de dextrano disuelto en agua desionizada

55

sobre un objetivo de mandril redondo, como se describe en detalle en el ejemplo 1 a continuación. La FIG. 3 muestra una micrografía electrónica de barrido de fibras de dextrano electrohilado en las que el diámetro transversal promedio de las fibras individuales es de aproximadamente 1 micrómetro.

5 Los expertos en la técnica reconocerán que el electrohilado no es la única manera de preparar fibras de dextrano. Dichas fibras se pueden producir mediante otros procedimientos por aerosolización. Sin embargo, el campo eléctrico ayuda en la extracción eficaz de las fibras y el electrohilado puede producir fibras más uniformes. Otras tecnologías que también se podrían emplear para hilar fibras de dextrano, incluyendo las descritas en Luo *et al.*, patente de EE. UU. n.º 7.067.444; Bogue *et al.*, patente de EE. UU. n.º 6.116.880; y Fuisz *et al.*, patente de EE. UU. n.º 5.447.423.

10 En particular, las llamadas "máquinas de algodón de azúcar" (con o sin fuerza electrostática aplicada) pueden ser adecuadas para su uso en la fabricación de las fibras de dextrano de la invención. Las descripciones más detalladas de los procedimientos de preparación de las fibras de dextrano de la invención se proporcionan en el ejemplo 2 a continuación.

15 Otros procedimientos incluyen comprimir una solución de dextrano entre dos placas u otras superficies planas y alejar las placas o superficies entre sí, normalmente de forma repetida. Las fibras de dextrano se forman entre las dos superficies.

20 El dextrano disponible comercialmente que se usa para producir las fibras electrohiladas de la invención se sintetiza a partir de sacarosa mediante enzimas en la superficie de las células de determinadas bacterias ácido lácticas, siendo las más conocidas *Leuconostoc mesenteroides* y *Streptococcus mutans*. El dextrano es un glucano ramificado complejo (un polisacárido preparado de muchas moléculas de d-glucosa) compuesto por cadenas de longitudes variables (por ejemplo, desde 10 a 200 kilodalton). La cadena lineal consiste en enlaces glucosídicos α -1,6 entre moléculas de glucosa, mientras que las ramificaciones comienzan a partir de enlaces α -1,4 (y, en algunos casos, también enlaces α -1,2 y α -1,3).

25 Los dextranos están disponibles comercialmente en un amplio intervalo de pesos moleculares, por ejemplo, desde aproximadamente 10 kilodalton (kDa) a aproximadamente 200 kDa. Las preparaciones comerciales son mezclas de dextranos de pesos moleculares variables, normalmente en intervalos de pesos más reducidos, y se pueden proporcionar, por ejemplo, como dextranos de peso molecular "bajo" o "alto". Por ejemplo, "dextrano 40" tiene un peso molecular promedio de 40 kDa, "dextrano 75" tiene un peso molecular promedio de 75 kDa, etc.

30 En la práctica de la invención, los dextranos usados para el electrohilado están típicamente en un intervalo de pesos moleculares desde aproximadamente 10 a aproximadamente 200 kDa, o desde aproximadamente 25 a aproximadamente 200 kDa, o desde aproximadamente 50 a aproximadamente 200 kDa, o desde aproximadamente 75 kDa a 200 kDa, y normalmente desde aproximadamente 60 a 90 kDa, o desde aproximadamente 100 a aproximadamente 200 kDa.

35 Además, como se entenderá por los expertos en la técnica, el tamaño mediano de las moléculas de dextrano en una preparación de dextrano también tiene un efecto en tanto que si la mediana del peso es alta en un lote particular, se puede usar menos dextrano para formar la cantidad deseada de fibras.

40 En general, las condiciones para electrohilar dextrano son como sigue: una temperatura ambiente de desde aproximadamente 60 a aproximadamente 75 °F, una humedad relativa de desde aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 40 % y típicamente al menos aproximadamente un 20 %. Las fibras resultantes están típicamente en el intervalo de nanómetros o milímetros de diámetro transversal, normalmente desde aproximadamente 0,75 micrómetros a aproximadamente 1,25 micrómetros.

45 Las fibras electrohiladas están "secas" y se deben proteger de la exposición a la humedad para prevenir una disolución prematura. Sin embargo, algo de agua se asocia con las fibras y las composiciones de fibras pueden contener desde aproximadamente un 7 a aproximadamente un 8 % de agua, pero debe ser menor que aproximadamente un 5 % cuando las fibras se esterilizan mediante irradiación con rayos X.

50 Los productos hemostáticos obtenidos de acuerdo con el procedimiento de la invención están formados normalmente de dextrano hilado sustancialmente homogéneo. La cantidad de dextrano por producto hemostático puede variar ampliamente, dependiendo del tamaño del producto hemostático que se fabrica, usando las formulaciones de producto hemostático típicas desde aproximadamente 5-10 gramos de dextrano (normalmente 100.000-200.000 Mr) por producto hemostático.

55 Sin embargo, el intervalo se puede extender ampliamente, por ejemplo, desde tan solo aproximadamente 0,5 gramos o menos (para productos hemostáticos pequeños) a tanto como 100 o más gramos por producto hemostático, para productos hemostáticos grandes. En algunos modos de realización de la invención, puede ser útil usar cantidades menores de dextrano (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 gramos de dextrano por producto hemostático) para concentrar los agentes activos que se administran mediante el producto hemostático en un volumen más pequeño.

- De mayor importancia es la concentración de dextrano en la solución a partir de la que se hilan las fibras. En general, una solución de dextrano para electrohilado tendrá una concentración en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 gramos por ml de disolvente, o desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 gramos por ml, y normalmente dicha solución está a una concentración de
- 5 aproximadamente 1 gramo por ml, \pm aproximadamente 0,15 mg. Un intervalo preferente sería desde aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 gramos de dextrano por ml de solución que se vaya a hilar.
- Los expertos en la técnica reconocerán que, debido a la variabilidad de intervalos de pesos moleculares en las preparaciones de dextrano, y debido a la variabilidad inherente de lote a lote de preparaciones disponibles comercialmente destinadas a estar en un intervalo de pesos moleculares particular, es típicamente necesario
- 10 someter a prueba cada lote de dextrano con respecto a sus propiedades de electrohilado. Dichas pruebas están completamente dentro del ámbito de un experto en la técnica, y normalmente implican pruebas de electrohilado en un intervalo de concentraciones de dextrano disuelto en un disolvente adecuado, para averiguar qué concentración/concentraciones da(n) como resultado características de fibras más deseables, por ejemplo, estabilidad (por ejemplo, al calor, humedad, etc.), uniformidad, diámetro transversal, etc.
- 15 Los expertos en la técnica reconocerán que los indicadores críticos de éxito son muy obvios cuando se prueba un nuevo lote de dextrano. Muy poco dextrano en la solución de hilado da como resultado su "escupidura" desde la aguja, mientras que demasiado dextrano da como resultado la producción de gotitas secas o ningún hilado en absoluto.
- Igualmente, cuando la humedad es demasiado baja, se pueden producir resultados similares, es decir, las fibras
- 20 no se forman y, en algunos casos, no se dirigen eficazmente a la conexión a tierra. Estas características se pueden evaluar de acuerdo con procedimientos que se conocen bien por el experto en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, observación visual, pruebas de resistencia y flexibilidad de las fibras, observación por medio de microscopía electrónica, pruebas de solubilidad, resistencia al calor y/o irradiación, color y tendencia a la decoloración, etc. Como se entenderá por los expertos en la técnica, todas dichas pruebas se pueden llevar a
- 25 cabo en condiciones variables de calor, humedad, etc. Las formulaciones también se pueden evaluar usando pruebas con animales.
- El área (longitud y anchura) de un producto hemostático de la invención puede variar ampliamente y se puede ajustar ajustando los parámetros de hilado. Además, las esteras de fibras de dextrano se pueden cortar a un tamaño deseado después del hilado. En general, el producto hemostático tendrá una longitud y/o anchura desde
- 30 aproximadamente 0,5 centímetros o menos a aproximadamente 30 centímetros o más, pero también se contemplan tamaños más grandes o más pequeños.
- La altura o espesor del producto hemostático igualmente puede variar considerablemente dependiendo del uso pretendido del producto hemostático. En determinados modos de realización, el producto hemostático tiene un espesor de entre aproximadamente 1 milímetro y aproximadamente 5 centímetros.
- 35 El espesor del producto hemostático (que se relaciona con el volumen) puede afectar a la velocidad de disolución del dextrano tras el contacto con un líquido. Por ejemplo, un producto hemostático delgado (por ejemplo, de aproximadamente 2 milímetros), se disolverá más rápidamente que un producto hemostático que sea más espeso, siempre que el grosor de las fibras sea comparable.
- En la mayoría de los modos de realización, la disolución de las fibras de dextrano es extremadamente rápida, por
- 40 ejemplo, de aproximadamente 5 minutos o menos después de la exposición a un líquido, o de aproximadamente 4 minutos o menos, o de aproximadamente 3 minutos o menos, o de aproximadamente 2 minutos o menos, o de aproximadamente 1 minuto o menos, por ejemplo, el producto hemostático tarda típicamente solo unos segundos en disolverse (por ejemplo, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 20 segundos en disolverse).
- Se puede hacer referencia en el presente documento a esta rápida disolución como disolución "instantánea" o
- 45 "inmediata". Se puede usar la compresión de una estera de dextrano electrohilado para modular la velocidad de disolución, afectando inversamente los mayores niveles de compresión a la velocidad, es decir, en general, cuanto mayor sea el grado de compresión, más lenta es la velocidad de disolución. La rápida velocidad de disolución es ventajosa, en particular, cuando se administran agentes biológicamente activos (por ejemplo, agentes hemostáticos) a un sitio de acción, tal como una herida. La rápida disolución de las fibras de dextrano
- 50 portadoras proporciona una administración extremadamente rápida de los agentes hemostáticos a la herida tras el uso del producto hemostático.
- Los expertos en la técnica reconocerán que existe una plétora de disolventes líquidos en los que es posible disolver dextrano. Sin embargo, en general, se logran resultados superiores para electrohilar dextrano cuando el
- 55 solvente es agua, especialmente desionizada o destilada o desionizada, destilada (ddH_2O) u otras formas de agua relativamente pura. Además, hay mucho menos impacto ambiental asociado con el uso del agua.
- Se ha descubierto que, en general, se deben evitar concentraciones altas de sal en el disolvente. Mientras que a menudo se usa la sal para facilitar el hilado de algunos polímeros electrohilados, este no es el caso para el

dextrano. La concentración de sales en la solución de hilado se debe mantener a un mínimo para formar con éxito las fibras de dextrano.

5 El uno o más agentes activos que se asocian con las fibras de dextrano del producto hemostático puede ser cualquier agente activo que sea deseable o ventajoso administrar al sitio donde se va a usar o aplicar el producto hemostático. En un modo de realización de la invención, el procedimiento de preparación de un producto hemostático produce un producto hemostático que se usa para administrar agentes activos, por ejemplo, a una herida.

10 Dichas heridas incluyen heridas y brechas en la integridad corporal o tisular que se producen como resultado de un traumatismo (por ejemplo, traumatismo accidental, traumatismo que resulta de conflictos, tal como heridas por arma de fuego, cuchillos, etc.), así como heridas que se provocan a propósito, tales como incisiones quirúrgicas, perforaciones corporales, etc.

15 Normalmente, los agentes activos son agentes bioactivos que tienen un efecto beneficioso o terapéutico en el sitio de la herida. En un modo de realización, el sitio es una herida hemorrágica en la que se desea formar un coágulo de sangre para detener o retardar la hemorragia. En este modo de realización, las sustancias terapéuticas de interés incluyen trombina y fibrinógeno, aunque también se pueden incluir otros agentes activos en la promoción de la hemostasia, incluyendo pero sin limitarse a capsaicina.

20 Además, se pueden incluir colágeno electrohilado o no electrohilado, agentes que absorben agua, diversas sales secas que tienden a absorber líquidos cuando se disponen en contacto, por ejemplo, con sangre; trombina genomanipulada o análogos de trombina; fibrinógeno genomanipulado; agentes que provocan vasoespasmio (por ejemplo, ADP, 5-hidroxitriptamina, 5-HT y tromboxano, (TXA-2) para ayudar a contraer y sellar un vaso hemorrágico, etc.

25 Además, se pueden añadir otros componentes de la cascada de coagulación al producto hemostático. Los ejemplos de dichos componentes adicionales incluyen factores tisulares que normalmente solo se expresan en la superficie de las células dañadas y que comienzan la cascada de coagulación normal; serotonina, que potencia la aglomeración de trombocitos y promueve la constricción de los vasos; y otros agentes que se usan para reemplazar los componentes que no aparecen en la cascada de coagulación en la hemofilia, tales como el factor 7 (que activa la llamada cascada de coagulación extrínseca externa) y extractos brutos de trombocitos. Estos agentes trabajan esencialmente para "saltar el comienzo" de la coagulación iniciando la cascada más adelante en la red de reacción, como se ilustra en la FIG. 10. En la FIG. 10, los diversos factores (y su nomenclatura alternativa y/o características y/o actividades) son como sigue:

- Factor VII (proconvertina): serina proteasa, síntesis dependiente de vitamina K en el hígado;
- Factor VIII: la glucoproteína se une a FvW, producida por el endotelio e hígado;
- Factor IX (factor de Nochebuena): serina proteasa;
- 35 • Factor X (factor de Stuart-Prowler, factor de coagulación X): serina endopeptidasa, convierte la protrombina en trombina; y
- Factor XI (antecedente tromboplastínico del plasma): serina proteasa, proteína plasmática;
- Factor XII (factor de Hageman): serina proteasa, la proteína plasmática se une a colágeno;
- Factor XIII (enzima estabilizadora de la fibrina): estabiliza la proteína plasmática de polímero de fibrina, también presente en el linaje de monocitos y trombocitos.

40 En la FIG. 10, las vías en cursiva indican la inhibición y se muestra el papel central de la trombina en la activación de la coagulación y la inactivación de los procesos de coagulación, donde:

- VI = Cofactor para Xa en la conversión de protrombina en trombina;
- PCA = proteína C activada, una molécula señal extracelular, inhibe FYI (equivalente a FVa, un cofactor de XA en la conversión de protrombina en trombina) y FVIIIa a través de un acontecimiento proteolítico; y
- 45 • TAFI = inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina, un inhibidor de la lisis de coágulos.

Además, se pueden incluir los agentes activos que funcionan para promover las etapas tardías de la cicatrización también, por ejemplo, para facilitar la migración y remodelación de las células. La incorporación de colágeno es un ejemplo de dicho agente activo.

50 Uno o más de cualquiera de estos agentes activos se puede usar en la práctica de la presente invención. Los agentes terapéuticos se deben ser susceptibles de poderse secar y se asocian con los demás componentes del

producto hemostático en estado seco, puesto que el líquido puede afectar negativamente a al menos uno de los componentes usados en el producto hemostático. Por ejemplo, se pueden desecar o liofilizar los agentes activos, o se puede extraer el agua mediante algunos otros medios.

5 En general, la cantidad de agua que está presente en las sustancias cuando se asocian con las fibras de dextrano electrohilado es menor que aproximadamente un 5 % y preferentemente menor que aproximadamente un 2 %. Estas sustancias retienen la actividad total o parcial cuando se rehidratan, por ejemplo, en la sangre. En general, las sustancias terapéuticas asociadas con los productos hemostáticos de la invención retienen, tras el contacto con un líquido, al menos aproximadamente un 25 %, o aproximadamente un 50 %, o incluso de aproximadamente un 75 a un 100 % de su actividad antes del secado o desecación, en comparación con preparaciones estándar de la sustancia usando ensayos estándar que se conocen por los expertos en la técnica.

10 En algunos modos de realización, la trombina o fibrinógeno, o ambos, se asocian con el producto hemostático. En algunos modos de realización, la trombina y fibrinógeno son trombina y fibrinógeno de salmón. Las ventajas del uso de salmón como fuente de estos materiales incluyen, pero no se limitan a, la falta de preocupación por la transmisión de agentes etiológicos (por ejemplo, virus) que se pueden producir cuando se usan fuentes humanas y de otros mamíferos de trombina o fibrinógeno (por ejemplo, bovinas).

15 La trombina y fibrinógeno de salmón son altamente eficaces y no tienen efectos secundarios perjudiciales, cuando se usan en el modelo de cerdo, que es un modelo animal reconocido que se considera que es indicativo de los resultados en seres humanos.

20 La cantidad de fibrinógeno añadida al producto hemostático está, en general, en el intervalo de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 3 gramos. En determinados modos de realización, la cantidad de fibrinógeno en cada uno de los productos hemostáticos está entre aproximadamente 20 miligramos a aproximadamente 1 gramo.

25 La cantidad de trombina añadida a cada uno de los productos hemostáticos está, en general, entre aproximadamente 10 y 10.000 unidades NIH. En determinados modos de realización, la cantidad de trombina en cada uno de los productos hemostáticos está entre aproximadamente 20 y 6.000 unidades NIH.

En algunos modos de realización, los agentes terapéuticos se pueden electrohilar por sí mismos. Por ejemplo, los agentes terapéuticos se disuelven y se hilan a partir de una solución. En algunos modos de realización, los agentes terapéuticos se pueden electrohilar en fibras. En otros modos de realización, los agentes activos se pueden electrohilar en otras formas, tales como gotitas, gránulos, etc.

30 En algunas aplicaciones, los agentes activos, tales como trombina, se pueden electropulverizar con sacarosa para formar gotitas de azúcar, lo que tiende a estabilizar la trombina y también puede "atrapar" otras sustancias de interés para su administración al producto hemostático.

35 Para la trombina y fibrinógeno, en la mayoría de los modos de realización, estos (u otros) agentes activos están en forma seca, particulada o granulada finamente dispersada, por ejemplo, como polvo o polvo fino, ya que el electrohilado puede tender a disminuir su actividad. En otras palabras, los agentes activos no se electrohilan incluso por sí mismos.

40 La provisión de las sustancias en forma de polvo fino proporciona una gran área de superficie de contacto para su disolución cuando los materiales entran en contacto con un líquido. En general, dichas partículas tendrán diámetros promedio de entre aproximadamente 1 y 10.000 micrómetros y, en determinados modos de realización, de entre aproximadamente 10 y 1.000 micrómetros.

45 Dichas partículas sólidas secas se pueden formar mediante cualquiera de varios medios, incluyendo, pero sin limitarse a molienda, pulverización, trituración, etc. Sin embargo, los expertos en la técnica reconocerán que también se pueden incluir otras formas de estos agentes activos en el producto hemostático, por ejemplo, escamas, películas, láminas, cuerdas, etc. Además, en algunos modos de realización, la trombina y fibrinógeno están en forma de gotitas electrohiladas cuando se asocian con un excipiente o vehículo.

50 La asociación de las sustancias de interés con el excipiente o vehículo se puede conseguir mediante cualquiera de las muchas técnicas adecuadas que se conocen por los expertos en la técnica, y dependerá en parte de la forma precisa de la sustancia y los medios disponibles. Por ejemplo, para la trombina y fibrinógeno en polvo, particulados, la asociación se puede llevar a cabo dispersando, agitando, soplando, etc., los agentes sobre una capa del excipiente o vehículo.

Dependiendo de la densidad de la estera de fibras, se pueden dispersar relativamente de manera uniforme las sustancias de interés por todas partes de la estera tejida de fibras o se pueden confinar en gran parte a la sección más alta de la estera de fibras. Si no está presente ningún refuerzo, es preferente el último modo de realización, para prevenir que la sustancia particulada de interés caiga a través y fuera de la estera.

- La densidad de la estera fibrosa se puede ajustar (por ejemplo, incrementar), por ejemplo, ajustando su espesor y/o comprimiendo la estera a presión de modo que las fibras estén más cerca entre sí. También existen otras técnicas de asociación, por ejemplo, la disposición de láminas o tiras de material secas pero solubles en líquidos sobre o entre capas de un portador, electrohilando los materiales añadidos como una capa discreta o en capas discretas, etc., y se puede emplear cualquiera de dichas técnicas.
- Las técnicas para ensamblar los productos hemostáticos de la invención se pueden llevar a cabo manualmente o se pueden mecanizar, o se puede usar una combinación de manipulación manual y mecanización. En particular, para la trombina, 5.000 unidades NIH de trombina es un volumen relativamente pequeño de polvo. Por lo tanto, se pueden añadir vehículos o agentes de carga inertes, tales como dextrosa, para asegurar una dispersión más completa de los agentes activos en el producto hemostático.
- Se puede llevar a cabo la asociación de sustancias de interés con el excipiente de acuerdo con muchas disposiciones diferentes. Por ejemplo, se puede formar una primera capa de excipiente, y una o más de las sustancias se puede asociar con la primera capa. A continuación, se puede formar otra segunda capa de excipiente en la parte superior de la(s) sustancia(s) de interés, y la misma u otras sustancias de interés se puede(n) asociar con la segunda capa, y así sucesivamente.
- Se puede añadir una capa final o más exterior de excipiente para prevenir la salida de sustancias de interés de la(s) capa(s) por debajo. El número de capas de excipiente que se usan en un producto hemostático de la invención puede variar ampliamente, desde tan solo 1-2 a tantas como varias docenas, o incluso varios cientos, dependiendo de las características deseadas del producto hemostático.
- Típicamente, un producto hemostático contendrá 1-2 capas. En otros modos de realización, el producto hemostático puede incluir entre 2-20 capas. La muy pequeña cantidad de humedad que está presente en un producto hemostático preparado puede ayudar a atrapar y retener la trombina y fibrinógeno en la superficie del producto hemostático.
- En algunos modos de realización de la invención, los productos hemostáticos también incluyen una o más estructuras de soporte o materiales de soporte incorporados en los mismos. Por ejemplo, se puede incorporar un refuerzo en el producto hemostático.
- El material de soporte se puede formar a partir de diversos materiales electrohilados, tales como poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA) y sus copolímeros (PLGA); nailon cargado, etc. En un modo de realización, el material de soporte es fibras de dextrano electrohilado comprimidas. Por "fibras de dextrano electrohilado comprimidas" se hace referencia a que las fibras de dextrano electrohilado se comprimen entre sí a presión.
- La compresión de las fibras de dextrano electrohilado se lleva a cabo, por ejemplo, a presión entre dos placas (por ejemplo, una mordaza), y puede comprimir una estera de fibras con una altura (espesor) de aproximadamente 3 pulgadas en una lámina con una altura de aproximadamente 0,5 pulgadas o incluso menos (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 pulgadas). En algunos modos de realización, las fibras de dextrano electrohilado se electrohilan directamente sobre un material de soporte electrohilado previamente, mientras que en otros modos de realización, el material de soporte y las fibras de dextrano electrohilado se asocian después del electrohilado de cada una, por ejemplo, mediante la unión de una o más capas de cada una.
- En otros modos de realización, el material de soporte no es un material electrohilado, sino que es otro material (generalmente ligero). Los ejemplos de dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, gasa; diversos plásticos; hidrogeles y otros materiales absorbentes que puedan facilitar la absorción de sangre y, por lo tanto, la formación de coágulos; etc.
- El material de soporte puede ser o no soluble en un líquido, o puede ser soluble lentamente en un líquido, y puede ser o no permeable a un líquido. Los materiales solubles lentamente incluyen aquellos a partir de los cuales se forman puntos o suturas absorbibles o disolventes (biodegradables), incluidos los polímeros de PGA, poli(ácido láctico) y caprolactona.
- En determinados modos de realización, el material de soporte se puede disolver relativamente rápido, tal como en menos de aproximadamente 1 hora. En otros modos de realización, el material de soporte se puede disolver en un plazo desde aproximadamente 10 días a 8 semanas. En cualquier caso, el material de soporte proporciona la ventaja de no tener que extraer el producto hemostático y el riesgo de romper el coágulo.
- Sin embargo, en cualquier caso, el material de soporte no debe interferir con la disolución inmediata de los excipientes y la administración de los agentes activos asociados con el mismo en el líquido que disuelve los excipientes. Por tanto, el material de soporte podría estar solo en un lado del producto hemostático, de modo que cuando el producto hemostático, por ejemplo, sea un producto hemostático, y se aplique a una herida, el producto hemostático se orienta de modo que los excipientes entren en contacto directo con la sangre en el

lecho de la herida y el material de soporte no lo haga, es decir, el material de soporte sea la superficie "superior" o más exterior del producto hemostático cuando se disponga en la herida.

5 Este modo de realización se ilustra, por ejemplo, en la FIG. 4A, en la que se muestran fibras de dextrano electrohilado 10 como depositadas sobre un material de soporte impermeable a líquidos no poroso 20. Cuando se aplica a una herida, el excipiente 10 estaría orientado hacia abajo hacia la herida, y el material de soporte no poroso 20 estaría orientado lejos de la herida.

10 Esta disposición podría proporcionar una ventaja, en tanto que se podría aplicar presión a la herida a través del material de soporte, para facilitar la detención de la hemorragia. De forma alternativa, el material de soporte puede contener poros, aberturas o espacios que permiten que el líquido acceda a los excipientes en el producto hemostático incluso cuando esté presente el material de soporte. Por ejemplo, el material de soporte puede ser una red o trama de material que sea insoluble (o soluble lentamente), pero que permita que el líquido acceda libremente a los excipientes y sustancias asociadas de interés.

15 Este modo de realización se ilustra esquemáticamente en la FIG. 4B, que muestra fibras de dextrano electrohilado 10 depositadas en (o posiblemente debajo, o en y debajo, o tejidas por todas partes) la malla 40, que se muestra parcialmente en el modelo cuando se cubre por fibras de dextrano electrohilado 10. Aún en otros modos de realización, tanto un material de soporte de "refuerzo" o "superior" como un segundo material de soporte similar a trama pueden estar presentes en el dispositivo.

20 Este modo de realización se ilustra esquemáticamente en la FIG. 4C, que muestra fibras de dextrano electrohilado 10 depositadas en el material de soporte no poroso 50 y superpuestas con el material similar a red 60, es decir, las fibras de dextrano electrohilado 10 se "intercalan" entre el material de soporte no poroso 50 y el material similar a red 60.

25 Un experto en la técnica podrá visualizar muchas otras combinaciones y formas de capas de excipiente y materiales de soporte que proporcionarán ventajas en escenarios particulares. Por ejemplo, los excipientes se podrían envolver o enrollar alrededor de un soporte alargado, tal como un filamento o cuerda, o envolver alrededor de una forma particular con la forma de una cavidad en la que es probable que se disponga el producto hemostático, tal como una perforación por bala, etc.

En otro modo de realización, cada una de las láminas se fabrica principalmente a partir de dextrano y trombina. Cada una de las capas puede tener un espesor de entre aproximadamente 0,001 pulgadas y de aproximadamente 0,50 pulgadas.

30 Dependiendo del tipo de herida con la que se pretende usar el producto hemostático, puede haber entre aproximadamente 2 y 20 láminas dispuestas en una relación apilada para formar el producto hemostático.

Aunque es posible fabricar las láminas de modo que el fibrinógeno también se incluya en al menos una parte de las láminas, en determinados modos de realización, el fibrinógeno se proporciona en un polvo que se dispersa sobre la superficie de al menos una parte de las láminas.

35 Para potenciar la capacidad de obtener resultados óptimos del producto hemostático, se pueden acoplar entre sí las capas usadas en la fabricación del producto hemostático de una manera que posibilite que las capas permanezcan en una posición sustancialmente estacionaria de unas con respecto a las otras.

40 Luego, las láminas se cortan en una forma y tamaño deseados y, a continuación, se apilan unas sobre otras. Una vez que se apila el número deseado de láminas, las láminas se fusionan entre sí para prevenir, de este modo, que las láminas se muevan unas con respecto a las otras. En un aspecto de la invención, el corte provoca que las láminas se fusionen entre sí. Otra técnica adecuada para fusionar las capas entre sí es la soldadura por ultrasonidos. La soldadura por ultrasonidos evita las complicaciones por la presencia de adhesivos.

45 Los ejemplos no limitantes de otras técnicas que se pueden utilizar para fusionar las capas en una posición sustancialmente estacionaria de unas con respecto a las otras son la costura, la embutición, el termosellado y la aplicación de un adhesivo de calidad médica. Sea cual sea la técnica que se utilice para fusionar las capas entre sí, la técnica debe mantener la capacidad del producto hemostático para disolverse sustancialmente, de modo que el paciente no experimente complicaciones por dichos componentes no disueltos y de modo que el paciente no tenga que someterse a procedimientos quirúrgicos adicionales para extraer los componentes no disueltos cuando se use el producto hemostático en localizaciones que sean distintas de la superficie superior de la piel del paciente.

55 El quid del problema en el sitio de una lesión penetrante es que el tejido herido es relativamente inaccesible. Por ejemplo, para una herida de bala (por ejemplo, en la pierna o muslo) no se produce tanta hemorragia en la superficie, sino de forma más profunda en el tejido, en una cavidad formada por la bala, donde no se puede tratar fácilmente mediante un producto hemostático que se extienda simplemente sobre el sitio externo de la lesión (por ejemplo, el punto de entrada de la bala, cuchillo, metralla, espada, bayoneta, etc., u otra causa de lesión).

Este aspecto del producto hemostático obtenido mediante el procedimiento de la invención resuelve los problemas asociados con las lesiones penetrantes, que pueden provocar una extensa hemorragia en los tejidos profundos, y aprovecha la naturaleza altamente soluble del producto hemostático de dextrano. Un factor intercurrente en este tipo de lesión aborda la capacidad de administrar materiales hemostáticos que sean altamente solubles a dicho sitio.

Puede haber hemorragia y otros líquidos evidentes en el sitio de entrada de la herida y la aplicación de un producto hemostático a este sitio superficial puede dar como resultado la disolución completa del producto hemostático en la superficie sin la administración de los materiales activos a la fuente subyacente de la hemorragia en la cavidad de la herida. La invención obvia este hecho proporcionando la administración de agentes activos de forma profunda en la herida. Los productos hemostáticos de la técnica anterior no han hecho frente adecuadamente a este problema.

La presente invención resuelve este problema proporcionando un procedimiento para preparar un producto hemostático, cuya forma y aplicación se puedan adaptar para su uso con dichas heridas. Por ejemplo, se proporciona un producto hemostático "en forma de cigarro" cilíndrico alargado que contiene trombina y fibrinógeno, y que puede contener un material de soporte.

El producto hemostático se puede almacenar en una cubierta protectora o envase o tubo. Este tubo protege al producto hemostático del entorno ambiental. Tanto el producto hemostático como el tubo son preferentemente estériles. Estos componentes se pueden incluir además en una envoltura exterior, por ejemplo, de papel, polímero, envase alveolado, similar a la usada para las jeringas desechables, para prevenir la pérdida de esterilidad.

Cuando se usa, se rompe la envoltura exterior y se accede al tubo estéril que contiene el producto hemostático. En algunos modos de realización, se extrae un extremo del tubo y se dispone sobre la parte accesible más exterior de la lesión. El tubo también puede comprender un "émbolo" o un medio similar que posibilite que el usuario expulse el producto hemostático del tubo y en la herida, en efecto "inyectar" el producto hemostático en la herida.

Se pueden emplear medios tales como los que se usan para la administración vaginal, por ejemplo, de tampones (es decir, un "cilindro en un cilindro"), o se pueden usar medios de administración similares a jeringa. De este modo, el producto hemostático se puede introducir de forma profunda en el tejido a lo largo del trayecto de la herida y los agentes terapéuticos en el producto hemostático se administran donde más se necesitan, es decir, en el interior de la herida.

En otros modos de realización, no se incluye un émbolo *per se*, pero el tubo se diseña de modo que ambos extremos se puedan abrir, y el producto hemostático se pueda introducir en la herida desde un extremo abierto ejerciendo presión sobre el extremo abierto opuesto del tubo usando cualquier objeto que se encaje al menos parcialmente en el tubo, lo suficiente para eyectar el producto hemostático fuera del tubo y en la herida. Los ejemplos de dichos objetos incluyen un palo y una barra.

Dicho objeto se puede incluir con el producto hemostático de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán que, debido a la maleabilidad relativamente alta de algunas configuraciones, este modo de realización del producto hemostático puede incluir material de soporte alrededor o en el producto hemostático (por ejemplo, malla, varilla, etc. biológicamente compatibles que se disgregarán por medio de biodegradación) para hacer que el producto hemostático sea más sólido y menos flexible a medida que se desvía hacia la herida.

Además, el extremo más exterior del producto hemostático, ese extremo sobre el que se ejerce presión (por ejemplo, con un émbolo) para expulsar el producto hemostático del tubo en la herida, se puede reforzar con material de soporte de modo que el émbolo u otro objeto usado para empujar el producto hemostático puede administrar suficiente fuerza para extraer el producto hemostático del tubo.

Una representación esquemática ejemplar de este modo de realización de la invención se proporciona en la FIG. 4D, donde se ilustra el producto hemostático 100, que comprende fibras de dextrano hilado 110 y material de soporte 120 (opcional), y que tiene un primer extremo 130 y un segundo extremo 140, como incluido en el tubo 200.

El producto hemostático 100 se incluye en el tubo 200, pero no se muestra en el modelo por motivos de claridad. El tubo 200 tiene aberturas 210 y 220, ambas pudiéndose tapar antes de su uso (tapas no mostradas) o pudiéndose dejar abiertas, especialmente si todo el aparato se envasa en un envase estéril 400. El envase estéril 400 se extrae o rompe para proporcionar el acceso al aparato antes de su uso. Para usar el aparato, se deben abrir las aberturas 210 y 220 del tubo.

Para administrar el producto hemostático 10 a una herida penetrante, se inserta un objeto, tal como el émbolo 300, en el extremo 210 del tubo. Se ejerce presión sobre el producto hemostático 100 a medida que el émbolo 300 entra en contacto con el extremo del dispositivo 130, y el producto hemostático 100 se eyecta, en consecuencia, del tubo 200 por medio de la abertura 220 (en la dirección indicada mediante las flechas) y en la

herida penetrante (no mostrada). En la FIG. 4E se proporciona una segunda representación esquemática de dicho producto hemostático.

5 En esta descripción, no se incluye el material de soporte y el material de producto hemostático seco y estéril (por ejemplo, fibras de dextrano) con agentes terapéuticos asociados se localiza o posiciona en un pequeño cilindro sellado con una tapa en un extremo y un émbolo en el otro. Tras el uso, se desecha la tapa, el extremo abierto del cilindro se dispone sobre la hendidura de la herida y se puede insertar en la herida, y se empuja el émbolo, desplazando o inyectando el material de producto hemostático de forma profunda en la herida.

10 Se pueden usar diseños similares para administrar el producto hemostático a orificios o canales, tales como las fosas nasales, el conducto auditivo externo, la vagina, el ano, en los vasos sanguíneos, etc. Los componentes que se usan en dicha aplicación se formarán en una forma que sea del orden de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 pulgadas de longitud, y desde aproximadamente 1/4 de pulgada a 1 pulgada de diámetro, es decir, las dimensiones del producto hemostático serán adecuadas para su inserción a través de la abertura externa y de forma profunda en un orificio o una cavidad de la herida.

15 Se pretende que todas dichas disposiciones, formas y modos de realización de capas de portador y materiales de soporte como se describe en el presente documento se engloben por la invención.

El producto hemostático se puede esterilizar antes de su uso, en general, usando radiación electromagnética, por ejemplo, rayos X, rayos gamma, luz ultravioleta, etc. Si se incluye trombina en el producto hemostático, puede ser deseable reducir el contenido de humedad del producto hemostático (por ejemplo, un vendaje o gasa) a menos de aproximadamente un 5 % para preservar la actividad de la trombina durante la esterilización.

20 Esta reducción del contenido de humedad se puede lograr secando el producto hemostático fabricado, por ejemplo, al vacío, o usando un procedimiento de fabricación que reduzca el contenido de humedad desde el comienzo. Típicamente, los productos hemostáticos se esterilizan usando rayos X en una dosis de entre aproximadamente 5 y 25 kilogray (kGray). Se puede usar cualquier procedimiento que no destruya el portador o la actividad de sustancias asociadas con las fibras para esterilizar los productos hemostáticos de la invención.

25 Cuando el producto hemostático es un vendaje, las sustancias de interés que se asocian con las fibras del producto hemostático pueden incluir trombina y fibrinógeno, y se puede usar el producto hemostático para detener la hemorragia. Sin embargo, la gama de ingredientes activos puede variar con la aplicación específica del producto hemostático.

30 Por ejemplo, los productos hemostáticos que solo comprenden trombina se podrían usar para lesiones pequeñas o en combinación con otras intervenciones. Además, también se pueden asociar otras sustancias terapéuticamente beneficiosas con el producto hemostático, incluyendo, pero sin limitarse a: antibióticos, medicamentos que alivian el dolor, factores de crecimiento, proteínas morfogénicas óseas, materiales natriuréticos auriculares (por ejemplo, sustancias que provocan vasoespasmos), esteroides para reducir la inflamación y combinaciones de los mismos.

35 Sin embargo, en algunos modos de realización, no está presente ningún líquido corporal (o si está presente insuficiente líquido corporal) y el producto hemostático aplicado se puede "activar" humedeciendo, por ejemplo, pulverizando, o de otro modo aplicando una fuente de humedad (por ejemplo, exponiendo el producto hemostático a un material húmedo, tal como una esponja) o sumergiendo los productos hemostáticos en un líquido (por ejemplo, una masa de agua), para provocar la liberación de los agentes de interés asociados con las
40 fibras de dextrano.

Debido a la pequeña huella y las características de peso ligero de los productos hemostáticos, son ideales para situaciones en las que el espacio y el peso de los suministros sean escasos. Los ejemplos de dichas situaciones incluyen, pero no se limitan a: operaciones militares en las que el peso y tamaño de los componentes de la equipación de un soldado son un problema; en botiquines de primeros auxilios; para la atención de urgencias
45 críticas durante un viaje (por ejemplo, durante un vuelo espacial, acampada, etc.); etc.

Los productos hemostáticos se pueden usar en una variedad de situaciones y para una variedad de propósitos en los que el espacio y el peso no sean consideraciones. Por ejemplo, los productos hemostáticos de la invención proporcionan un medio conveniente para administrar trombina y fibrinógeno a heridas quirúrgicas en un quirófano convencional.

50 También se pueden utilizar ventajosamente los productos hemostáticos de la invención cuando se desee envasar y a la larga liberar una o más sustancias secas, pero cuando sea impracticable o indeseable manipular directamente las sustancias secas, por ejemplo, cuando la cantidad sea extremadamente pequeña o la sustancia sea tóxica.

55 En dichos casos, los productos hemostáticos pueden servir como "andamiaje" o portador para contener, almacenar y/o transportar la(s) sustancia(s) hasta su uso, es decir, hasta que entren en contacto con un líquido que disuelva las fibras de dextrano electrohilado, liberando simultáneamente las sustancias en el líquido. Dichas

sustancias pueden incluir, por ejemplo, enzimas o sus precursores (por ejemplo, proenzimas o zimógenos) y sus sustratos, sustancias que activan una proteína o enzima (por ejemplo, proteasas, cofactores, etc.) y similares.

5 Aquí se menciona el uso de estabilizadores que resisten la degradación prematura de los componentes utilizados en el producto hemostático. El estabilizador también potencia el tiempo de conservación útil del producto hemostático. En determinados modos de realización, el estabilizador proporciona al producto hemostático un tiempo de conservación de al menos aproximadamente 2 años. En otros modos de realización, el producto hemostático presenta un tiempo de conservación de al menos 3 años.

10 Como se usa en el presente documento, el término tiempo de conservación útil significa que el producto hemostático no presenta una degradación notable cuando se ve sin ampliación o con ampliación, tal como una lupa o un microscopio.

Dicho estabilizador se adapta para su uso junto con la trombina. Se cree que el estabilizador de trombina entra en la estructura de la trombina y, de este modo, reduce la velocidad a la que se descompone la trombina. El al menos un estabilizador de trombina se puede mezclar con la trombina antes de que la trombina se mezcle con los demás componentes usados para fabricar el producto hemostático.

15 En un modo de realización, el estabilizador de trombina contiene un azúcar, tal como sacarosa. En determinados modos de realización, se usa la sacarosa en el estabilizador de trombina a una concentración de hasta aproximadamente un 5 por ciento en peso de trombina. En otros modos de realización, la concentración de sacarosa es de aproximadamente un 1 por ciento en peso de trombina.

20 Antes de mezclar el estabilizador de trombina con la trombina, el estabilizador de trombina se puede mezclar con dextrano. Se cree que el dextrano potencia la capacidad de la sacarosa para entrar en la estructura de la trombina.

En determinados modos de realización, se usa el dextrano en el estabilizador de trombina a una concentración de hasta aproximadamente un 5 por ciento en peso de trombina. En otros modos de realización, la concentración de dextrano es de aproximadamente un 1 por ciento en peso de trombina.

25 De forma similar, se puede usar un estabilizador junto con el fibrinógeno. Antes de aplicar el fibrinógeno a los demás componentes del vendaje hemostático, el estabilizador de fibrinógeno se puede mezclar con el fibrinógeno. Se cree que el estabilizador de fibrinógeno entra en la estructura del fibrinógeno y, de este modo, reduce la velocidad a la que se descompone el fibrinógeno.

30 En un modo de realización, el estabilizador de fibrinógeno contiene un azúcar, tal como sacarosa. En determinados modos de realización, se usa la sacarosa en el estabilizador de fibrinógeno a una concentración de hasta aproximadamente un 5 por ciento en peso de fibrinógeno. En otros modos de realización, la concentración de sacarosa está entre aproximadamente un 2 y un 3 por ciento en peso de fibrinógeno. Todavía en otros modos de realización, la concentración de sacarosa es de aproximadamente un 1 por ciento en peso de fibrinógeno.

35 Antes de mezclar el estabilizador de fibrinógeno con el fibrinógeno, el estabilizador de fibrinógeno se puede mezclar con un agente potenciador de la solubilidad. Se cree que el agente potenciador de la solubilidad potencia la capacidad de la sacarosa para entrar en la estructura del fibrinógeno. En determinados modos de realización, el agente potenciador de la solubilidad es un detergente. En otros modos de realización, el agente potenciador de la solubilidad es Pluronic.

40 En determinados modos de realización, se usa el agente potenciador de la solubilidad en el estabilizador de fibrinógeno a una concentración de hasta aproximadamente un 1 por ciento en peso de fibrinógeno. En otros modos de realización, la concentración del agente potenciador de la solubilidad es de aproximadamente un 0,002 por ciento en peso de fibrinógeno.

45 En otro modo de realización, el fibrinógeno y trombina se disponen en la superficie de y/o se integran en la matriz de una película disolvente. El uso del fibrinógeno y trombina en dicha configuración posibilita que el producto hemostático se posicione sobre la posición en el cuerpo de la persona donde se emite la sangre y, como tal, donde se desea la hemostasia.

50 La película disolvente se puede configurar para que se disuelva relativamente rápido cuando se expone a un líquido, tal como la sangre. En determinados modos de realización, la película se disuelve en menos de aproximadamente 30 segundos. En otros modos de realización, la película se disuelve en menos de aproximadamente 5 segundos. Un ejemplo de una película disolvente adecuada se comercializa por Hughes Medical Corp.

Un ejemplo de otra película disolvente es un papel disolvente que se fabrica a partir de materiales que no plantean un peligro para la salud del paciente después de que el papel disolvente se haya disuelto. En determinados modos de realización, el papel disolvente se puede fabricar a partir de un material que potencia la

capacidad de al menos uno del fibrinógeno y trombina para lograr la hemostasia. Un ejemplo de uno de dichos papeles disolventes se comercializa por Daymark Technologies.

5 En otro modo de realización, el fibrinógeno y trombina se proporcionan entre dos capas de un material disoluble. Un ejemplo de una de dichas películas disolventes adecuadas se comercializa por Hughes Medical Corp. y que se analiza anteriormente.

El fibrinógeno y trombina se pueden proporcionar en una variedad de configuraciones usando los conceptos de la invención. En una de dichas configuraciones, al menos uno del fibrinógeno y la trombina se proporcionan en un polvo que se retiene entre las capas del material disoluble.

10 El material disoluble debe tener suficiente integridad estructural para retener el fibrinógeno y trombina entre el mismo a la par que resiste la interacción con el fibrinógeno y trombina. El material disoluble también se debe disolver relativamente rápido cuando se expone a líquidos, tales como la sangre, de tal manera que el fibrinógeno y trombina se liberen a partir del mismo.

15 Como se usa en el presente documento, "de disolución rápida" significa que el material disoluble se descompone en un grado suficiente de tal manera que una parte significativa del fibrinógeno y trombina entren en contacto con la sangre en menos de aproximadamente 30 segundos. En otros modos de realización, el material disoluble se descompone en menos de aproximadamente 10 segundos.

El material disoluble también debe facilitar la unión fácil, de tal manera que se puedan acoplar entre sí dos capas del material disoluble alrededor de los bordes del mismo para formar, de este modo, una inclusión que se adapte para retener el fibrinógeno y trombina en el mismo.

20 Un ejemplo de una técnica adecuada para acoplar los materiales disolubles entre sí es aplicar una cantidad pequeña de líquido a al menos uno de los fragmentos de material que se pretende que se unan entre sí. El agua provoca una ligera descomposición de los materiales disolubles, de tal manera que cuando dos capas del material disoluble se disponen adyacentes entre sí, las capas del material disoluble se unen entre sí.

25 El material disoluble se puede fabricar a partir de una variedad de materiales. El material disoluble no debe afectar negativamente a la estabilidad del fibrinógeno y trombina. El material usado para fabricar la capa disoluble también se debe seleccionar para que no tenga ningún efecto adverso para la salud sobre la persona o animal en el que se pretende usar el producto.

30 En determinados modos de realización, el material usado para fabricar el producto hemostático, solo o junto con el fibrinógeno o trombina, puede potenciar la velocidad de hemostasia. Los ejemplos de componentes que se pueden usar para el material disoluble incluyen materiales derivados de celulosa.

En una configuración, se usa un dispositivo separado para mantener el producto hemostático en una posición deseada con respecto al paciente. Un ejemplo de uno de dichos dispositivos es una gasa que se envuelve alrededor de la parte del cuerpo que está sangrando.

35 En otra configuración, al menos una parte del producto hemostático se cubre con un adhesivo. El adhesivo se puede posicionar alrededor de al menos una parte de un borde del producto hemostático. En una configuración alternativa, el adhesivo cubre una parte sustancial de una superficie interior del producto hemostático.

40 En una configuración en la que es probable que el adhesivo entre en contacto con la parte del cuerpo del paciente que está sangrando, el adhesivo se debe seleccionar para que sea biocompatible para minimizar la posibilidad de que el paciente experimente complicaciones provocadas por el contacto entre el adhesivo y el tejido que está sangrando.

En otro modo de realización, el fibrinógeno y trombina se pueden disponer dentro de una inclusión y/o en la superficie de una inclusión que no se disuelva cuando se expone a líquidos, tales como sangre. Dicha configuración podría facilitar la formación de un coágulo de sangre en la misma, de tal manera que el coágulo de sangre se pudiera extraer del paciente.

45 Dicha configuración puede ser similar a una bolsa de té convencional, en tanto que la inclusión se puede acoplar a una cuerda que se usa junto con al menos uno del posicionamiento del producto próximo a un área donde se desea la hemostasia o la extracción del producto y el coágulo de sangre asociado del paciente.

50 La cuerda se puede fabricar a partir de un material que sea lo suficientemente fuerte de tal manera que la cuerda no se rompa cuando se posiciona el producto o bien cuando se extrae el producto del paciente. La cuerda también se debe fabricar a partir de un material que probablemente no produzca interacciones biológicas adversas.

La inclusión se puede configurar para descargar el fibrinógeno o trombina durante un periodo de tiempo seleccionado. La velocidad a la que se descargan el fibrinógeno y trombina se puede ajustar en base a la velocidad y/o el volumen de sangre que se descarga del paciente.

En una configuración alternativa, la inclusión se puede configurar para que se descomponga durante un periodo de tiempo prolongado. A medida que se descompone la inclusión, el fibrinógeno y trombina se pueden descargar del producto.

5 Controlando la velocidad a la que el fibrinógeno y trombina se descargan del producto y/o la velocidad a la que se degrada la inclusión, el producto minimiza la formación de un coágulo que tenga un tamaño relativamente grande, pero que, en su lugar, pueda facilitar la formación de una pluralidad de coágulos que tengan un tamaño más pequeño. Dichos coágulos más pequeños se pueden descomponer más fácilmente en el cuerpo que si se provocara que se formaran coágulos relativamente grandes.

10 Esta configuración del producto para hemostasia puede ser adecuada, en particular, para su uso junto con la hemorragia en pacientes, en tanto que, mientras está en una cavidad corporal, se puede acceder a dicha cavidad corporal desde fuera del cuerpo. Los ejemplos de técnicas quirúrgicas junto con las que se puede usar el producto para hemostasia incluyen la cirugía de los senos y amígdala.

15 Al menos uno del fibrinógeno y trombina se puede electrohilar solo o bien con otro componente, tal como dextrano. Las fibras producidas usando dicho procedimiento se pueden envolver alrededor de un extremo distal del aplicador.

20 El aplicador se puede configurar para liberar el fibrinógeno y trombina una vez que el producto hemostático se encuentra con la sangre. Usando dicho procedimiento, el fibrinógeno y trombina provocarían que se formaran coágulos. Los coágulos se podrían extraer del paciente. Si los coágulos son lo suficientemente pequeños, se puede dejar que los coágulos permanezcan en el paciente de tal manera que los coágulos se puedan descomponer a la larga.

25 En otra configuración de este producto hemostático, al menos uno del fibrinógeno y trombina se pueden configurar para que permanezcan relativamente cerca o estén confinados al aplicador, de tal manera que cuando el fibrinógeno y trombina provoquen que se forme al menos un coágulo, dichos coágulos permanezcan acoplados al aplicador. Esta configuración facilita la extracción de los coágulos del paciente y puede ser deseable cuando sea probable que los coágulos sean lo suficientemente grandes como para hacer que sea indeseable que los coágulos permanezcan en el cuerpo.

30 Para facilitar que el fibrinógeno y trombina no se liberen del aplicador, el fibrinógeno y trombina se pueden incorporar en un material que se acople a un extremo del aplicador. Un ejemplo de uno de dichos materiales es espuma. La espuma puede ser una espuma de célula abierta o bien una espuma de célula cerrada. La espuma debe tener poros que sean lo suficientemente grandes para recibir el fibrinógeno y trombina. La espuma no debe tener una afinidad fuerte por el fibrinógeno o bien trombina, de modo que cuando el fibrinógeno y trombina se expongan al agua, estos componentes se liberen de la espuma.

35 En otro modo de realización de la invención, el fibrinógeno y trombina se incorporan a una espuma. Un ejemplo de una de dichas espumas adecuadas es una esponja de gelatina absorbible, tal como la que está disponible bajo la designación VETSPON de Novartis.

Dependiendo de la aplicación en la que se desee usar la esponja hemostática, puede ser deseable humedecer previamente la esponja hemostática antes de que la esponja hemostática se aplique a la región donde se desea la hemostasia.

40 Otra ventaja del uso de la espuma es que la espuma se puede configurar para que sea plegable de modo que la espuma hemostática se pueda plegar en una configuración que se ajuste a la forma de la región en la que se desea la hemostasia. Una vez que la espuma hemostática se pliega en la configuración deseada, puede permanecer en esa configuración incluso sin que se use un dispositivo de sujeción para mantener la espuma hemostática en la forma y/o posición deseadas.

45 De forma similar a la espuma que se describe anteriormente, la espuma puede ser una espuma de célula abierta o bien una espuma de célula cerrada. La espuma no debe tener una afinidad fuerte por el fibrinógeno o bien trombina, de modo que cuando el fibrinógeno y trombina se expongan al agua, estos componentes se liberen de la espuma.

50 El fibrinógeno y trombina se pueden incorporar en los componentes que se usan para fabricar la espuma de tal manera que, en lugar de aplicarse el fibrinógeno y trombina a una superficie de la espuma, el fibrinógeno y trombina se dispersan a través de la matriz de la espuma.

Dicha configuración facilita la liberación continua del fibrinógeno y trombina de la espuma y puede ser, en particular, beneficiosa cuando se desea formar un coágulo en una región del cuerpo que es probable que experimente una hemorragia recidivante.

Los comprimidos de disolución rápida son adecuados para su uso en una variedad de aplicaciones. Un ejemplo de una de dichas aplicaciones es la hemorragia bucal. Si se pretende el producto para su uso junto con la hemorragia bucal, el comprimido se puede saborizar.

5 Junto con diversas técnicas quirúrgicas, es necesario formar una incisión en el paciente. Una vez que se completa la cirugía, es necesario usar suturas o grapas para cerrar la incisión. Aunque las suturas o grapas son eficaces para mantener unido el tejido, estos mecanismos de cierre no siempre son eficaces para detener que la sangre fluya hacia fuera a través de la incisión.

10 El producto hemostático se puede disponer sobre al menos una parte de la línea de sutura a través de la cual pasa la sangre. El fibrinógeno y trombina entran en contacto con dicha sangre y, de este modo, proporcionan la hemostasia.

Se usan dispositivos de acceso vascular junto con una variedad de tratamientos médicos, tales como administrar fármacos antineoplásicos a un paciente. En una configuración, los dispositivos de acceso vascular se implantan quirúrgicamente en una vena grande que esté cerca del corazón del paciente. Los dispositivos de acceso vascular se pueden dejar en su lugar durante un periodo de tiempo prolongado, tal como más de un año.

15 Un problema de implantar quirúrgicamente los dispositivos de acceso vascular es detener la hemorragia alrededor del dispositivo de acceso vascular. Por ejemplo, la sangre se puede fugar por las líneas de sutura o alrededor del conducto. En algunas situaciones en las que no es posible detener la fuga es necesario llevar al paciente de vuelta al quirófano en un esfuerzo por detener la fuga.

20 El producto hemostático se puede disponer alrededor del dispositivo de acceso vascular para provocar, de este modo, la hemostasia. Dependiendo de la forma del dispositivo de acceso vascular, es posible que el producto hemostático tenga una variedad de configuraciones.

En otras situaciones, el conducto asociado con el dispositivo de acceso vascular puede ser poroso. El producto hemostático se puede usar para proporcionar la hemostasia y prevenir, de este modo, que la sangre pase a través del conducto poroso.

25 Una o más de las configuraciones precedentes del producto hemostático pueden ser adecuadas para su uso para detener la hemorragia de un paciente, tal como cuando se extrae un catéter de una arteria femoral en el paciente. En dicha configuración, el producto hemostático puede incluir un adhesivo, que mantiene el producto hemostático en su lugar mientras se produce la hemostasia.

30 Se usa cirugía de la raíz aórtica para tratar una dilatación o hipertrofia de la aorta. Debido a la naturaleza de la aorta, la hemostasia desempeña un papel importante en el éxito del procedimiento. Se puede usar una de las configuraciones del producto hemostático que se analizaron anteriormente para proporcionar la hemostasia sin provocar la constricción de la aorta, que, con frecuencia, resulta de los agentes de la técnica anterior que se usan para proporcionar la hemostasia junto con este tipo de cirugía.

35 Para heridas que sean más profundas en el paciente, puede ser deseable usar el producto hemostático en forma de una torunda que se disponga al menos parcialmente en la herida y que, de este modo, provoque la hemostasia en la herida.

40 Aún en otra configuración, se puede proporcionar el producto hemostático en una configuración alargada tal como una forma de tipo tampón. El producto hemostático también se podría formar en forma de gusano o cordel. Dichas configuraciones se podrían usar para la hemostasia después de cirugías vaginales. También se podrían usar estas configuraciones junto con una perforación alargada en el paciente, tal como la que se puede provocar por una herida por arma de fuego.

La configuración cilíndrica del producto hemostático también es adecuada para su uso en situaciones donde hay una abertura grande en el tejido. En dichas situaciones, se pueden insertar productos hemostáticos cilíndricos múltiples en la abertura grande para rellenar, de este modo, una parte de dicha abertura.

45 Para facilitar la administración del producto hemostático alargado, puede ser deseable que el producto hemostático se almacene en un aplicador, tal como un émbolo. El émbolo se podría usar para insertar el producto hemostático alargado en la herida del paciente.

50 En otra configuración del producto hemostático, cada uno de los componentes del producto hemostático se envasa por separado, tal como en una jeringa. Dicha configuración posibilita que los componentes se distribuyan a velocidades diferentes, de modo que se pueda personalizar la hemostasia para el paciente particular o para un tipo particular de herida. El aplicador puede permitir que cada uno de los componentes se administre de forma alternativa o simultáneamente.

El producto hemostático puede consistir sustancialmente en el fibrinógeno, trombina y un vehículo que se adaptan para bioabsorberse. De forma alternativa, el fibrinógeno y trombina se pueden disponer en una

superficie exterior del producto hemostático de tal manera que el producto hemostático se extraiga de dentro del paciente después de que se complete la hemostasia.

5 Aún en otra configuración, el fibrinógeno y trombina se administran por medio de un aerosol. El fibrinógeno y trombina se pueden proporcionar en forma de microsferas que se puedan distribuir usando un recipiente de aerosol.

10 También es posible usar el producto hemostático junto con procedimientos quirúrgicos robóticos. Aunque que la robótica proporciona la capacidad de que los procedimientos quirúrgicos se realicen por un cirujano que esté en una localización que sea remota con respecto a dónde se localiza el paciente, la robótica tiene determinadas limitaciones. El producto hemostático se puede usar junto con los procedimientos quirúrgicos robóticos para proporcionar la hemostasia y, de este modo, superar dichas limitaciones.

Además de usarse para producir la hemostasia en seres humanos, se pueden adaptar los conceptos de la invención para su uso junto con otros animales. Los ejemplos de dichos animales en los que se puede usar la invención incluyen perros y gatos.

15 En otro modo de realización de la invención, una cantidad eficaz de agua se mezcla con dextrano para formar una solución acuosa de dextrano. Luego, la solución acuosa de dextrano se electrohila para formar una lámina de dextrano.

20 La lámina de dextrano se puede almacenar hasta que se desee fabricar el producto hemostático. En una de dichas configuraciones, la lámina de dextrano se enrolla. El enrollamiento de la lámina de dextrano no solo reduce el área ocupada por la lámina de dextrano mientras se almacena la lámina de dextrano, sino que también reduce la posibilidad de que la lámina de dextrano se dañe antes de fabricar el producto hemostático.

Cuando se enrolla la lámina de dextrano, se debe tener cuidado de no enrollar la lámina de dextrano demasiado firmemente, debido a que dicho procedimiento incrementaría la densidad de la lámina de dextrano. De forma alternativa, se puede desear que se enrolle firmemente la lámina de dextrano para incrementar la densidad de la lámina de dextrano antes de fabricar el producto hemostático.

25 La trombina y fibrinógeno se mezclan entre sí en la proporción analizada en las demás partes de la presente solicitud de patente justo antes de que se desee fabricar el producto hemostático. El mezclado debe proporcionar una dispersión relativamente uniforme de la trombina y fibrinógeno en la mezcla.

30 En determinados modos de realización, la trombina se dispersa en la lámina de dextrano para proporcionar una concentración de trombina de entre aproximadamente 2 y 200 unidades NIH de trombina por centímetro cuadrado de la lámina de dextrano.

En determinados modos de realización, el fibrinógeno se dispersa en la lámina de dextrano para proporcionar una concentración de fibrinógeno de entre aproximadamente 20 y 60 gramos de fibrinógeno por centímetro cuadrado de la lámina de dextrano.

35 La lámina de dextrano se desenrolla y la mezcla de trombina y fibrinógeno se dispersa sobre la superficie de la lámina de dextrano. En determinados modos de realización, la mezcla de trombina y fibrinógeno se dispersa de una manera sustancialmente uniforme sobre la superficie de la lámina de dextrano. Esta dispersión uniforme se desea debido a que posibilita que cada parte del producto hemostático tenga una actividad sustancialmente hemostática.

40 Este procedimiento se repite y las láminas se apilan hasta que el producto hemostático presente una cantidad deseada de actividad hemostática. En determinados modos de realización, el producto hemostático incluye entre aproximadamente 2 y 20 capas de dextrano.

45 La mezcla de trombina y fibrinógeno no se dispone en la capa superior de la lámina de dextrano. Usando esta configuración, la trombina y fibrinógeno se localizan en una localización interior en el producto hemostático. La fabricación del producto hemostático de esta manera potencia la capacidad de retener la trombina y fibrinógeno dentro del producto hemostático, a pesar de que la trombina y fibrinógeno se dispersen en la superficie de la lámina de dextrano.

50 Aunque es posible poner la trombina y fibrinógeno fuera del producto hemostático, una parte de la trombina y fibrinógeno se puede disociar del producto hemostático antes de su uso. En vista del coste de la trombina y fibrinógeno, es deseable que sustancialmente toda la trombina y fibrinógeno permanezcan asociados con el producto hemostático hasta que se desee usar el producto hemostático para maximizar la eficacia del producto hemostático.

A pesar de que la trombina y fibrinógeno se mezclan entre sí antes de disponer la trombina y fibrinógeno en la lámina de dextrano, la trombina y fibrinógeno se dispersan lo suficientemente en la lámina de dextrano de modo

que la trombina y fibrinógeno no reaccionen antes de disponer el producto hemostático en la localización donde se desea la hemostasia.

5 A continuación, el producto hemostático se corta en fragmentos. En determinados modos de realización, los fragmentos se pueden formar en una forma, en general, cuadrada. El tamaño de los fragmentos se puede seleccionar en base al uso pretendido del producto hemostático. Por ejemplo, cuando se pretende el producto hemostático para aplicaciones quirúrgicas, los fragmentos pueden tener un tamaño más pequeño que si el producto hemostático se pretende para aplicaciones en traumatismos.

10 Se puede usar un cúter para cortar el producto hemostático en el tamaño deseado. Además de cortar el producto hemostático en fragmentos, el cúter puede provocar que las capas de láminas de dextrano que sean adyacentes al cúter se compriman entre sí. Esta compresión provoca que las capas de dextrano se mantengan unidas.

En determinados modos de realización, los fragmentos del producto hemostático se envasan al vacío. Además de mantener el producto hemostático estéril, el envasado al vacío también comprime las capas en el producto hemostático, lo que potencia la capacidad de las capas para resistir la separación después de que el producto hemostático se extraiga del envase antes de su uso.

15 De este modo, este procedimiento potencia la capacidad de usar el producto hemostático debido a que las capas en el producto hemostático resisten la separación. Una ventaja del uso de este procedimiento es que no son necesarias etapas adicionales para retener las capas unidas. Adicionalmente, no requiere el uso de componentes adicionales y/o etapas de procesamiento adicionales, lo que podría afectar a la eficacia del producto hemostático.

20 En otro modo de realización de la invención que se dirige a fabricar el producto hemostático, el dextrano se mezcla con agua hasta que se prepara una mezcla sustancialmente homogénea. El dextrano se puede proporcionar en un polvo que tenga una granulación de partícula relativamente fina. El dextrano y agua se pueden seleccionar para que tengan una pureza relativamente alta, tal como se usa típicamente en las aplicaciones médicas. Un ejemplo de una de dichas aguas adecuadas es agua destilada.

25 En una de dichas configuraciones, hay entre aproximadamente 3 gramos y aproximadamente 9 gramos de dextrano con aproximadamente 6 mililitros de agua. En otros modos de realización, hay aproximadamente 6 gramos de dextrano que se mezclan con aproximadamente 6 mililitros de agua. Un experto en la técnica apreciará que se puede usar una variedad de técnicas para mezclar entre sí el dextrano y agua para producir la mezcla sustancialmente homogénea a partir de dextrano y agua. Un ejemplo no limitante de una técnica que se
30 puede usar para mezclar entre sí el dextrano y agua es el electrohilado.

La duración del mezclado que se necesita para preparar la mezcla sustancialmente homogénea de dextrano y agua puede depender de una variedad de factores, tal como el tipo de equipo que se usa para realizar el mezclado. En determinadas configuraciones, este mezclado se realiza durante más de aproximadamente 30 minutos. El mezclado se puede realizar a una temperatura de entre aproximadamente 40 °F y aproximadamente
35 70 °F.

Posteriormente, la trombina se mezcla con la mezcla de dextrano y agua. La trombina se añade a la mezcla de dextrano y agua para proporcionar el producto hemostático a partir de la misma con una concentración de trombina que está entre aproximadamente 20 y 6.000 unidades NIH.

40 La trombina se puede proporcionar en un polvo que tenga una granulación de partícula relativamente fina. La trombina se puede seleccionar para que tenga una pureza relativamente alta, tal como se usa típicamente en aplicaciones médicas.

De forma similar al procedimiento usado para preparar la mezcla de dextrano y agua, se puede usar el electrohilado cuando se mezcla la trombina con la mezcla de dextrano y agua. El mezclado de trombina con la mezcla de dextrano y agua se puede realizar a una temperatura de entre aproximadamente 40 °F y
45 aproximadamente 70°F.

La duración del mezclado que se necesita para preparar la mezcla sustancialmente homogénea de trombina y agua puede depender de una variedad de factores, tal como el tipo de equipo que se usa para realizar el mezclado. En determinadas configuraciones, el mezclado se realiza durante entre aproximadamente 10 y 30 minutos. En otras configuraciones, el mezclado se realiza durante aproximadamente 1 hora.

50 Una vez que se completa el mezclado, la mezcla se introduce en una máquina de electrohilado. La máquina de electrohilado se configura para que produzca una lámina que tenga una anchura de hasta aproximadamente 1 metro. Sin embargo, también se pueden usar anchuras más cortas dependiendo de las dimensiones deseadas para el producto hemostático.

55 Se dispone una lámina de liberación debajo de la máquina de electrohilado sobre la que se disponen las fibras. La lámina de liberación proporciona soporte para las fibras durante el procesamiento y corte. La lámina de

liberación se debe seleccionar para que no interactúe con los componentes que se usan en la fabricación del producto hemostático. La lámina de liberación se puede configurar para que se separe del producto después de que se complete el corte y/u otro procesamiento.

- 5 Debido a factores tales como los problemas asociados con la incorporación del fibrinógeno con los demás componentes utilizados en la formación del producto hemostático, el fibrinógeno se puede proporcionar en una superficie de una de las capas en el producto hemostático en lugar de incorporarse en una o más de las capas.

El procedimiento de la presente invención se describe en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan como una ilustración de la invención y no pretenden limitar la invención.

Ejemplos

- 10 El dextrano se mezcla con una cantidad eficaz de agua para formar una solución acuosa de dextrano. La solución acuosa de dextrano se electrohila para formar una lámina de dextrano electrohilado.

- 15 La trombina y fibrinógeno se mezclaron entre sí y, a continuación, se dispersaron en la lámina de dextrano electrohilado. La trombina se distribuyó a una velocidad de entre aproximadamente 1,3 y 2,7 unidades NIH por centímetro cuadrado de la lámina de dextrano electrohilado. El fibrinógeno se distribuyó a una velocidad de entre aproximadamente 3,6 y 7,4 unidades NIH por centímetro cuadrado de la lámina de dextrano electrohilado.

Este procedimiento se repitió hasta que hubo 8 capas de la lámina de dextrano electrohilado en una configuración apilada. La mezcla de trombina y fibrinógeno no se dispersó en la superficie de la capa superior. La lámina de dextrano electrohilado tiene un espesor de entre aproximadamente 1 y 3 milímetros.

- 20 A continuación, se usó un cúter para cortar el producto hemostático en fragmentos que tenían una anchura de aproximadamente 4,8 centímetros y una longitud de aproximadamente 4,8 centímetros. Además de formar fragmentos de un tamaño deseado, el corte provoca que las capas de dextrano electrohilado se empujen entre sí. Este procedimiento provocó que las capas de dextrano electrohilado resistieran la separación. Los fragmentos del producto hemostático se envasaron al vacío para su almacenamiento hasta su uso. Además de prevenir la contaminación del producto hemostático, el envasado al vacío provocó que las capas del dextrano electrohilado se presionaran entre sí.

Se usó un producto sellante de fibrina absorbible disponible comercialmente bajo la designación TACHOSIL (Nycomed) para comparar la eficacia del producto hemostático descrito en la presente solicitud de patente.

- 30 El producto TACHOSIL contiene una esponja de colágeno equino que se reviste en uno de sus lados con la trombina y fibrinógeno. El producto TACHOSIL contiene entre 3,6 y 7,4 miligramos de fibrinógeno humano por centímetro cuadrado del producto y entre 1,3 y 2,7 unidades NIH de trombina humana por centímetro cuadrado del producto.

- 35 Utilizando la información precedente en relación con la concentración de trombina y fibrinógeno en el producto TACHOSIL, el producto TACHOSIL se cortó en pedazos cuadrados para proporcionar una cantidad de trombina y fibrinógeno en cada pedazo del producto TACHOSIL que era aproximadamente igual a la cantidad de trombina y fibrinógeno sobre el producto hemostático que se preparó anteriormente.

Se evaluó la eficacia hemostática del producto hemostático de la presente solicitud de patente y el producto TACHOSIL usando el modelo de lesión hepática de cerdo, que se ha usado previamente para evaluar la eficacia hemostática. El modelo de lesión hepática de cerdo posibilita realizar pruebas múltiples en un animal individual.

- 40 Se realizaron las pruebas usando cerdas hembra adultos domésticos de raza indiferente, que tenían un peso de entre aproximadamente 50 y 70 kilogramos. Cada animal se sometió a un examen inicial para verificar que el animal tenía buena salud. Antes del procedimiento, los animales se pusieron en cuarentena durante tres días, durante los que se les proporcionó a los animales alimento y agua a voluntad.

- 45 Antes de iniciar el procedimiento, se administró anestesia al animal. Durante el procedimiento, se administró anestesia y mantenimiento de líquidos al animal. Se dispuso una almohadilla térmica debajo del animal durante el procedimiento para que asistiera en el mantenimiento de la temperatura corporal del animal durante el procedimiento.

- 50 Se realizó una laparotomía de línea media para proporcionar acceso a los órganos abdominales donde se iban a realizar las biopsias hepáticas. Se usó un sacabocados para crear cada biopsia hepática. Cada una de las biopsias hepáticas tiene una anchura de aproximadamente 8 milímetros y una profundidad de aproximadamente 4 milímetros. La biopsia hepática cilíndrica se extrajo quirúrgicamente con una tijera.

Se observó la presencia de hemorragia libre continua en el sitio de la biopsia durante aproximadamente 20-25 segundos. Luego, el producto hemostático se aplicó al sitio de la biopsia. El producto hemostático se mantuvo en su lugar con presión manual durante aproximadamente 20 segundos.

A continuación, se retiró la presión manual mientras se dejó el producto hemostático en el sitio de la biopsia. El sitio de la biopsia se observó durante aproximadamente 2 minutos para detectar signos visibles de hemorragia activa.

5 Si la hemorragia persistía, se disponía un producto hemostático adicional sobre el sitio de la biopsia. El producto hemostático se mantuvo en su lugar con presión manual durante aproximadamente 20 segundos. Luego, se retiró la presión manual mientras se dejó el producto hemostático en el sitio de la biopsia. El sitio de la biopsia se observó durante aproximadamente 2 minutos para detectar signos visibles de hemorragia activa. Este procedimiento se repitió durante hasta 4 veces si la hemorragia no se había detenido previamente.

10 Como control, se usó el sacabocados para biopsias para crear una biopsia hepática que tuviera una anchura de aproximadamente 8 milímetros y una profundidad de aproximadamente 4 milímetros. La biopsia se observó durante aproximadamente 2 minutos. Durante este periodo de tiempo, la biopsia no dejó de sangrar.

Las pruebas usando el producto hemostático de la presente solicitud de patente, el producto TACHOSIL y el control, se realizaron en un orden aleatorio para minimizar el posible efecto provocado por el orden en el que el producto hemostático se usó durante la evaluación.

15 El orden en que se realizó la evaluación de los agentes hemostáticos y los resultados obtenidos a partir de dichas evaluaciones se exponen en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Agente para hemostasia	Número de compresiones para lograr la hemostasia	Tiempo para lograr la hemostasia (minutos)
Tachosil	2	4
La presente invención	1	2
La presente invención	2	4
Control	n/a	n/a
Tachosil	4	8
Control	n/a	n/a
La presente invención	1	2
Tachosil	2	4

La evaluación se repitió usando 5 animales adicionales. El orden en el que se usaron los productos hemostáticos en los 5 animales adicionales también fue aleatorio.

20 Los resultados de la primera evaluación expuestos en la tabla 1 se combinaron con los resultados de los 5 animales adicionales. Hubo un total de 18 muestras para cada uno de los productos hemostáticos de la presente solicitud de patente y el producto TACHOSIL.

25 Para estas 18 muestras, la media del tiempo para que el producto hemostático de la presente solicitud de patente provocara la hemostasia fue de 2,9 minutos con una desviación estándar de 1,7 minutos. Para estas 18 muestras, la media del tiempo para que el producto TACHOSIL provocara la hemostasia fue de 4,7 minutos con una desviación estándar de 1,4 minutos. El producto hemostático de la presente solicitud de patente proporcionó, de este modo, una reducción del tiempo para lograr la hemostasia de prácticamente dos minutos.

30 La sangre animal se evaluó antes de la biopsia y después de que se lograra la hemostasia para detectar posibles cambios en la hematología. No hubo ninguna diferencia significativas en los resultados de hematología para el producto hemostático de la presente solicitud de patente y el producto TACHOSIL.

Los coágulos proporcionados por el producto hemostático de la presente solicitud de patente se compararon con los coágulos proporcionados por el producto TACHOSIL usando patología. La fibrina fue identificable en todas las biopsias tratadas con el producto hemostático de la presente solicitud de patente. Por otra parte, la fibrina no fue identificable en 5 de las 18 biopsias tratadas con el producto TACHOSIL.

35 El número total de biopsias que necesitaron compresiones adicionales para el producto hemostático de la presente solicitud de patente fue de 5. El número total de biopsias que necesitaron compresiones adicionales para el producto TACHOSIL fue de 17. El producto hemostático de la presente solicitud de patente representa,

de este modo, una reducción de las biopsias que necesitan compresiones adicionales de más de un 70 % en comparación con el producto TACHOSIL.

5 El número total de compresiones adicionales necesarias para proporcionar la hemostasia con el producto hemostático de la presente solicitud de patente fue de 8. El número total de compresiones adicionales necesarias para proporcionar la hemostasia para el producto TACHOSIL fue de 24. El producto hemostático de la presente solicitud de patente representa, de este modo, una reducción de las compresiones adicionales de más de un 60 % en comparación con el producto TACHOSIL.

10 Se cree que la configuración de "cesta" del producto hemostático de la presente solicitud de patente permitió el atrapamiento de eritrocitos dispersados por todas partes de la biopsia. Por otra parte, el producto TACHOSIL dio como resultado la captura de láminas de eritrocitos en la base del sitio de la biopsia o entre áreas de material de implante amorfo.

15 Debido a que la trombina y fibrinógeno usados en el producto TACHOSIL se obtienen a partir de plasma humano, hay un riesgo de que el producto TACHOSIL pueda contener agentes infecciosos. Otra ventaja del producto hemostático de la presente invención sobre TACHOSIL es que el producto hemostático de la presente invención parece permanecer estable a una temperatura más alta que el producto TACHOSIL.

20 Aunque no se realizó una comparación directa, la base de dextrano electrohilado usada en el producto hemostático producido de acuerdo con la presente invención se disuelve rápidamente tras el contacto con líquidos. El dextrano se absorbe en el cuerpo en un marco temporal relativamente corto que varía desde minutos a unos días. El rápido agotamiento del portador de dextrano puede proporcionar resultados beneficiosos junto con la reducción del riesgo de inflamación y cicatrización.

25 Por el contrario, la esponja de colágeno usada en el producto TACHOSIL se descompone durante un periodo de tiempo mucho más largo, tal como hasta de aproximadamente 4 meses. Este aspecto del producto TACHOSIL se indica por el fabricante como un rasgo, debido a que se indica que la esponja de colágeno retiene los coágulos de fibrina en la superficie de la herida para lograr la hemostasia. La absorción lenta de colágeno se puede asociar con un riesgo incrementado de inflamación y cicatrización.

El dextrano electrohilado usado en el producto hemostático proporciona a este producto hemostático un nivel más alto de flexibilidad en comparación con la esponja de colágeno usada en el producto TACHOSIL. Esta flexibilidad potenciada posibilita que el producto hemostático descrito en la presente solicitud de patente se ajuste más fácilmente a la superficie de la herida que el producto TACHOSIL.

30 En la descripción detallada precedente, se hace referencia a los dibujos adjuntos, que forman una parte de la misma, y en los que se muestran a modo de ilustración modos de realización específicos en los que se puede poner en práctica la invención. En este sentido, se usa la terminología direccional, tal como "superior", "inferior", "frontal", "trasero", "principal", "final", etc., con referencia a la orientación de la(s) figura(s) que se describen. Debido a que los componentes de los modos de realización se pueden posicionar en una serie de orientaciones diferentes, se usa la terminología direccional con propósitos de ilustración y de ninguna manera es limitante. Se ha de entender que se pueden utilizar otros modos de realización y se pueden hacer cambios estructurales o lógicos.

40 Se contempla que los rasgos divulgados en la presente solicitud, así como los descritos en las solicitudes a las que anteriormente se hace referencia explícitamente, se pueden mezclar y combinar para adecuarse a circunstancias particulares. Diversas otras modificaciones y cambios serán evidentes para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un producto hemostático que comprende:
fabricar una pluralidad de capas hemostáticas que comprenden cada una:
5 formar un soporte de dextrano electrohilado; y
distribuir al menos un agente hemostático en el soporte de dextrano electrohilado, en el que el al menos un agente hemostático se selecciona del grupo que consiste en trombina y fibrinógeno; y
disponer las capas hemostáticas en una configuración apilada; y
10 cortar el producto hemostático en al menos dos fragmentos usando un cúter; y fusionar las capas hemostáticas adyacentes al cúter.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el soporte de dextrano electrohilado comprende un primer lado de soporte y un segundo lado de soporte que es opuesto al primer lado de soporte, en el que el un agente hemostático se distribuye en el primer lado de soporte y en el que las capas hemostáticas se apilan de modo que el primer lado de soporte y el segundo lado de soporte en soportes de dextrano electrohilado adyacentes sean adyacentes entre sí.
15
3. El procedimiento de la reivindicación 1, y que comprende además disponer una capa hemostática superior de modo que un segundo soporte de dextrano electrohilado sea adyacente al primer lado de soporte en una capa superior de la pluralidad de capas hemostáticas, en el que el producto hemostático comprende entre aproximadamente 2 y 20 de las capas hemostáticas y en el que el número de capas hemostáticas en el producto hemostático se selecciona en base a una cantidad deseada de la capacidad hemostática del producto hemostático.
20
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el fibrinógeno se dispone en el soporte de dextrano electrohilado a una concentración de entre aproximadamente 20 y 60 miligramos por centímetro cuadrado del soporte de dextrano electrohilado, en el que la trombina se dispone en el soporte de dextrano electrohilado a una concentración de entre aproximadamente 2 y 200 unidades NIH por centímetro cuadrado del soporte de dextrano y en el que la trombina y fibrinógeno se disponen en el soporte de dextrano electrohilado de una manera sustancialmente uniforme.
25
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la trombina y el fibrinógeno se mezclan entre sí antes de distribuir el al menos un agente hemostático y en el que la trombina es trombina de salmón y el fibrinógeno es fibrinógeno de salmón.
30
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el producto hemostático comprende además un material de soporte seleccionado del grupo que consiste en gasa, dextrano electrohilado comprimido, polímeros de poli(ácido glicólico), polímeros de poli(ácido láctico), polímeros de caprolactona y nailon cargado.
7. El procedimiento de la reivindicación 1, y que comprende además comprimir la capa hemostática a una altura que sea menor que una altura inicial de la capa hemostática, en el que la compresión provoca que la altura de la capa hemostática se reduzca en al menos un 75 por ciento en comparación con la altura inicial de la capa hemostática o envasar el producto hemostático para prevenir que el producto hemostático absorba humedad y mantener el producto hemostático en una configuración comprimida.
35
8. Un procedimiento de preparación de un producto hemostático que comprende:
40 fabricar una pluralidad de capas hemostáticas que comprenden cada una:
formar un soporte de dextrano electrohilado; y
distribuir al menos un agente hemostático en el soporte de dextrano electrohilado, en el que el al menos un agente hemostático se selecciona del grupo que consiste en trombina y fibrinógeno;
disponer las capas hemostáticas en una configuración apilada; y
45 envasar al vacío el producto hemostático en una configuración comprimida.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el soporte de dextrano electrohilado comprende un primer lado de soporte y un segundo lado de soporte que es opuesto al primer lado de soporte, en el que el un agente hemostático se distribuye en el primer lado de soporte y en el que las capas hemostáticas se apilan de modo que el primer lado de soporte y el segundo lado de soporte en soportes de dextrano electrohilado adyacentes sean adyacentes entre sí.
50

- 5
- 10
- 15
- 20
10. El procedimiento de la reivindicación 8, y que comprende además disponer una capa hemostática superior de modo que un segundo soporte de dextrano electrohilado sea adyacente al primer lado de soporte en una capa superior de la pluralidad de capas hemostáticas, en el que el producto hemostático comprende entre aproximadamente 2 y 20 de las capas hemostáticas y en el que el número de capas hemostáticas en el producto hemostático se selecciona en base a una cantidad deseada de la capacidad hemostática del producto hemostático.
 11. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el fibrinógeno se dispone en el soporte de dextrano electrohilado a una concentración de entre aproximadamente 20 y 60 miligramos por centímetro cuadrado del soporte de dextrano electrohilado, en el que la trombina se dispone en el soporte de dextrano electrohilado a una concentración de entre aproximadamente 2 y 200 unidades NIH por centímetro cuadrado del soporte de dextrano electrohilado y en el que la trombina y fibrinógeno se disponen en el soporte de dextrano electrohilado de una manera sustancialmente uniforme.
 12. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la trombina y el fibrinógeno se mezclan entre sí antes de distribuir el al menos un agente hemostático y en el que la trombina es trombina de salmón y el fibrinógeno es fibrinógeno de salmón.
 13. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el producto hemostático comprende además un material de soporte seleccionado del grupo que consiste en gasa, dextrano electrohilado comprimido, polímeros de poli(ácido glicólico), polímeros de poli(ácido láctico), polímeros de caprolactona y nailon cargado.
 14. El procedimiento de la reivindicación 8, y que comprende además comprimir la capa hemostática a una altura que sea menor que una altura inicial de la capa hemostática, en el que la compresión provoca que la altura de la capa hemostática se reduzca en al menos en un 75 por ciento en comparación con la altura inicial de la capa hemostática o envasar el producto hemostático para prevenir que el producto hemostático absorba humedad.

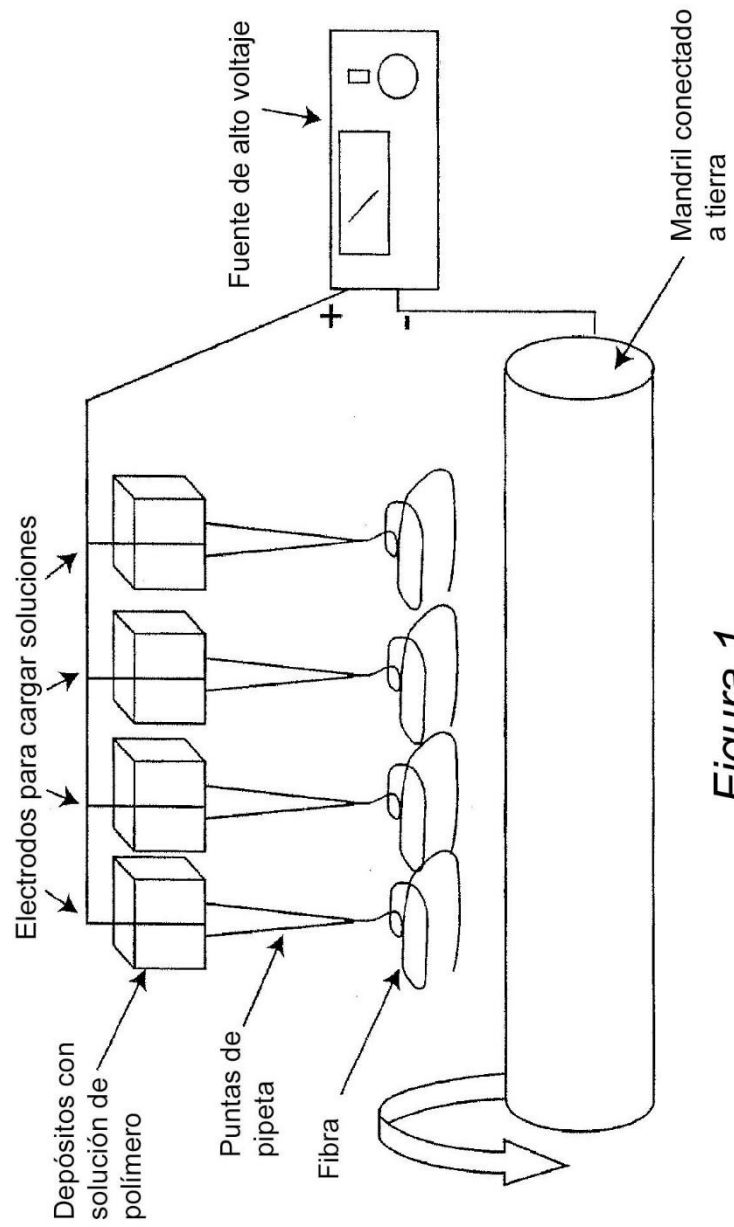


Figura 1

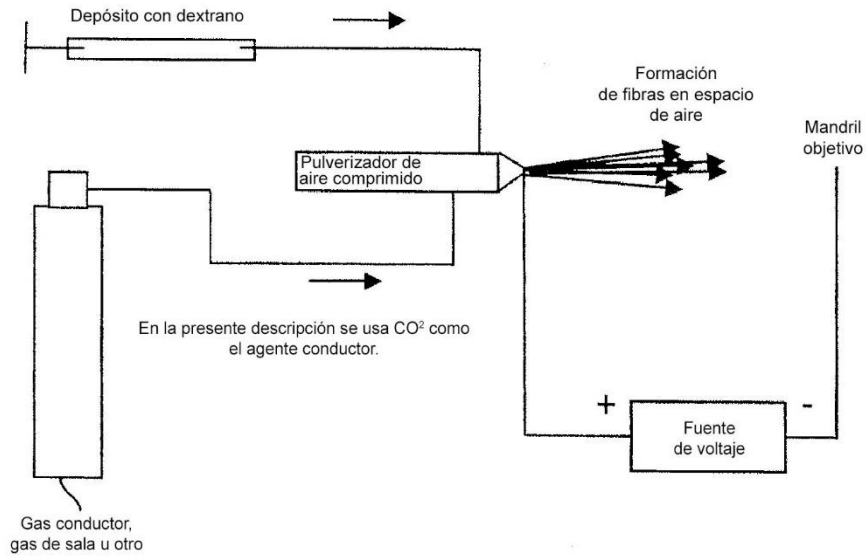


Figura 2A

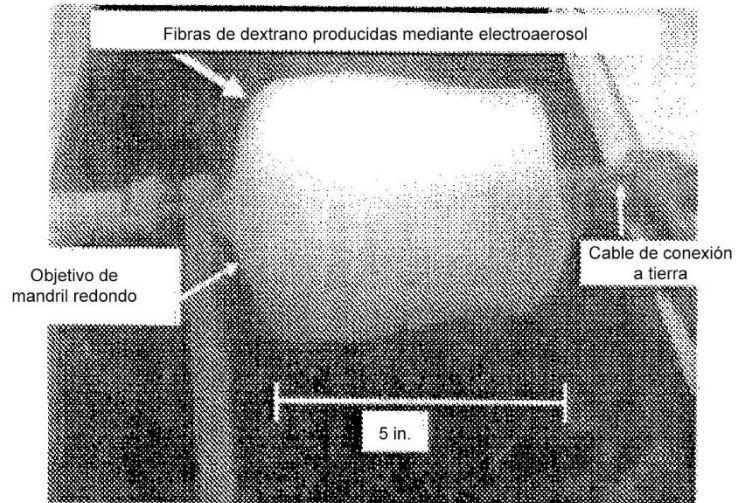


Figura 2B

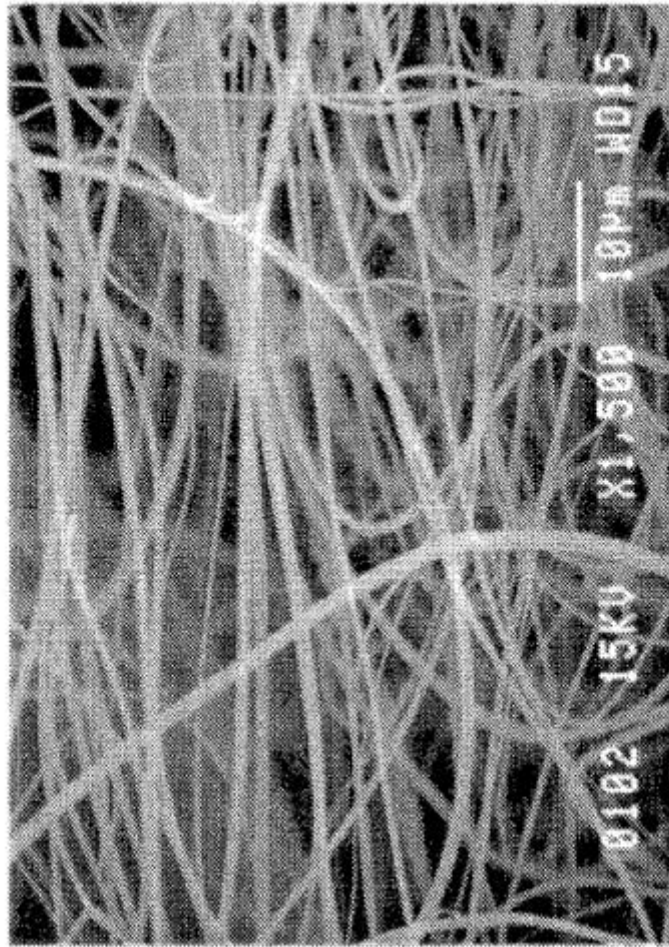


Figura 3

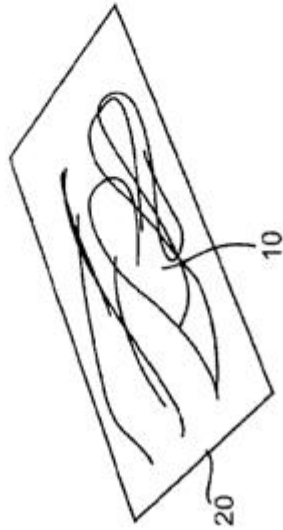


Figura 4A

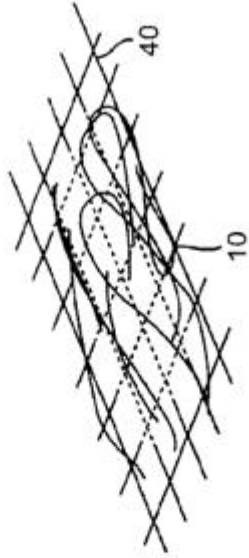


Figura 4B

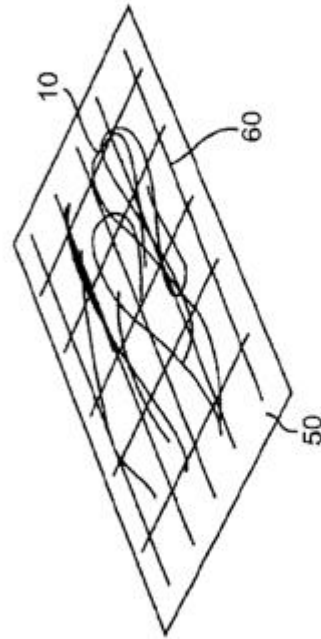


Figura 4C

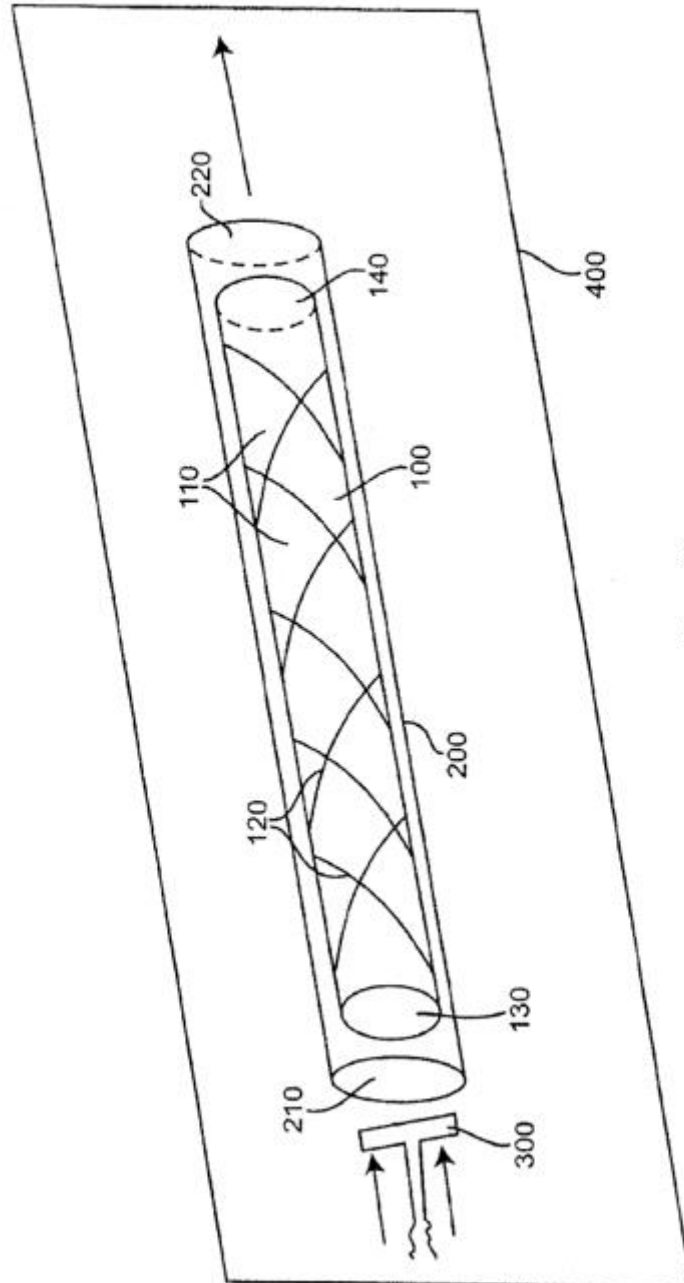


Figura 4D

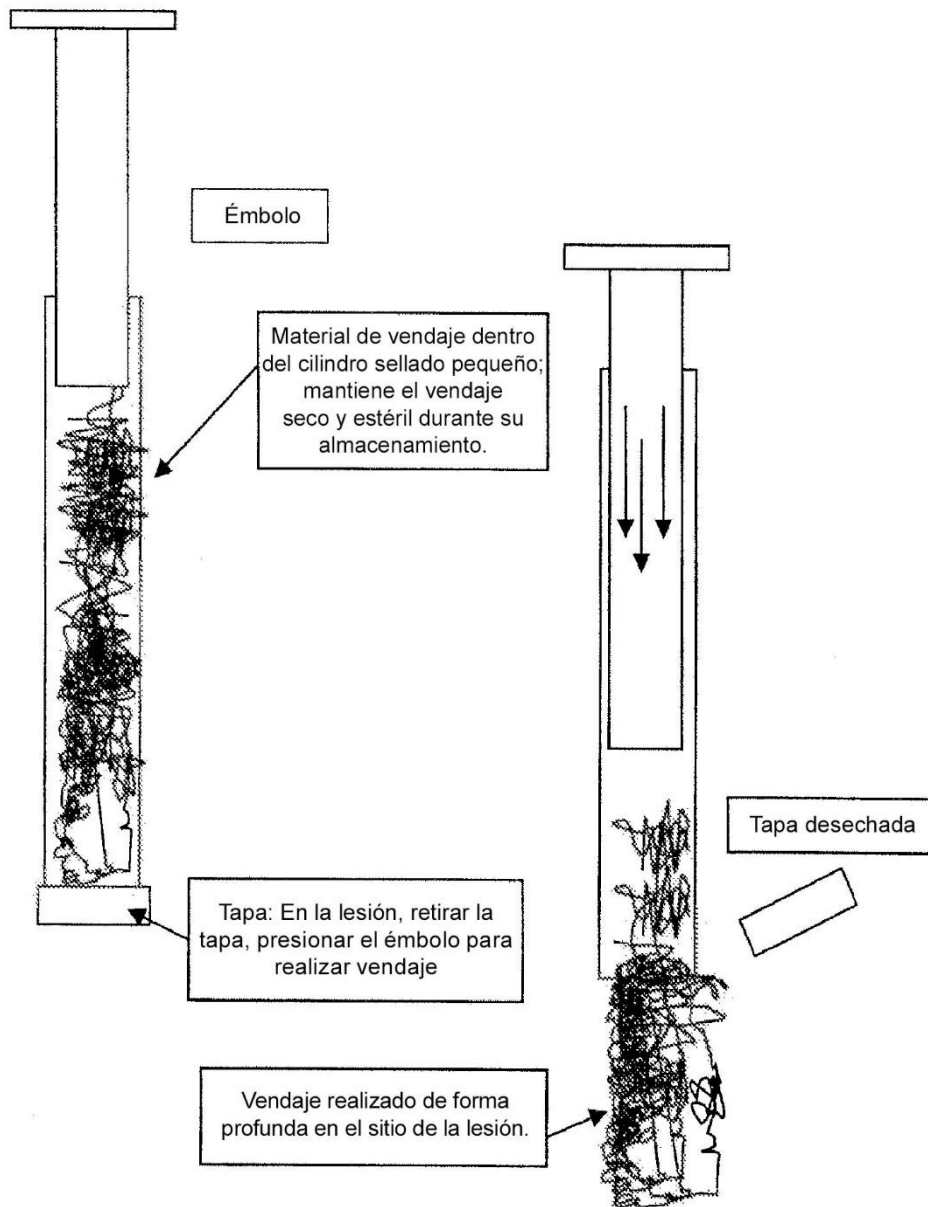


Figura 4E

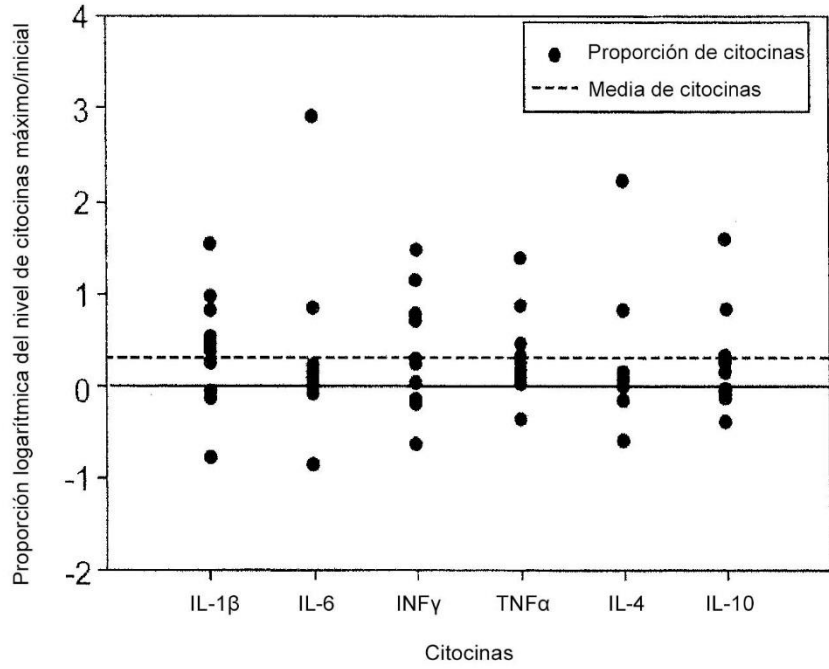


Figura 5A

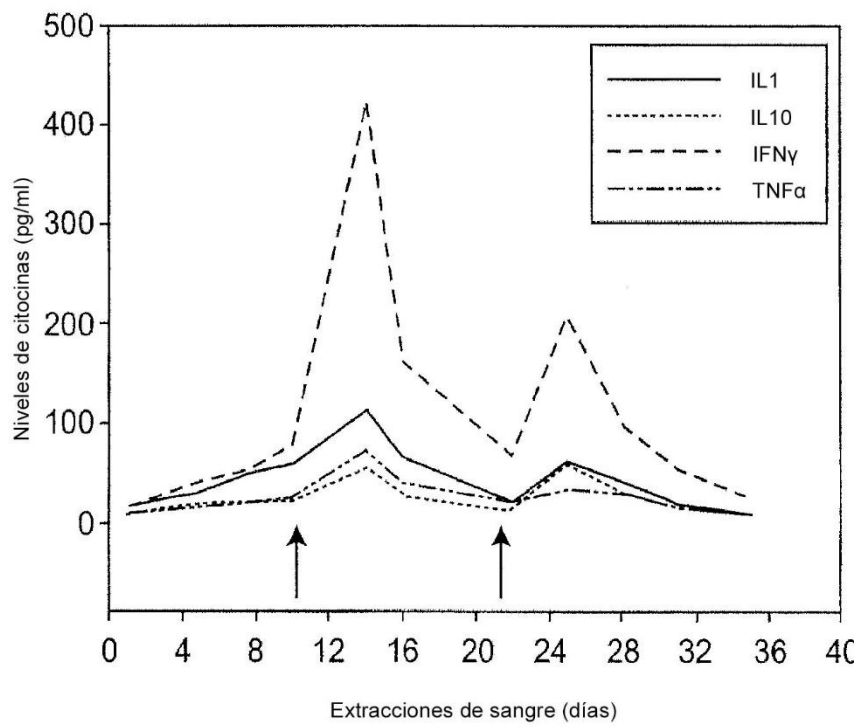
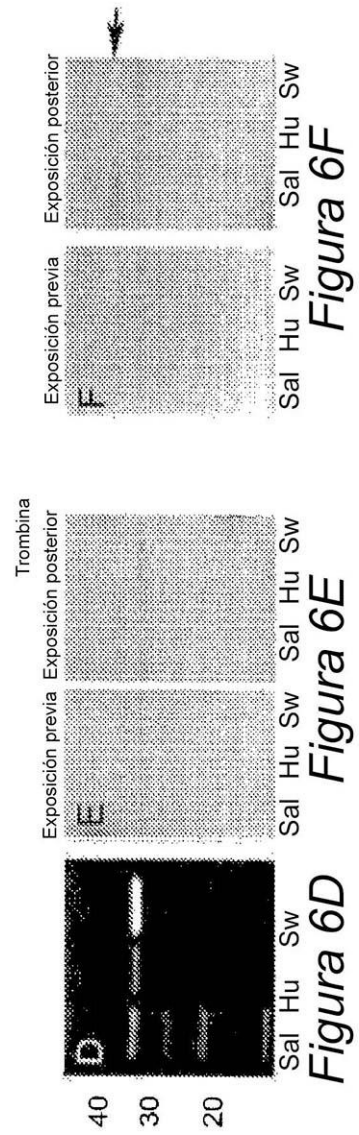
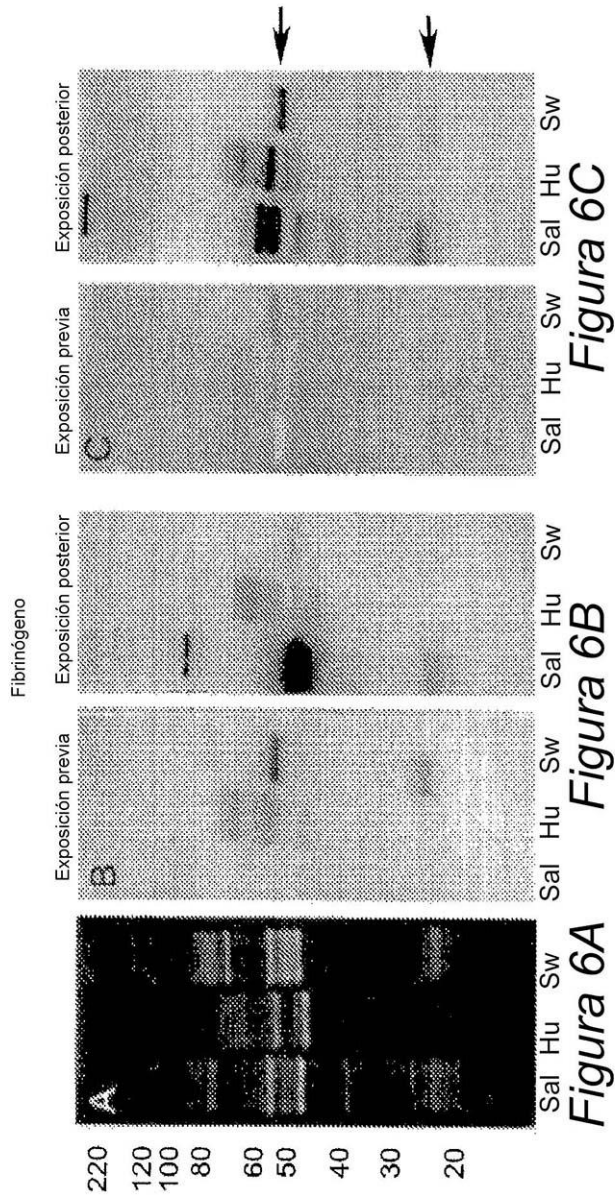


Figura 5B



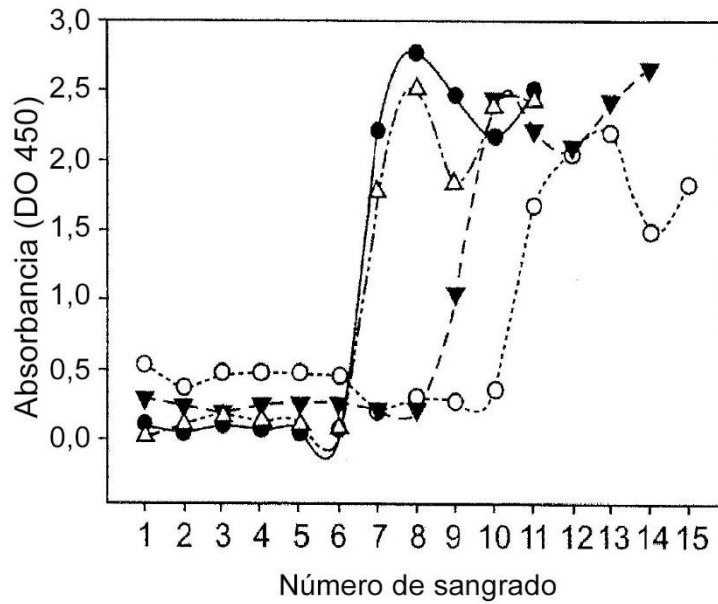


Figura 7A

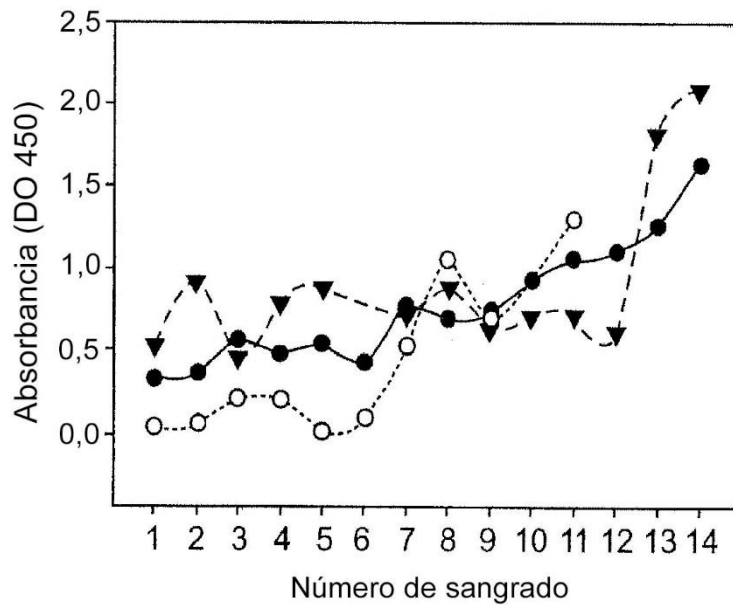


Figura 7B

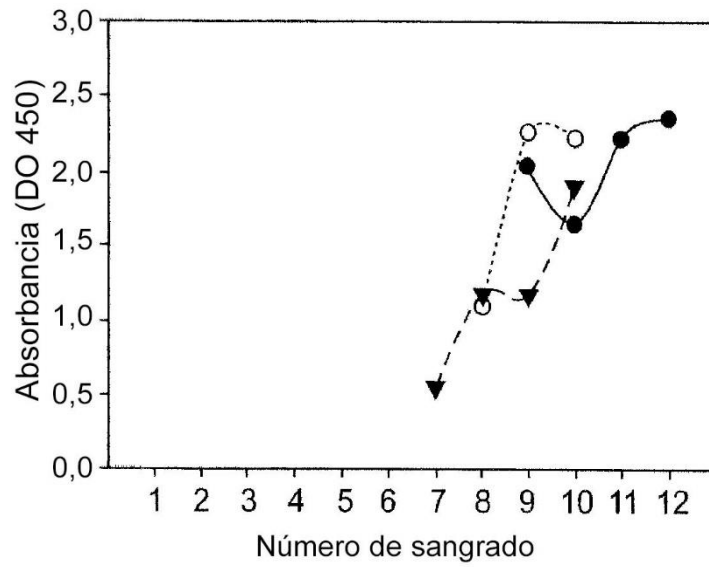


Figura 7C

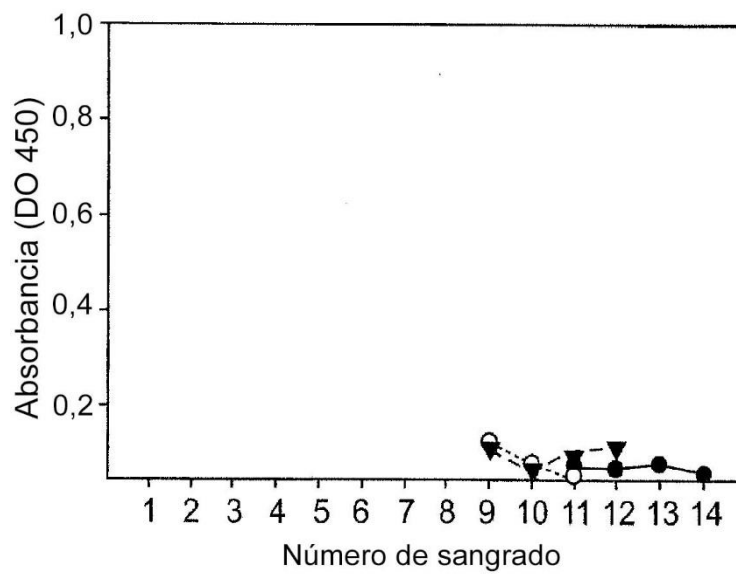


Figura 7D

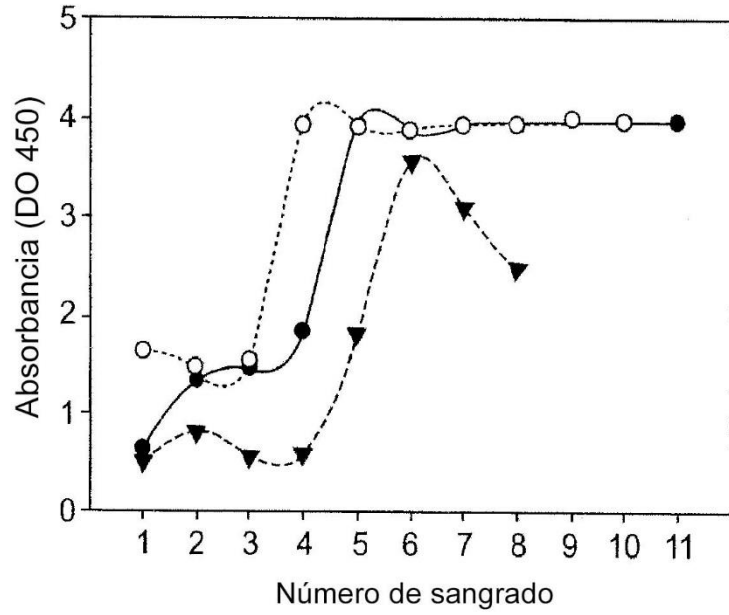


Figura 8A

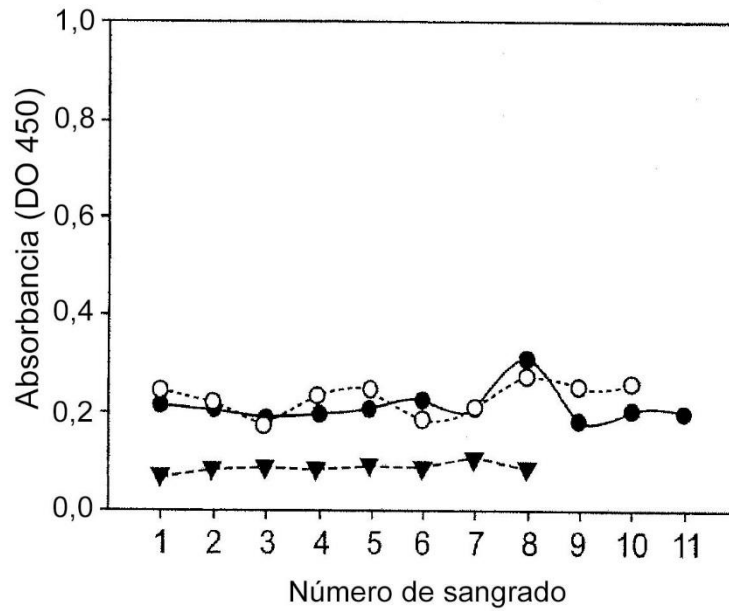


Figura 8B

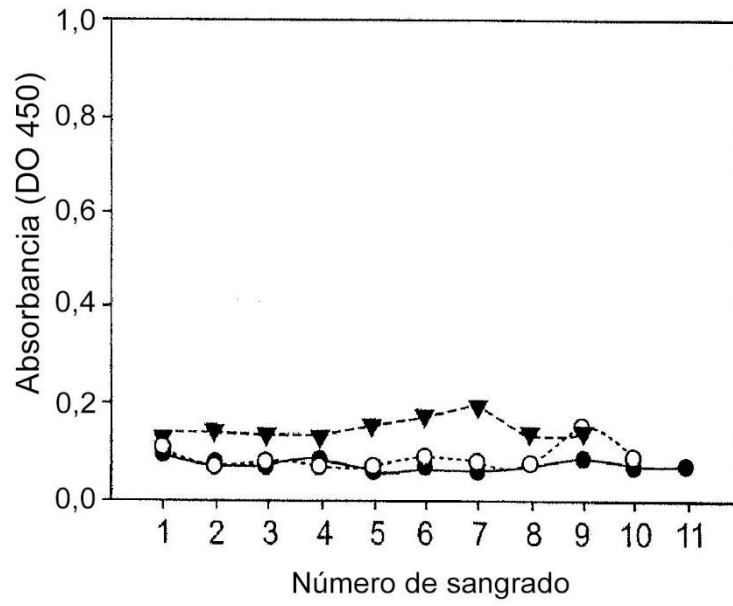


Figura 8C

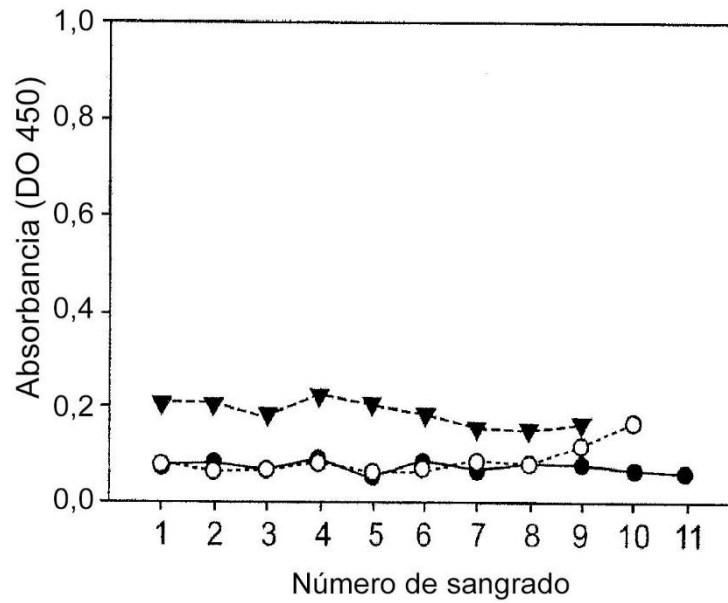


Figura 8D

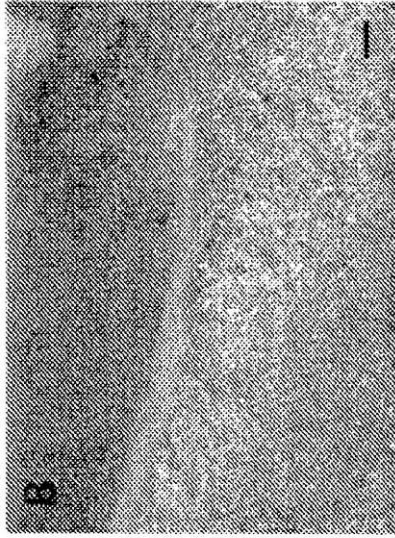


Figura 9B



Figura 9D



Figura 9A

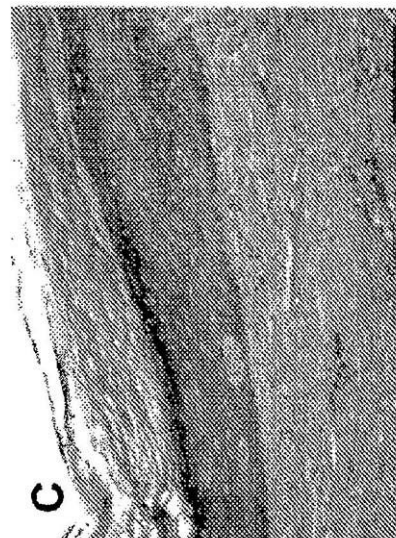


Figura 9C

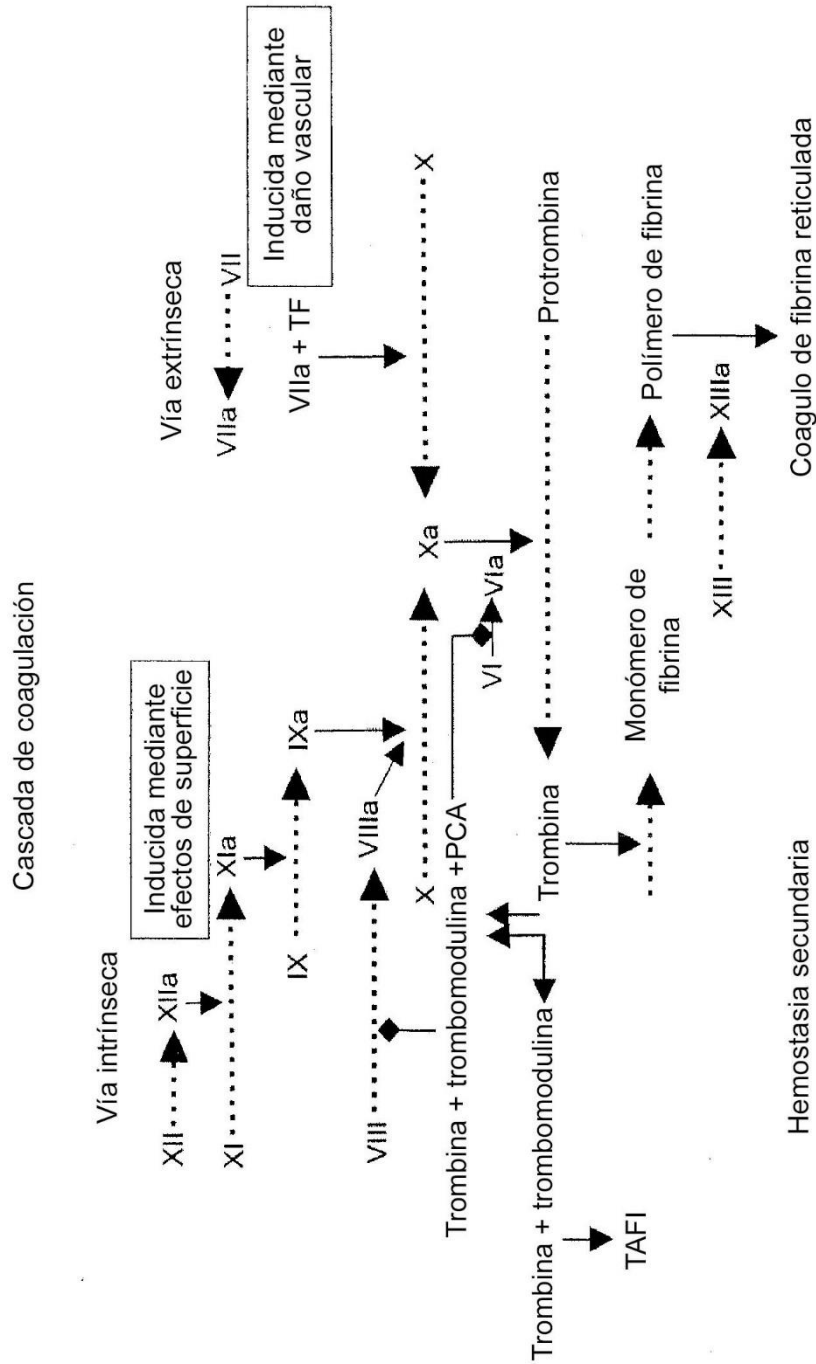


Figura 10