

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 086**

51 Int. Cl.:

A61L 15/26 (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)
A61L 15/38 (2006.01)
A61L 15/42 (2006.01)
A61L 15/58 (2006.01)
A61L 15/40 (2006.01)
A61L 31/00 (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2023 PCT/EP2023/055892**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.09.2023 WO23170148**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2023 E 23710700 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2024 EP 4262901**

54 Título: **Producto sanitario biodegradable no poroso, y métodos para fabricar y utilizar el mismo**

30 Prioridad:

09.03.2022 EP 22161125

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TSCHETSCHKOWITSCH, KLAUS y
COVINI, CAROLINE**

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 976 086 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

Producto sanitario biodegradable no poroso, y métodos para fabricar y utilizar el mismo

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a productos sanitarios biodegradables no porosos y, en particular, a productos de este tipo que comprenden una capa estructural de tipo laminar y un componente adhesivo de varias capas activable con agua. La invención se refiere además a métodos para fabricar y utilizar los productos sanitarios biodegradables no porosos.

Las realizaciones de la invención se han desarrollado especialmente para fabricar productos sanitarios biodegradables, no porosos, flexibles pero resistentes a la rotura, donde el componente adhesivo de los productos los hace especialmente útiles como hemostático en el tratamiento y/o la prevención de hemorragias leves a graves, así como arteriales. A continuación, se describirán las realizaciones de la invención con referencia a estas aplicaciones. Sin embargo, se apreciará que la invención no se limita a este campo específico de uso.

Antecedentes de la invención

20 Cualquier análisis de la técnica anterior a lo largo de la memoria descriptiva no debería considerarse de ninguna manera como una admisión de que tal técnica es ampliamente conocida o forma parte del conocimiento general común en el campo.

25 Los hemostáticos se conocen en la técnica como medidas complementarias para mejorar la hemostasia durante las intervenciones quirúrgicas. En concreto, los hemostáticos se utilizan para el control de la hemorragia cuando persiste el sangrado residual. Los hemostáticos tópicos abarcan una amplia variedad de productos, configurados normalmente para su aplicación en entornos quirúrgicos complicados o para pacientes afectados por trastornos de coagulación congénitos o adquiridos.

30 Por ejemplo, se conocen los *hemostáticos mecánicos* que comprenden gelatina porcina, celulosa oxidada, colágeno bovino y/o esferas de polisacáridos de origen vegetal. Dichos hemostáticos actúan iniciando la activación y agregación de plaquetas, así como formando una matriz en el sitio de la hemorragia a través de la cual se media la coagulación.

35 Los hemostáticos mecánicos se configuran regularmente para absorber volúmenes relativamente grandes de líquido, es decir, volúmenes varias veces el propio peso del hemostático y están disponibles en formas de esponja, polvo y granulares. Necesariamente, la absorción de volúmenes relativamente grandes de líquido conduce al hinchamiento del hemostático, que, una vez aplicado, puede dar lugar a complicaciones por los efectos de compresión ejercidos por el hemostático sobre los tejidos adyacentes. Además, los hemostáticos mecánicos no son biológicamente activos y, por lo tanto, no son adecuados para usar en pacientes con un trastorno de la coagulación, ya que dependen de la propia capacidad del paciente para formar un coágulo de fibrina a fin de detener una hemorragia. Sin embargo, si la inducción de la formación de coágulos por sí sola, cuando está mediada por hemostáticos mecánicos, es suficiente para evitar fugas de tejidos lesionados, como la fuga biliar durante la cirugía hepática o la fuga pancreática durante la cirugía pancreática, y si los hemostáticos mecánicos son selladores apropiados en este contexto sigue siendo objeto de controversia.

45 Por el contrario, los selladores hemostáticos, que, como indica la nomenclatura, normalmente se usan como hemostáticos y como selladores también se conocen. Dichos selladores suelen ser líquidos de baja viscosidad que solo se polimerizan en el sitio de la lesión, traumatismo o cirugía, es decir *in situ*, tal como para formar una película sólida y conectarse atraumáticamente a sí mismos y a los tejidos adyacentes a través de la polimerización covalente. En este grupo de hemostáticos, se distinguen habitualmente los selladores sintéticos que comprenden cianoacrilatos y/o polietilenglicol-PEG y los selladores semisintéticos que comprenden selladores derivados de albúmina de glutaraldehído. La reacción de polimerización es una reacción no enzimática, reacción química y, por lo tanto, es independiente de la cascada de coagulación sanguínea. Los selladores sintéticos y semisintéticos generalmente no son biodegradables como tales y la mayoría de los componentes poliméricos finalmente necesitan eliminarse del cuerpo del paciente. A este respecto, cabe destacar que las consideraciones de seguridad con los selladores a base de PEG incluyen el riesgo de deterioro de la función renal, debido al aclaramiento renal del polietilenglicol.

60 Los selladores a base de PEG se fabrican tanto como almohadillas de diferentes tamaños como en forma de productos fluidos. Dada la propensión de PEG a hincharse, se debe tener precaución al aplicar tales selladores cerca de tejidos sensibles a la compresión, como los nervios. Si bien las reacciones alérgicas al PEG aún son raras, las alergias a tales excipientes son cada vez más frecuentes y pueden ser graves. De forma similar, se deben considerar las reacciones alérgicas a los productos que contienen albúmina además de tener en cuenta el riesgo potencial de transmisión de enfermedades transmisibles o virus del componente de albúmina sérica humana.

65 Si bien se sabe que los selladores a base de cianoacrilato se polimerizan muy rápidamente, esta reacción de polimerización es una reacción exotérmica, que puede dañar los tejidos adyacentes a través del calor que genera.

Además de lo anterior, se conocen productos hemostáticos adhesivos, que comprenden fibrinógeno y trombina para participar activamente al final de la cascada de coagulación a fin de formar un coágulo de fibrina hemostático. Tales productos están disponibles, por ejemplo, en forma fluida líquida (pegamentos de fibrina) o en asociación con vellón de colágeno rígido (parche), y son particularmente adecuados para su aplicación en pacientes afectados por trastornos de coagulación congénitos o adquiridos. Un aspecto es la velocidad de la hemostasia, las características del coágulo de fibrina y el perfil de seguridad del agente. En concreto, una concentración de fibrinógeno más alta tiende a producir un efecto más fuerte, pero un coágulo de formación lenta, mientras que concentraciones más altas de trombina dan como resultado una rápida formación de coágulos, pero el coágulo formado no es tan fuerte.

Los adhesivos de fibrina líquida normalmente se aplican por medio de un sistema de jeringa simple o doble para permitir la formación de coágulos *in situ*. Las preocupaciones de seguridad incluyen el hecho de que cuando se usan sistemas de jeringa, se debe tener especial cuidado de no inyectar ninguno de los adhesivos líquidos que contienen trombina por vía intravascular porque esto puede conducir fácilmente a una trombosis, hipotensión y potencialmente incluso la muerte. Además, los adhesivos de fibrina líquida no son adecuados para detener hemorragias graves o incluso arteriales debido al efecto de flujo de la sangre que fluye, es decir, tienden a eliminarse simplemente por lavado antes de ejercer su función.

En comparación directa, los adhesivos de fibrina sólida, que comprenden un soporte mecánico tal como el que ofrece un colágeno o una matriz de celulosa oxidada, no sufren el efecto de transmisión y, por lo tanto, también se usan en el contexto de las hemorragias más fuertes. Sin embargo, el soporte mecánico proporcionado por el colágeno o las matrices de celulosa oxidada de tales parches, de nuevo, suele ser limitado, ya que estos materiales son regularmente rígidos y/o frágiles y solo tienen poca flexibilidad o resistencia a la presión de rotura.

Por lo tanto, con el fin de ser lo suficientemente estable para ser manipulado por un cirujano, así como para soportar las presiones ejercidas por una hemorragia grave, estos parches suelen ser estructuras claramente tridimensionales, tales como esponjas o tacos relativamente gruesos, es decir, que con frecuencia tienen un espesor en el intervalo de uno a varios milímetros. Además, los parches de fibrina suelen ser porosos, lo que los hace menos adecuados como selladores en circunstancias en las que las fugas deben detenerse rápidamente. A este respecto, se observa que la eficacia de los parches de fibrina en la prevención de fugas de aire después de intervenciones de cirugía torácica y de fugas pancreáticas o biliares tras las intervenciones de resección sigue siendo objeto de controversia en el campo.

Por consiguiente, se necesitan productos sanitarios biodegradables mejorados, que tengan un alto grado de flexibilidad y una gran resistencia mecánica y que puedan fijarse fácilmente a un lugar de lesión o traumatismo inducido quirúrgicamente, como para actuar en el control de hemorragias, frenando incluso las hemorragias graves.

El documento WO 2017/210267 A2 divulga un producto sanitario biodegradable y no poroso que comprende una capa estructural similar a una lámina y un componente adhesivo de varias capas activable por agua que comprende fibrinógeno proximal a dicha capa estructural, almidón y una capa de trombina distal a dicha capa estructural, en donde dicho componente adhesivo de varias capas se adhiere a un solo lado de dicha capa estructural de tipo laminar.

Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es solucionar o corregir al menos una de las desventajas de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil. En concreto, es un objeto de la presente invención proporcionar productos sanitarios biodegradables mejorados y proporcionar métodos mejorados para fabricar y utilizar dichos productos, por ejemplo, en el tratamiento de indicaciones médicas.

La presente invención se basa, entre otras cosas, en el sorprendente hallazgo de que la ventajosa flexibilidad y/o elasticidad y/o resistencia mecánica de las películas conocidas a base de plasma o crioprecipitado, cuando se expresa en función de la resistencia de las películas a la presión de rotura, no se ve afectada negativamente cuando tales películas se usan como la capa estructural en un producto sanitario adecuado para usar como un hemostático y que comprende un componente adhesivo de varias capas particularmente ventajoso para fijar el producto al sitio de la lesión o traumatismo inducido por cirugía.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un producto sanitario biodegradable, no poroso, que comprende:

- (a) una capa estructural de tipo laminar; y
- (b) un componente adhesivo activable por agua de varias capas que comprende un fibrinógeno proximal a la capa estructural, carboximetilcelulosa (CMC) y una capa de trombina distal a la capa estructural,

en donde el componente adhesivo de varias capas activable por agua se adhiere solo a un lado de la capa estructural de tipo laminar, y en donde un conector conecta covalentemente el fibrinógeno a la capa estructural.

Es importante destacar que la capa estructural de (a) anterior es una capa particularmente flexible y resistente a la

rotura. Específicamente, la capa estructural de tipo laminar es una película flexible a base de plasma o a base de crioprecipitado.

5 En este sentido, el producto sanitario biodegradable y no poroso del primer aspecto combina varias características seleccionadas que proporcionan una combinación única de características del producto, haciendo que el producto sea particularmente ventajoso para el tratamiento de hemorragias leves a graves e incluso arteriales. Específicamente, la capa de trombina distal, una vez en contacto con la sangre (o cualquier solución acuosa o exudado), permite que el producto se convierta en un activador de la formación de coágulos a través del propio sistema de coagulación del paciente, por un lado, y que se fije selectivamente en el sitio de la lesión, traumatismo o cirugía a través del fibrinógeno
10 conectado covalentemente a la capa estructural de tipo laminar en el otro. El fibrinógeno conectado covalentemente a la propia capa estructural de tipo laminar, en concreto, a proteínas de la misma (proteínas de capa estructural; SLP, *Structural Layer Proteins*), participa en la formación de coágulos y, por lo tanto, ancla el producto, incluso contra el efecto de flujo de una hemorragia grave. Dado que el producto no es poroso pero es completamente biodegradable, el producto anclado es suficientemente estable, flexible y resistente a la presión de rotura, de modo que no solo es capaz de detener el flujo sanguíneo respectivo, sino que, preferentemente, también es capaz de sellar el sitio de la
15 lesión, traumatismo o cirugía.

Asimismo, se descubrió que el producto sanitario biodegradable y no poroso de acuerdo con el primer aspecto puede prepararse ventajosamente sin un desperdicio significativo de materiales cuando se sigue orden particular de etapas de producción. Por consiguiente, en un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la producción de un producto sanitario biodegradable y no poroso de acuerdo con el primer aspecto, que comprende las etapas de:

- 25 (a) proporcionar una capa estructural de tipo laminar;
(b) unir un componente adhesivo activable por agua de varias capas solo a un lado de la capa estructural de tipo laminar, comprendiendo la unión
- (i) conectar covalentemente fibrinógeno a solo un lado de la capa estructural de tipo laminar de manera que se forme una capa de fibrinógeno; y
30 (ii) depositar trombina sobre la capa de fibrinógeno en condiciones de ausencia de agua; y, opcionalmente,
- (c) secar el producto sanitario biodegradable y no poroso.

35 En vista de lo anterior, la capa estructural que se proporcionará en la etapa (a) del proceso del segundo aspecto es:

- una película a base de plasma que comprende entre 0,5 y 10 unidades internacionales (UI) de trombina por ml de plasma, que tiene un espesor que varía de 0,005 a 0,1 mm y que se caracteriza por una presión de rotura de 6,66 a 133,32 kPa (50-1000 mmHg); o
- 40 - una película a base de crioprecipitado que comprende entre 0,5 y 10 unidades internacionales (UI) de trombina por ml de solución de crioprecipitado, tiene un espesor que varía de 0,005 a 0,1 mm y se caracteriza por una presión de rotura de 6,66 a 133,32 kPa (50-1000 mmHg).

Normalmente, el contenido de humedad residual de la capa estructural está por debajo del 10 %.

45 Habitualmente, la etapa (b)(i) comprende conectar covalentemente el fibrinógeno a un lado de la capa estructural mediante un agente de reticulación adecuado. Con frecuencia, el agente de reticulación es un éster de NHS multirreactivo tal como un éster de NHS que comprende varios grupos reactivos capaces de reaccionar químicamente con grupos amina. Por ejemplo, el agente de reticulación es ácido bis-N-succinimidil-diglicólico (DIG(NHS)₂; n.º CAS 373614-12-1).

50 En realizaciones particulares del segundo aspecto, la etapa (b)(i) comprende:

- aplicar una capa de un agente de reticulación multirreactivo, que es capaz de reaccionar químicamente con grupos amina, a solo un lado de la capa estructural de tipo laminar en condiciones de ausencia de agua, preferentemente aplicando glicerol y DIG(NHS)₂; y
 - aplicar una capa de fibrinógeno a un lado de la capa estructural de tipo laminar en presencia de agua, preferentemente aplicando una solución acuosa que comprende carboximetilcelulosa (CMC), fibrinógeno y glicerol, en donde la presencia de agua permite que el agente de reticulación reaccione con los grupos amina presentes en la superficie de un lado de la capa estructural de tipo laminar y con los grupos amina del fibrinógeno para conectar covalentemente el fibrinógeno a la capa estructural de tipo laminar;
 - eliminar cualquier agua restante; y
- la etapa (b)(ii) comprende:
- depositar trombina en una solución del 0,1 % al 2 % de polivinilpirrolidona en etanol seco sobre la capa de fibrinógeno.
- 65

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un producto sanitario biodegradable y no poroso cuando se prepara mediante el procedimiento según el segundo aspecto.

5 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere al producto sanitario biodegradable y no poroso de acuerdo con el primer o tercer aspecto para usar como un hemostático, preferentemente como hemostático para detener una hemorragia de leve a grave. Por consiguiente, en realizaciones del cuarto aspecto, la invención también se refiere a un método para detener una hemorragia de leve a grave, que comprende aplicar el producto sanitario biodegradable y no poroso de acuerdo con el primer o tercer aspecto como un hemostático.

10 En un quinto aspecto, la presente invención se refiere al producto sanitario biodegradable y no poroso de acuerdo con el primer o tercer aspecto para usar como un hemostático para detener una hemorragia arterial. Por consiguiente, en las realizaciones del quinto aspecto, la invención también se refiere a un método para detener una hemorragia arterial, que comprende aplicar el producto sanitario biodegradable y no poroso de acuerdo con el tercer o cuarto aspecto como un hemostático.

Figuras

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

La Fig. 1 muestra esquemáticamente un producto sanitario biodegradable y no poroso (1) que comprende una capa estructural (2) y un componente adhesivo de varias capas activable con agua (3) de acuerdo con una realización de la presente invención; el espesor relativo de la capa estructural (2) y el componente adhesivo (3) no está a escala.

La Fig. 2 ilustra esquemáticamente la estratificación del producto sanitario biodegradable y no poroso (1) como el que se muestra en la Fig. 1, el espesor relativo de las capas no está a escala.

30 La Fig. 3 muestra (a) el esquema de reacción para la reacción entre un éster de NHS y la amina primaria de una proteína, (b) la fórmula estructural del ácido bis-N-succinimidil-diglicólico (DIG(NHS)₂; CAS-No 373614-12-1), así como (c) el conector no reactivo (7) derivado de DIG(NHS)₂ que conecta covalentemente el fibrinógeno (6) a las proteínas de la capa estructural (SLP)(2) del producto (1) de la invención.

35 La Fig. 4 es una representación tabular y gráfica de un perfil de temperatura y humedad aplicado durante el secado y tratamiento térmico de la Parte 1 del Ejemplo 1.

Descripción detallada de la invención

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

Definiciones

45 En el contexto de la presente divulgación, la expresión "**no poroso**", en general, se refiere a estructuras o productos que tienen un grado de porosidad tan bajo que no permiten la transmisión de líquidos tales como agua o sangre a través de la estructura o del producto en sí. Por lo tanto, tales estructuras o productos pueden actuar en los selladores para detener el flujo inmediato de tales líquidos. Si bien incluso las estructuras o los productos no porosos de la presente divulgación pueden absorber líquidos con el tiempo, en contraste con otros parches o esponjas hemostáticas, las estructuras o los productos no porosos de la presente divulgación no están configuradas para ser absorbentes con el fin de inactivar los líquidos que fluyen y no tienden a hincharse de manera significativa.

55 En el contexto de la presente divulgación, la expresión "**de tipo laminar**", en general, significa algo que es de una forma delgada sustancialmente plana, tal como en el sentido de un "*hoja de papel*".

De forma similar, en el contexto de la presente divulgación, el término "**película**", en general, significa, estructuras membranosas delgadas, sustancialmente planas, que también se puede describir como lámina. A pesar de ello, el término película en el contexto de la presente divulgación abarca expresamente las películas o láminas de una sola capa, así como las películas o láminas que comprenden varias capas. Además, una película en el contexto de la presente divulgación puede comprender sustancias farmacéuticamente activas aplicadas por vía tópica en la película, distribuidas homogéneamente por toda la película o encapsuladas entre las capas de la película de una película de varias capas. El término "película" también abarca estructuras que permiten la liberación de sustancias tales como agentes farmacéuticamente activos de la película. En este sentido, el término "película" en el contexto de la presente divulgación también engloba un armazón membranoso delgado, sustancialmente plano, sobre el que, o dentro del que, pueden estar contenidos agentes farmacéuticamente activos. Por consiguiente, el término película, cuando se usa para describir realizaciones de la presente invención, también abarca recipientes a base de plasma o productos

de administración de sustancias farmacéuticamente activas comprendidas sobre o dentro de la película.

En el contexto de la presente divulgación, la expresión "**componente adhesivo activable por agua**" significa un componente de varias capas del producto de la presente invención que media la fijación del producto sanitario de la presente invención al sitio de la lesión, traumatismo o cirugía, donde el producto se va a utilizar como un hemostático. La capa más distante a la capa estructural del producto es una capa de trombina. Es la capa de trombina la que media las propiedades adhesivas del componente adhesivo cuando se rehidrata por una solución acuosa tal como sangre porque en un entorno acuoso de este tipo, la trombina actúa inmediatamente tanto sobre el fibrinógeno contenido en la propia sangre como sobre el componente adhesivo proximal a la capa estructural para iniciar la formación inmediata de coágulos de fibrina, que fija el producto sanitario al sitio de la lesión, traumatismo o cirugía a través de la polimerización de moléculas de fibrina, que están, al menos parcialmente, conectadas covalentemente a la capa estructural del producto.

En el contexto de la presente divulgación, y en contraste con las condiciones presentes cuando se activa la formación de coágulos de fibrina descritas directamente anteriormente, la expresión "**condiciones de ausencia de agua**" significa condiciones sin que esté presente ninguna cantidad sustancial de agua. De este modo, en tales condiciones de ausencia de agua, no pueden producirse reacciones químicas que dependan de la presencia de agua. Existen condiciones de ausencia de agua, por ejemplo, en disolventes orgánicos no acuosos. Algunos ejemplos de tales disolventes orgánicos son alcoholes tales como etanol seco o glicerol, acetona seca, diclorometano seco, etc. Por consiguiente, los agentes reactivos que normalmente se activan en presencia de agua se pueden proporcionar en un disolvente no acuoso, es decir, en condiciones de ausencia de agua, tales como, por ejemplo, trombina en una solución del 0,1 % al 2 % de polivinilpirrolidona en etanol seco.

En el contexto de la presente divulgación, la expresión "**éster de NHS multirreactivo**" significa un éster de *N*-hidroxisuccinimida (NHS), que comprende varios, es decir, dos o más, grupos reactivos capaces de reaccionar químicamente con grupos amina. Normalmente, los diversos grupos reactivos son varios grupos de éster de NHS intercalados en una estructura de cadena principal o conectora. Cuando los grupos éster de NHS reaccionan con grupos amina primaria de péptidos o proteínas en condiciones de pH fisiológico, se forma una conexión covalente entre la cadena principal o conector y la amina primaria del péptido o proteína respectivo, mientras que el propio NHS se libera (véase el esquema de reacción de la figura 3). Al seleccionarse las condiciones de reacción apropiadas, se puede lograr una conexión covalente entre la cadena principal de un éster de NHS multirreactivo con una primera proteína, así como con una segunda proteína, de modo que la primera y la segunda proteínas estén conectadas covalentemente a la misma cadena principal o conector del éster de NHS multirreactivo original y, como resultado, están conectados covalentemente entre sí a través de este conector.

Cuando se han agotado todos los grupos éster reactivos, la primera y la segunda proteína son conectadas covalentemente entre sí por el resto **conector no reactivo** "**derivado de éster de NHS**". En este contexto, "**no reactivo**" se refiere a la incapacidad del conector para seguir reaccionando con grupos amina, en particular con los grupos amina primaria, de péptidos o proteínas.

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

En el contexto de la presente divulgación, la expresión "**a base de plasma**", en general, significa estructuras y materiales tales como la capa estructural de los productos de acuerdo con la presente invención, que se producen a partir de plasma sanguíneo como material de origen. En concreto, si la mayoría de los componentes de tales estructuras o materiales es plasma, se entiende que son estructuras o materiales a base de plasma.

En el contexto de la presente divulgación, la expresión "**a base de crioprecipitado**", en general, significa estructuras y materiales tales como la capa estructural de los productos de acuerdo con la presente invención, que se producen a partir de crioprecipitado como material de partida. En concreto, si la mayor parte de los componentes de dichas estructuras o materiales es crioprecipitado, se entiende que son estructuras o materiales a base de crioprecipitado. El propio crioprecipitado también se obtiene a partir de plasma mediante métodos bien conocidos en el campo.

En el contexto de la presente divulgación, el término "**presión de rotura**" significa la presión máxima que puede soportar una estructura antes de romperse o sufrir alteraciones. En el contexto de la presente divulgación, la expresión presión de rotura significa particularmente la presión máxima que el producto sanitario de la invención puede soportar antes de romperse o alterarse. Normalmente, esta característica del producto se proporciona a través de la capa estructural en particular, que es altamente flexible, totalmente biodegradable y estable a pesar de su espesor mínimo.

En el contexto de la presente divulgación, el término "**adherencia**" se refiere a las adherencias tisulares posteriores al traumatismo, posteriores a la cirugía o las denominadas adherencias inducidas por la cirugía, que se deben a la

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

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

15 Aparte de su función hemostática primaria, los productos sanitarios de la presente invención, a pesar de tener un
componente adhesivo en un lado, son adecuados para actuar también como una **"barrera de adhesión"** ya que
mantienen el tejido dañado separado del tejido circundante, evitando así la adhesión no deseada a través de las
propiedades beneficiosas del lado opuesto de la capa estructural particular que comprenden.

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

25 En el contexto de la presente divulgación, el término **"hemostático"** significa producto adecuado para reducir y, por
último, detener una hemorragia. En concreto, el término abarca productos y películas a base de plasma y
crioprecipitado adecuados para cerrar los vasos sanguíneos. En este sentido, los hemostáticos en el contexto de la
presente divulgación incluyen productos a base de plasma y crioprecipitado que pueden cerrar los vasos sanguíneos
como una barrera física, así como productos a base de plasma y crioprecipitado que pueden administrar agentes
30 hemostáticos al sitio de sangrado para cerrar el vaso sanguíneo así como combinaciones de los mismos.

Además de las definiciones anteriores, y a menos que el contexto claramente requiera lo contrario, a lo largo de la
descripción y de las reivindicaciones, las palabras **"comprende/n"**, **"que comprende"** y similares se deben interpretar
en un sentido inclusivo en oposición a un sentido exclusivo o exhaustivo; es decir, en el sentido de "que incluye, pero
sin limitación".

35 Además, a lo largo de la presente memoria descriptiva, la referencia a **"una realización"**, **"algunas realizaciones"** o
"una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrito en relación con la realización
está incluido en al menos una realización de la presente invención. Por tanto, cuando aparece la expresión "en una
realización", "en algunas realizaciones" o "en una realización" en varios lugares a lo largo de la presente memoria
descriptiva, no se refieren necesariamente a la misma realización, aunque puede que sí. Asimismo, los rasgos, las
40 estructuras o características pueden combinarse de cualquier manera adecuada, como resultará evidente para una
persona experta en la materia a partir de la presente divulgación, en una o más realizaciones.

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

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

Producto sanitario biodegradable no poroso, y métodos para fabricar y utilizar el mismo

55 Como se ha descrito anteriormente, tanto la flexibilidad, elasticidad y/o resistencia mecánica de la capa estructural,
así como la fijación inmediata en el sitio de la lesión, traumatismo o cirugía mediada por el componente adhesivo
específicamente desarrollado del producto sanitario biodegradable y no poroso de la presente invención son
importantes para que dichos productos se utilicen con eficacia y éxito como hemostáticos para detener hemorragias
leves o graves e incluso para detener hemorragias arteriales. Es importante destacar que el producto sanitario no
60 poroso (1) de la presente invención ilustrado en la figura 1 proporciona la flexibilidad, elasticidad y resistencia mecánica
necesarias, así como las propiedades de fijación requeridas para que el producto selle tales sangrados, es decir, la
flexibilidad necesaria para que el producto se ajuste a la topología fisiológica del sitio de la hemorragia y las
propiedades de fijación para soportar incluso la tensión arterial y los efectos de flujo en el sitio de la hemorragia.

65 Además, los productos de la presente invención pueden sellar heridas quirúrgicas no solo para detener hemorragias
inmediatas sino también para evitar fugas postoperatorias, no solo de sangre sino también de fluidos producidos por

los órganos objeto de la intervención quirúrgica. Por ejemplo, después de la cirugía hepática, la fuga biliar posoperatoria se considera altamente problemática, ya que puede dar como resultado sepsis abdominal e incluso mortalidad posoperatoria. De forma similar, la fuga pancreática después de la cirugía puede provocar complicaciones graves. Por lo tanto, es de gran importancia que un producto sanitario utilizado como hemostático durante tales cirugías esté configurado para permanecer en su sitio y sellar la herida, al menos durante el período requerido para que el tejido respectivo cicatrice lo suficiente como para evitar fugas.

Para este fin, el dispositivo médico biodegradable y no poroso de la presente invención comprende:

- 10 (a) una capa estructural de tipo laminar; y
- (b) un componente adhesivo activable por agua de varias capas que comprende fibrinógeno proximal a la capa estructural, carboximetilcelulosa (CMC) y una capa de trombina distal a la capa estructural,

15 en donde el componente adhesivo de varias capas activable por agua se adhiere solo a un lado de la capa estructural de tipo laminar, y en donde un conector conecta covalentemente el fibrinógeno a la capa estructural.

A través de su composición a partir de componentes sustancialmente solo endógenos, los productos sanitarios biodegradables y no porosos de la presente invención normalmente no son tóxicos, no interfieren con la cicatrización normal, no interfieren con las funciones inmunológicas, son aplicables en diversos entornos tales como sangrado y cirugía anastomótica y son, debido a su flexibilidad, elasticidad y alta resistencia mecánica fáciles de manejar y fáciles de aplicar.

20 Como ya se ha indicado, estas propiedades mecánicas del producto de la presente invención son proporcionadas en gran medida por la capa estructural. En los casos en los que la capa estructural sea una película flexible a base de plasma o una película flexible a base de crioprecipitado, la película comprende entre 0,5 y 10 unidades internacionales (UI) de trombina por ml de plasma, tiene un espesor que varía de 0,005 a 0,1 mm y se caracteriza por una presión de rotura de 6,66 a 133,32 kPa (50-1000 mmHg).

30 Normalmente, el contenido de humedad residual de la capa estructural es inferior al 10 %, en particular, el contenido de humedad residual está entre el 2 y el 6 %, tal como entre el 3 y 5 % o es 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 % o 9 %.

A este respecto, es importante señalar que las películas flexibles a base de plasma o crioprecipitado, cuando se utilizan como capa estructural en los productos de la presente invención, pueden tener un espesor que varía de aproximadamente 0,005 a 0,1 mm, o de aproximadamente 0,005 a 0,09 mm, o de aproximadamente 0,0075 a 0,08 mm, o de aproximadamente 0,01 a 0,08 mm, o de aproximadamente 0,01 a 0,07 mm, o de aproximadamente 0,015 a 0,065 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,06 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,055 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,05 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,04 mm, o de aproximadamente 0,02 a 0,03 mm, o aproximadamente 0,01 mm, o aproximadamente 0,02 mm, o aproximadamente 0,03 mm, o aproximadamente 0,04 mm, o aproximadamente 0,05 mm, o aproximadamente 0,06 mm. No obstante, también se pueden obtener películas con otros espesores simplemente aumentando o disminuyendo los volúmenes de los componentes utilizados en los métodos del primer y segundo aspectos. El uso de tales capas estructurales delgadas permite que los productos de la presente invención se usen para detener hemorragias incluso donde hay muy poco espacio disponible y donde el uso de material más grueso puede conducir a efectos de compresión negativos en los tejidos adyacentes.

45 Con respecto a la resistencia mecánica beneficiosa, las películas a base de plasma o a base de crioprecipitado flexibles cuando se usan como capa estructural en los productos de la presente invención normalmente se caracterizan por una presión de rotura de aproximadamente 6,66 a 133,32 kPa (50-1000 mmHg). La presión de rotura de una película de este tipo puede determinarse de acuerdo con el Método de prueba convencional para medir la resistencia a la rotura de los selladores quirúrgicos (ASTM-F 2392-04). Se fija la película en un accesorio según la norma ASTM-F 2392-04 y el accesorio se conecta a una bomba con un transductor de presión que está acoplado en línea entre la bomba y el accesorio de presión de rotura. Al bombear un fluido hacia el sistema, aumenta la presión hasta que la película revienta. La presión en la rotura de la película se corrige por la presión atmosférica y la presión de rotura así obtenida se indica como [kPa (mmHg)]. Las películas a base de plasma o a base de crioprecipitado, cuando se utilizan como capa estructural en los productos de la presente invención normalmente se caracterizan por una presión de rotura de aproximadamente 6,66 a 133,32 kPa (50-1000 mmHg), o de aproximadamente 13,3 a 133,32 kPa (100-1000 mmHg), o de aproximadamente 13,3 a 106,65 kPa (100-800 mmHg), o de aproximadamente 13,3 a 79,9 kPa (100-600 mmHg), o de aproximadamente 13,3 a 66,6 kPa (100-500 mmHg), o de aproximadamente 13,3 a 159,9 kPa (100-450 mmHg), o de aproximadamente 18,6 kPa (140 mmHg), o de aproximadamente 19,9 kPa (150 mmHg), o de aproximadamente 23,3 kPa (175 mmHg), o de aproximadamente 26,6 kPa (200 mmHg), o de aproximadamente 29,9 kPa (225 mmHg), o de aproximadamente 33,3 kPa (250 mmHg), o de aproximadamente 36,6 kPa (275 mmHg), o de aproximadamente 39,9 kPa (300 mmHg), o de aproximadamente 43,3 kPa (325 mmHg), o de aproximadamente 46,6 kPa (350 mmHg), o de aproximadamente 49,9 kPa (375 mmHg) o de aproximadamente 53,3 kPa (400 mmHg). Esta resistencia es ventajosa cuando los productos de la presente invención se despliegan en situaciones en las que actúan altas presiones sobre el producto. Tales presiones pueden ser ejercidas por, p. ej., la presión sanguínea que se acumula cuando se detiene una hemorragia arterial, pero también en situaciones en las que el producto está sujeto a estiramiento, p. ej., cuando se aplica a sangrados de tallos en/sobre músculos que se contraen, etc.

En los productos de la presente invención, la capa de trombina comprende entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 unidades internacionales (UI) de trombina por cm², preferentemente entre aproximadamente 15 y 25 UI de trombina por cm² tal como aproximadamente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 UI de trombina por cm², de dicha capa estructural de tipo laminar. Como ya se ha indicado con anterioridad, la capa de trombina proporciona al componente adhesivo del producto la capacidad de utilizar tanto el fibrinógeno endógeno presente en la sangre del paciente como el fibrinógeno conectado covalentemente a la capa estructural, en concreto, a una proteína de capa estructural (SLP) para iniciar la formación de coágulos de fibrina y para fijar el producto en el sitio de la lesión, traumatismo o cirugía al entrar en contacto con la sangre.

Dependiendo de la fuerza de adhesión requerida para el producto, la cantidad de fibrinógeno aportada como parte del componente adhesivo del producto sanitario biodegradable y no poroso puede variar. En concreto, el componente adhesivo puede comprender entre 5 y 20 mg de fibrinógeno por cm², de dicha lámina estructural de tipo laminar, preferentemente entre 18 y 20 mg de fibrinógeno por cm² o entre 18 y 20 mg de fibrinógeno por cm² o entre 16 y 20 mg de fibrinógeno por cm² o entre 14 y 20 mg de fibrinógeno por cm² o entre 12 y 20 mg de fibrinógeno por cm² o entre 10 y 20 mg de fibrinógeno por cm² o entre 8 y 20 mg de fibrinógeno por cm² o entre 6 y 20 mg de fibrinógeno por cm² o entre 5 y 18 mg de fibrinógeno por cm² o entre 5 y 16 mg de fibrinógeno por cm² o entre 5 y 14 mg de fibrinógeno por cm² o entre 5 y 12 mg de fibrinógeno por cm² o entre 5 y 10 mg de fibrinógeno por cm² o entre 5 y 8 mg de fibrinógeno por cm² o entre 6 y 18 mg de fibrinógeno por cm² o entre 6 y 16 mg de fibrinógeno por cm² o entre 8 y 16 mg de fibrinógeno por cm² o entre 8 y 14 mg de fibrinógeno por cm² o entre 8 y 12 mg de fibrinógeno por cm² o 10 mg de fibrinógeno por cm².

Las cantidades de trombina y fibrinógeno se pueden variar para lograr diversas resistencias adhesivas y reactividades, de modo que se puede variar el tiempo hasta que comience la formación estable del coágulo de fibrina. Normalmente, el período de tiempo hasta que se forma un coágulo de fibrina que es lo suficientemente estable como para mantener el producto en su sitio en la zona de la lesión, traumatismo o cirugía es inferior a 5 minutos, tal como de entre 30 y 300 segundos o entre 45 y 240 segundos o entre 45 y 210 segundos o entre 45 y 180 segundos o entre 45 y 150 segundos o entre 45 y 135 segundos o entre 60 y 150 segundos o entre 75 y 150 segundos o entre 90 y 150 segundos o entre 105 y 150 segundos o entre 105 y 135 segundos o es de aproximadamente 120 segundos.

La cantidad de carboximetilcelulosa (CMC) proporcionada como parte del componente adhesivo del el producto sanitario biodegradable y no poroso también se puede ajustar para que sea de entre 5 y 20 mg de CMC por cm², de dicha lámina estructural de tipo laminar, preferentemente entre 18 y 20 mg de CMC por cm² o entre 18 y 20 mg de CMC por cm² o entre 16 y 20 mg de CMC por cm² o entre 14 y 20 mg de CMC por cm² o entre 12 y 20 mg de CMC por cm² o entre 10 y 20 mg de CMC por cm² o entre 8 y 20 mg de CMC por cm² o entre 6 y 20 mg de CMC por cm² o entre 5 y 18 mg de CMC por cm² o entre 5 y 16 mg de CMC por cm² o entre 5 y 14 mg de CMC por cm² o entre 5 y 12 mg de CMC por cm² o entre 5 y 10 mg de CMC por cm² o entre 5 y 8 mg de CMC por cm² o entre 6 y 18 mg de CMC por cm² o entre 6 y 16 mg de CMC por cm² o entre 8 y 16 mg de CMC por cm² o entre 8 y 14 mg de CMC por cm² o entre 8 y 12 mg de CMC por cm² o pueden ser de 10 mg de CMC por cm².

En las realizaciones del primer aspecto, la CMC se ubica ventajosamente entre las moléculas de fibrinógeno y trombina para evitar el comienzo no deseado de la coagulación en caso de que el contenido de agua del producto aumente inadvertidamente, tal debido a condiciones de alta humedad durante el almacenamiento, etc. Estabilizando así el componente adhesivo hasta su aplicación en un sitio de lesión, traumatismo o cirugía. Es importante destacar que, sin embargo, una vez que se despliega el producto *in situ*, la capa de CMC proporciona otra propiedad ventajosa debido a su pegajosidad inherente cuando se hidrata. Por lo tanto, una vez hidratada por contacto con sangre (o cualquier solución acuosa o exudado), la CMC proporciona la ventaja de que el producto se adherirá inmediatamente al sitio de la lesión, traumatismo o cirugía hasta cierto punto cuando se aplique. Esto hace que sea más fácil para el cirujano mantener el producto en su sitio durante el corto tiempo requerido para que comience la fijación del coágulo de fibrina, que finalmente fija el producto en el sitio de la lesión, traumatismo o cirugía. No obstante, y contrariamente a la fijación del producto mediada a través de la formación de coágulos de fibrina, la adherencia inicial mediada por CMC aún permite que el cirujano ajuste la ubicación del producto *in situ*.

En este sentido, y como ya se ha indicado anteriormente, es el único lado de la capa estructural de tipo laminar, con el que está asociado el componente adhesivo, el que media la fijación del producto cuando se coloca en un sitio de aplicación, preferentemente en un sitio de lesión, traumatismo o cirugía.

Sin embargo, mientras que el lado del producto que está configurado para fijar el producto en el sitio de la lesión, traumatismo o cirugía, el lado opuesto de la capa estructural de tipo laminar no solo no es adhesivo sino que, a través de las propiedades beneficiosas de la capa estructural específica, p. ej., las propiedades beneficiosas de las películas a base de plasma o a base de crioprecipitado utilizadas como capa estructural proporcionan al producto una función de barrera de adhesión.

La composición y el grado de reticulación entre los componentes de las películas basadas en plasma o crioprecipitado cuando se usan como capa estructural, predominantemente el grado de reticulación entre los polímeros de fibrina, influye en la velocidad de degradación del producto como tal. Específicamente, un alto grado de reticulación se

correlaciona con una degradación lenta, y un bajo grado de reticulación se correlaciona con una degradación rápida. Por consiguiente, controlar el grado de reticulación dentro de la propia capa estructural permite el control de la tasa o velocidad de degradación y, por lo tanto, permite que el producto se personalice aún más de acuerdo con su aplicación.

5 Por ejemplo, si el producto se va a utilizar como hemostático durante la cirugía hepática, pero también se requiere para evitar la fuga biliar posterior a la cirugía, el producto solo debería perder su integridad estructural, es decir, degradarse, en el plazo de los 14 a 42 días posteriores a la implantación, tal como a los 14 a 35 días de la implantación o a los 18 a 35 días de la implantación o a los 21 a 35 días de la implantación o a los 21 a 32 días de la implantación o a los 21 a 30 días de la implantación o a los 22 a 30 días de la implantación o a los 24 a 30 días de la implantación o a los 26 a 30 días de la implantación o a los 27 a 29 días de la implantación o a los 28 días de la implantación.

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

20 En este contexto, se entiende que el plasma seguro para patógenos se ha sometido a un tratamiento de inactivación vírica, ha sido pasteurizado, ha sido irradiado y/o ha sido nanofiltrado. Normalmente, el plasma inocuo para patógenos que se utiliza como material de partida para las películas empleadas como capa estructural del dispositivo de la presente invención ha sido sometido a un tratamiento con disolvente/detergente (tratamiento S/D) para inactivar cualquier patógeno vírico que pudiera contener.

25 Es importante destacar que, dadas las cantidades relativamente pequeñas de plasma sanguíneo o crioprecipitado necesarias para preparar la capa estructural del producto de la presente invención, se pueden preparar productos a partir del propio plasma o crioprecipitado de un paciente antes de una cirugía planificada, donde un cirujano puede anticipar la necesidad de un producto como un hemostático o una barrera antiadherencia.

30 Tal como se ha indicado con anterioridad, se descubrió sorprendentemente que el producto sanitario biodegradable y no poroso de la presente invención que tiene las características y los rasgos que se han descrito anteriormente puede prepararse ventajosamente mediante el proceso del segundo aspecto de la presente invención mencionado anteriormente, es decir, que la capacidad del producto para fijarse al sitio de la lesión, traumatismo o cirugía depende del proceso particular de producción del producto, e incluso más particularmente de la configuración específica del componente adhesivo del producto.

35 Concretamente, en el segundo aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la producción de un producto sanitario biodegradable y no poroso de acuerdo con el primer aspecto, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar una capa estructural de tipo laminar;
- (b) unir un componente adhesivo activable por agua de varias capas solo a un lado de la capa estructural de tipo laminar, comprendiendo la unión

- 45 (i) conectar covalentemente fibrinógeno al único lado de la capa estructural de tipo laminar de manera que se forme una capa de fibrinógeno; y
- (ii) depositar trombina sobre la capa de fibrinógeno en condiciones de ausencia de agua; y, opcionalmente,

- 50 (c) secar el producto sanitario biodegradable y no poroso.

En vista de lo anterior, la capa estructural que se proporcionará en la etapa (a) del proceso del segundo aspecto es:

- 55 - una película a base de plasma que comprende entre 0,5 y 10 unidades internacionales (UI) de trombina por ml de plasma, que tiene un espesor que varía de 0,005 a 0,1 mm y que se caracteriza por una presión de rotura de 6,66 a 133,32 kPa (50-1000 mmHg); o
- una película a base de crioprecipitado comprende entre 0,5 y 10 unidades internacionales (UI) de trombina por ml de solución de crioprecipitado, tiene un espesor que varía de 0,005 a 0,1 mm y se caracteriza por una presión de rotura de 6,66 a 133,32 kPa (50-1000 mmHg).

60 En realizaciones del segundo aspecto, en la etapa (a), la capa estructural puede proporcionarse en una lámina de soporte. Si la capa estructural se proporciona sobre una lámina de soporte, la capa estructural descansa sobre la lámina de soporte con su otro lado, es decir, con el lado opuesto al lado al que se une el componente adhesivo activable por agua de varias capas. En este sentido, durante la etapa (b), se debe tener cuidado de que el componente adhesivo activable por agua de varias capas se una realmente a la capa estructural y no se aplique accidentalmente a la lámina de soporte. Para

facilitar el reconocimiento visual de la orientación correcta de la capa estructural, la lámina de soporte puede contener marcas.

5 En los casos en los que la capa estructural se proporciona sobre la lámina de soporte, la lámina de soporte, sin embargo, no se requiere para la estabilidad o integridad del producto en sí. En cambio, la lámina de soporte simplemente facilita la manipulación de la capa estructural durante el proceso de fabricación del producto, incluidas las etapas finales de fabricación, como la esterilización por radiación o el corte y envasado del producto final.

10 En concreto, la lámina de soporte puede proporcionar soporte durante el corte del producto de modo que cada recorte se pueda almacenar como un producto independiente (de nuevo, opcionalmente con la lámina de soporte) en una bolsa sellada con gel de sílice. Como ya se ha indicado con anterioridad, la lámina de soporte puede contener marcas, que no solo faciliten el reconocimiento visual de la orientación correcta del producto durante su proceso de producción, sino también durante su uso. Por ejemplo, las marcas pueden ayudar a una identificación rápida y fácil del lado adhesivo del producto cuando se retira el producto de su embalaje en el quirófano.

15 En realizaciones particulares del proceso del segundo aspecto, la etapa (b)(i) comprende conectar covalentemente el fibrinógeno a un lado de la capa estructural mediante un agente de reticulación adecuado. Normalmente, el agente de reticulación es un éster de NHS multirreactivo tal como un éster de NHS que comprende varios grupos reactivos capaces de reaccionar químicamente con grupos amina. En general, los diversos grupos reactivos son varios grupos de éster de NHS intercalados en una estructura de cadena principal o conectora. En una realización preferida, el agente de reticulación es ácido bis-N-succinimidil-diglicólico (DIG(NHS)₂; n.º CAS 373614-12-1).

20 Cuando los grupos éster de NHS reaccionan con grupos amina primaria de péptidos o proteínas en condiciones de pH fisiológico, se forma una conexión covalente entre la cadena principal o conector y la amina primaria del péptido o proteína respectivo, mientras que el propio NHS se libera (véase el esquema de reacción de la figura 3(a)).

Al seleccionarse las condiciones de reacción apropiadas, es decir, haciendo reaccionar solo parcialmente los grupos éster reactivos disponibles, se puede lograr una conexión covalente entre el esqueleto de un éster de NHS multirreactivo y una primera proteína sin agotar completamente todos los grupos éster reactivos. Más adelante, se puede realizar una segunda reacción de amina primaria para conectar también covalentemente una segunda proteína a la misma cadena principal o conector del éster de NHS multirreactivo original. Como alternativa, la conexión covalente entre la primera y la segunda proteínas respectivas puede producirse simultáneamente, si se permite que ambas proteínas reaccionen con los grupos éster de NHS simultáneamente. La estequiometría de los reactivos, es decir, de la primera y segunda proteína en comparación con los grupos reactivos del conector de NHS, serán entonces determinantes de la reacción. En el contexto de la presente invención, es deseable que, cuando se han agotado todos los grupos éster reactivos, las proteínas primera y segunda están unidas covalentemente entre sí por el conector no reactivo derivado del éster NHS restante.

30 En este sentido, en la etapa (b)(i) del proceso anterior, las aminas primarias de fibrinógeno y de las proteínas de capa estructural (SLP) reaccionan con los grupos éster de NHS reactivos del éster de NHS multirreactivo de tal manera que, a la larga, el fibrinógeno se conecta covalentemente, es decir, se reticula, a las proteínas de la capa estructural a través del conector no reactivo que queda del éster de NHS original usado (véase la Figura 3(c)).

45 En vista de lo anterior, se apreciará que la etapa (b)(i) puede comprender:

- aplicar una capa de un agente de reticulación multirreactivo, que es capaz de reaccionar químicamente con grupos amina, a solo un lado de la capa estructural de tipo laminar en condiciones de ausencia de agua;
- aplicar una capa de fibrinógeno a un lado de la capa estructural de tipo laminar en presencia de agua, en donde la presencia de agua permite que el agente de reticulación reaccione con los grupos amina presentes en la superficie de un lado de la capa estructural de tipo laminar y con los grupos amina del fibrinógeno para conectar covalentemente el fibrinógeno a la capa estructural de tipo laminar;
- eliminar cualquier agua restante; y

50 en la etapa (b)(ii) del proceso descrito anteriormente, además:

- depositar trombina en una solución del 0,1 % al 2 % de polivinilpirrolidona en alcohol seco tal como etanol sobre la capa de fibrinógeno.

60 Preferentemente, el agente de reticulación multirreactivo es DIG(NHS)₂, que se aplica como DIG(NHS)₂ en glicerol y la capa de fibrinógeno se aplica a través de una solución acuosa que comprende carboximetilcelulosa (CMC) y fibrinógeno en glicerol.

65 En algunas realizaciones del proceso del segundo aspecto, la trombina se deposita sobre la capa de fibrinógeno en una solución del 0,1 % al 2 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,2 % al 2 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,4 % al 2 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,6 % al 2 % de polivinilpirrolidona en

alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,8 % al 2 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 1,0 % al 2 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 1,2 % al 2 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 1,4 % al 2 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 1,6 % al 2 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 1,8 % al 2 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,1 % al 0,3 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,1 % al 0,5 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,1 % al 0,7 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,1 % al 0,9 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,1 % al 1,1 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,1 % al 1,3 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,1 % al 1,5 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,1 % al 1,7 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,1 % al 1,9 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,2 % al 1,8 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,4 % al 1,6 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,6 % al 1,4 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol, o en una solución del 0,8 % al 1,2 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol o en una solución del 0,3 % de polivinilpirrolidona en alcohol, preferentemente etanol.

Ejemplos

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

Ejemplo 1: Producción de un producto sanitario biodegradable y no poroso

Parte 1: Preparación de una capa estructural similar a una lámina adecuada

Preparar:

- CaCl₂ 2 M en agua para inyección (WFI, *Water for Injection*)
- 100 UI/ml de trombina en WFI
- 10 % de glicerol en WFI.

Se descongela plasma congelado a 37 °C en un baño de agua. La descongelación finaliza cuando no hay más fibras y/o piezas congeladas visibles en el recipiente. En caso de que haya algunas fibras, dejar que el proceso de descongelación continúe durante algún tiempo, después de alcanzar los 37 °C, las fibras deben disolverse.

Mezclado y coagulación:

Para cada capa estructural de tipo laminar que se va a producir,

- Una lámina de soporte impermeable, preferentemente una lámina de plástico, se coloca dentro de un molde de aproximadamente 10 × 10 cm. Las esquinas de la lámina de soporte pueden tener que cortarse a medida para garantizar un ajuste apropiado con el molde que se va a utilizar, p. ej., las esquinas pueden tener que ser redondeadas. Cuanto mayor sea la exactitud con la que encaje la lámina de soporte en el molde, menor probabilidad hay de que la lámina se separe total o parcialmente de la capa estructural durante el proceso de coagulación aplicado durante la preparación de la capa estructural.
- Se transfieren 100 g (± 1 g) de plasma descongelado a un vaso de precipitados.
- Se añade 1,0 ml de la solución de CaCl₂ 2 M preparada.
- La solución se mezcla suavemente removiendo suavemente con movimientos circulares el vaso de precipitados, para obtener una solución homogénea.
- Se añade 1,0 ml de la solución de trombina de 100 UI/ml recién preparada o descongelada.
- La solución se vuelve a mezclar removiendo suavemente con movimientos circulares el vaso de precipitados durante 20-30 segundos. Tan pronto como la solución se coagula, debe transferirse al molde preparado y sobre la lámina de soporte.

Tras la transferencia al molde, el proceso de coagulación debe durar al menos 60 minutos.

Prensado y enmarcado

- Tras los 60 minutos de tiempo de coagulación, el molde se transfiere boca abajo, es decir, con la lámina de soporte en la parte superior, en una prensa. La prensa acciona un punzón, que tiene un área de perforación de aproximadamente 10,2 cm² y aplica presión hacia abajo sobre una placa de presión, que cubre toda el área de la capa estructural de tipo laminar dentro del molde. En el presente ejemplo, teniendo en cuenta que el área de la placa de prensado es ligeramente menor que el área total del molde de 10 x 10 cm, el área sobre la que se aplica la presión es justo inferior a 100 cm², es decir, aproximadamente 98 cm².
- Se utiliza un sensor de presión capaz de medir la presión aplicada al área del punzón para lentamente, es decir,

tal como durante un período de hasta dos minutos, aumente la presión hasta aproximadamente 345 kPa (aproximadamente 50 psi). Dada la relación entre el área del punzón de aproximadamente 10,2 cm² y la placa de presión, área de aproximadamente 98 cm², la placa de presión finalmente ejerce una presión de aproximadamente 36 kPa (5,2 psi) sobre la capa estructural de tipo laminar. Esta presión se mantiene hasta que no se exprime más líquido.

- 5
- A continuación, la presión del punzón se aumenta aún más a una presión entre 620 y 690 kPa (entre aproximadamente 90 y 100 psi; ejerciendo una presión de entre aproximadamente 64,8 kPa (aproximadamente 9,4 psi) y 69 kPa (aproximadamente 10,4 psi) sobre la capa estructural de tipo laminar), que se mantiene durante 1 minuto.
- 10
- Posteriormente, la presión se libera lentamente.
 - La lámina de soporte ahora puede retirarse o dejarse en la capa estructural así formada, que se fija en un marco.
 - La capa estructural con el marco de metal (y opcionalmente con la lámina de soporte) se transfiere a continuación a un baño del 10 % de glicerina.

15 *Lavado*

La capa estructural se lava tres veces durante 20 minutos mediante el lavado en una solución de lavado del 10 % de glicerina. La solución de lavado debe renovarse después de cada lavado.

- 20
- Con cada etapa de lavado, la solución debería volverse menos coloreada. Tras la primera etapa, generalmente es amarilla, y tras la última, es incolora.

Secado y tratamiento térmico

- 25
- Se transfiere la capa estructural (incluido el marco metálico) a una cámara climática, con preferentemente 37 °C y 25 % de HR (humedad relativa).
 - Se deja que la capa estructural se seque durante aproximadamente 24 horas.
 - Se ajusta la temperatura de la cámara a 100 °C, con una pendiente de temperatura de 32 °C/h y se baja la humedad al 10 % de HR.
- 30
- Una vez alcanzada la temperatura, se mantiene durante 120 minutos.
 - Se ajusta la temperatura de la cámara a 37 °C y la humedad al 25 % de HR. Se ajuste la pendiente de temperatura a 32 °C/h.

- 35
- La figura 4 proporciona una representación tabular y gráfica del perfil de temperatura y humedad. El contenido de humedad residual de la capa estructural es inferior al 10 %, en particular, el contenido de humedad residual está entre el 2 y el 6 %.

Parte 2: Aplicación de los primeros ingredientes del componente adhesivo

40 *Solución acuosa de fibrinógeno/CMC*

Para una capa estructural como la preparada en la Parte 1 del presente ejemplo, preparar la siguiente solución:

- 45
- 55,0 g de fibrinógeno al 2 % en tampón de arginina 20 mM/ácido cítrico 10 mM, pH 6,8 a 7,2.
 - 1,44 g de glicerol
 - 1,10 g de carboximetilcelulosa (CMC), de alta viscosidad.

- 50
- Habitualmente, y para lograr suficiente homogeneidad, la solución se agita durante la noche. Como la solución es relativamente viscosa, no debe agitarse demasiado vigorosamente, ya que de lo contrario se forman demasiadas burbujas de aire, que pueden permanecer incluso después del secado de la capa de fibrinógeno, lo que conduce a un aspecto no deseable.

Capa de éster de NHS

- 55
- Para cubrir cada capa estructural de aproximadamente 100 cm² con 100 mg de ácido bis-N-succinimidil-diglicólico (DIG(NHS)₂; n.º CAS 373614-12-1), se pesan 100 mg de DIG (NHS)₂ directamente sobre la capa estructural seca y luego se distribuyen uniformemente en unas cuantas gotas de glicerol puro exento de agua. Si la lámina de soporte aún está presente, se debe tener cuidado con respecto a la orientación de la capa estructural que se va a recubrir, es decir, se debe tener cuidado de que las capas posteriores se apliquen a la capa estructural y no a la lámina de soporte.
- 60
- Para facilitar el reconocimiento visual de la orientación correcta, la lámina de soporte puede contener marcas.

Conexión covalente de fibrinógeno a la capa estructural

- 65
- Una vez aplicada la capa de éster de NHS, el fibrinógeno se proporciona sobre la capa de éster de NHS en la solución acuosa de fibrinógeno/CMC, preferentemente sin demora.

Para lograr una distribución de aproximadamente 10 mg de fibrinógeno y 10 mg de CMC por cm² de capa estructural, la capa estructural de 10 × 10 cm debe recubrirse con 52,31 g de la solución acuosa homogénea de fibrinógeno/CMC.

5 Los productos recubiertos de fibrinógeno/CMC deben secarse durante al menos 24 horas en una cámara climática a 37 °C, con 25 % de HR.

Posteriormente, se transfieren de nuevo a un desecador, relleno de gel de sílice, donde se secan adicionalmente durante al menos 24 horas, idealmente 48 horas.

10 Mientras que la conexión covalente del fibrinógeno a la capa estructural comienza con el suministro de la solución acuosa de fibrinógeno/CMC sobre la capa estructural, sobre la que se ha aplicado la capa de NHS, esta reacción de reticulación continúa durante el secado de los productos recubiertos de fibrinógeno/CMC.

Parte 3: Finalización del componente adhesivo

15 *Preparación de la suspensión*

Para cubrir cada producto intermedio con 2000 unidades internacionales (UI) de trombina, es decir, con aproximadamente 20 UI por cm² del producto, el polvo de trombina se pulveriza primero con la ayuda de un mortero hasta obtener un polvo fino y luego se suspende en una solución de polivinilpirrolidona al 0,3 % en etanol hasta una concentración de 1000 UI/ml.

Recubrimiento

25 Antes de cada transferencia al producto intermedio, la suspensión se mezcla recientemente usando movimientos vorticiales para que las partículas sean homogéneas en suspensión. Se usan 2 ml de la suspensión para cada producto intermedio. La suspensión se transfiere al producto usando una pipeta y lo más lentamente posible para que la suspensión se pueda distribuir uniformemente por todo el parche.

30 *Secado*

Después de recubrir un producto intermedio con la suspensión de trombina, se almacena en el desecador durante aproximadamente 1 a 2 días. Posteriormente a esta etapa de secado, el producto de la presente invención está listo para su uso. En los casos en los que la lámina de soporte se mantuvo durante todo el proceso de producción, el producto seco aún descansa sobre la lámina de soporte. Si bien no se requiere para la estabilidad o integridad de los productos en sí, la lámina de soporte aún puede facilitar el manejo de los productos finales.

40 Dicho esto, de acuerdo con el presente ejemplo, en esta fase, cada producto preparado sigue teniendo un tamaño de 10 × 10 cm. En este sentido, ahora se puede cortar al tamaño deseado, tal como 3 × 3 cm. La lámina de soporte puede proporcionar soporte durante el corte del producto y cada recorte puede almacenarse como un producto independiente (de nuevo, opcionalmente con la lámina de soporte) en una bolsa sellada con gel de sílice. Como ya se ha indicado con anterioridad, la lámina de soporte puede contener marcas, que no solo faciliten el reconocimiento visual de la orientación correcta del producto durante su proceso de producción, sino también durante su uso.

45 **Ejemplo 2: Resistencia a la presión de rotura**

Capas estructurales a base de plasma

50 *Capa estructural A*

Se preparó una capa estructural altamente flexible a base de plasma mezclando 60 ml de plasma con 580-620 µl de trombina (300 UI/ml) o 580-620 µl de solución de calcio (Ca²⁺ 2 M) o 580-620 µl de trombina (300 UI/ml) junto con aproximadamente 580-620 µl de solución de calcio (Ca²⁺ 2 M), después se incubó la mezcla a 25-37 °C durante unos 15 minutos, en un molde de 10 x 10 cm (aproximadamente 4" x 4") y se presurizó el coágulo de plasma obtenido en el molde a través de una placa de presión de modo que se ejerció una presión de aproximadamente 31,5 kPa (4,57 psi) sobre la capa estructural durante aproximadamente 60 segundos.

Finalmente, la capa estructural obtenida se secó en una campana laminar durante la noche. Esta capa estructural se indica en la siguiente Tabla 1 como "capa estructural A (seca)".

60 Posteriormente, se empapó otra capa estructural A (seca) preparada como se ha descrito justo anteriormente en 10 % de glicerol durante 10 minutos. Esta capa estructural A empapada se indica como "capa estructural A (empapada)" en la siguiente Tabla 1.

65

Capa estructural B

Se preparó una capa estructural altamente flexible a base de plasma mezclando 120 ml de plasma con 1180-1220 µl de trombina (300 UI/ml) o 1180-1220 µl de solución de calcio (Ca²⁺ 2 M) o 1180-1220 µl de trombina (300 UI/ml) junto con aproximadamente 1180-1220 µl de solución de calcio (Ca²⁺ 2 M), después se incubó la mezcla a 25-37 °C durante unos 15 minutos, en un molde de 10 x 10 cm (aproximadamente 4" x 4") y se presurizó el coágulo de plasma obtenido en el molde a través de una placa de presión de modo que se ejerció una presión de aproximadamente 31,5 kPa (4,57 psi) sobre la capa estructural durante aproximadamente 60 segundos.

Finalmente, la capa estructural obtenida se secó en una campana laminar durante la noche. Esta capa estructural se indica en la siguiente Tabla 1 como "capa estructural B (seca)".

Posteriormente, se empapó otra capa estructural B (seca) preparada como se ha descrito justo anteriormente en 10 % de glicerol durante 10 minutos. Esta capa estructural B empapada se indica como "capa estructural B (empapada)" en la siguiente Tabla 1.

Capas estructurales a base de crioprecipitado

Capa estructural C

Se preparó una capa estructural altamente flexible a base de crioprecipitado mezclando 100 ml de plasma con 983,33-1016,67 µl de trombina (300 UI/ml) o 983,33-1016,67 µl de solución de calcio (Ca²⁺ 2 M) o 983,33-1016,67 µl de trombina (300 UI/ml) junto con aproximadamente 983,33-1016,67 µl de solución de calcio (Ca²⁺ 2 M), después se incubó la mezcla a 25-37 °C durante unos 15 minutos, en un molde de 10 x 10 cm (aproximadamente 4" x 4") y se presurizó el coágulo de plasma obtenido en el molde a través de una placa de presión de modo que se ejerció una presión de aproximadamente 31,5 kPa (4,57 psi) sobre la capa estructural durante aproximadamente 60 segundos.

Finalmente, la capa estructural obtenida se secó en una campana laminar durante la noche. Esta capa estructural se indica en la siguiente Tabla 1 como "capa estructural C (seca)".

Tabla 1 (presión de rotura)

Capa estructural	Espesor [mm]	Presión de rotura [mmHg]	Promedio de presión de rotura (kPa [mmHg])	Presión de rotura/grosor en mm
A (seca)	0,03	24,8-29 (186-218)	26,4 (198)	6200-7267
A (empapada)		19,9-21,6 (149-162)	20,8 (156)	
B (seca)	0,05-0,06	42,4-58,8 (318-441)	53,9 (404)	5300-8820
B (empapada)		25,9-53,3 (194-400)	41,9 (314)	
C (seca)	ND	31,9-41,3 (240-310)	ND	ND
ND = no determinado				

Lista de símbolos de referencia

- 1 producto sanitario biodegradable y no poroso
- 2 capa estructural
- 3 componente adhesivo activable por agua de varias capas
- 4 trombina
- 5 CMC
- 6 fibrinógeno
- 7 conector no reactivo derivado de éster de NHS

REIVINDICACIONES

1. Un producto sanitario biodegradable y no poroso (1) que comprende:
 - 5 (a) una capa estructural de tipo laminar (2); y
 - (b) un componente adhesivo activable por agua de varias capas (3) que comprende fibrinógeno (6) proximal a dicha capa estructural (2), carboximetilcelulosa (CMC) (5) y una capa de trombina (4) distal a dicha capa estructural,
- 10 en donde dicho componente adhesivo activable por agua de varias capas (3) está unido a solo un lado de dicha capa estructural de tipo laminar (2), y en donde un conector (7) conecta covalentemente dicho fibrinógeno a dicha capa estructural.
2. El producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de la reivindicación 1, en donde dicha capa estructural de tipo laminar (2) es una película flexible a base de plasma o a base de crioprecipitado.
3. El producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de la reivindicación 2, en donde dicha película a base de plasma comprende entre 0,5 y 10 unidades internacionales (UI) de trombina por ml de plasma, tiene un espesor que varía de 0,005 a 0,1 mm y se **caracteriza por** una presión de rotura de 6,66 a 133,32 kPa (50-1000 mmHg).
- 20 4. El producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de la reivindicación 2, en donde dicha película a base de crioprecipitado comprende entre 0,5 y 10 unidades internacionales (UI) de trombina por ml de solución de crioprecipitado, tiene un espesor que varía de 0,005 a 0,1 mm y se **caracteriza por** una presión de rotura de 6,66 a 133,32 kPa (50-1000 mmHg).
- 25 5. El producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho conector (7) es un conector no reactivo derivado de éster de NHS.
- 30 6. El producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de la reivindicación 5, en donde dicho conector no reactivo derivado de éster de NHS es un conector derivado de ácido bis-N-succinimidil-diglicólico (derivado de (DIG(NHS)₂).
7. El producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha capa de trombina (4) comprende entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 unidades internacionales (UI) de trombina por cm², preferentemente entre aproximadamente 15 y 25 UI de trombina por cm² o aproximadamente 20 UI de trombina por cm², de dicha capa estructural de tipo laminar (2).
- 35 8. El producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho componente adhesivo (3) comprende:
 - 40 (a) entre 5 y 20 mg de fibrinógeno (6) por cm², de dicha capa estructural de tipo laminar (2), preferentemente entre 8 y 12 mg de fibrinógeno por cm² o 10 mg de fibrinógeno por cm²; y
 - (b) entre 5 y 20 mg de CMC (5) por cm², de dicha capa estructural de tipo laminar (2), preferentemente entre 8 y 12 mg de CMC por cm² o 10 mg de CMC por cm².
- 45 9. El producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho un lado de la capa estructural de tipo laminar (2), con el que está asociado el componente adhesivo (3), media la fijación del producto (1) cuando se coloca en un sitio de aplicación, preferentemente en un sitio de lesión, traumatismo o cirugía.
- 50 10. El producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de la reivindicación 9, en donde el lado opuesto de dicha capa estructural de tipo laminar (2) proporciona a dicho producto (1) una función de barrera de adhesión.
11. Un proceso para la producción de un producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de:
 - 55 (a) proporcionar una capa estructural de tipo laminar (2);
 - (b) unir un componente adhesivo activable por agua de varias capas (3) a solo un lado de dicha capa estructural de tipo laminar (2), comprendiendo dicha unión
 - 60 (i) conectar covalentemente el fibrinógeno (6) a dicho un lado de dicha capa estructural de tipo laminar (2) de manera que se forme una capa de fibrinógeno (6); y
 - (ii) depositar trombina (4) sobre dicha capa de fibrinógeno en condiciones de ausencia de agua; y, opcionalmente,
 - 65 (c) secar dicho producto sanitario biodegradable y no poroso (1).

12. El proceso para la producción de un producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha capa estructural (2) que se proporciona en la etapa (a) es:

- una película a base de plasma que comprende entre 0,5 y 10 unidades internacionales (UI) de trombina por ml de plasma, que tiene un espesor que varía de 0,005 a 0,1 mm y que se **caracteriza por** una presión de rotura de 6,66 a 133,32 kPa (50-1000 mmHg); o
- una película a base de crioprecipitado que comprende entre 0,5 y 10 unidades internacionales (UI) de trombina por ml de solución de crioprecipitado, tiene un espesor que varía de 0,005 a 0,1 mm y se **caracteriza por** una presión de rotura de 6,66 a 133,32 kPa (50-1000 mmHg).

13. El proceso para la producción de un producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde dicha etapa (b)(i) comprende conectar covalentemente dicho fibrinógeno (6) a dicho un lado de dicha capa estructural (2) usando un agente de reticulación adecuado, siendo preferentemente el agente de reticulación un éster de NHS multirreactivo tal como un éster de NHS que comprende varios grupos reactivos capaces de reaccionar químicamente con grupos amina.

14. El proceso para la producción de un producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho agente de reticulación es ácido bis-N-succinimidil-diglicólico (DIG(NHS)₂; n.º CAS 373614-12-1).

15. El proceso para la producción de un producto sanitario biodegradable y no poroso (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde

- dicha etapa (b)(i) comprende:

- aplicar una capa de un agente de reticulación multirreactivo, que es capaz de reaccionar químicamente con grupos amina, a solo un lado de dicha capa estructural de tipo laminar (2) en condiciones de ausencia de agua, preferentemente aplicando glicerol y DIG(NHS)₂; y
- aplicar una capa de fibrinógeno (6) a dicho un lado de dicha capa estructural de tipo laminar (2) en presencia de agua, preferentemente aplicando una solución acuosa que comprende carboximetilcelulosa (CMC) (5), fibrinógeno (6) y glicerol, en donde la presencia de agua permite que el agente de reticulación reaccione con los grupos amina presentes en la superficie de dicho un lado de la capa estructural de tipo laminar (2) y con los grupos amina de dicho fibrinógeno (6) para conectar covalentemente dicho fibrinógeno (6) a dicha capa estructural de tipo laminar (2);
- eliminar cualquier agua restante; y

- dicha etapa (b)(ii) comprende:

- depositar trombina (4) en una solución del 0,1 % al 2 % de polivinilpirrolidona en etanol seco sobre dicha capa de fibrinógeno (6).

Fig. 1

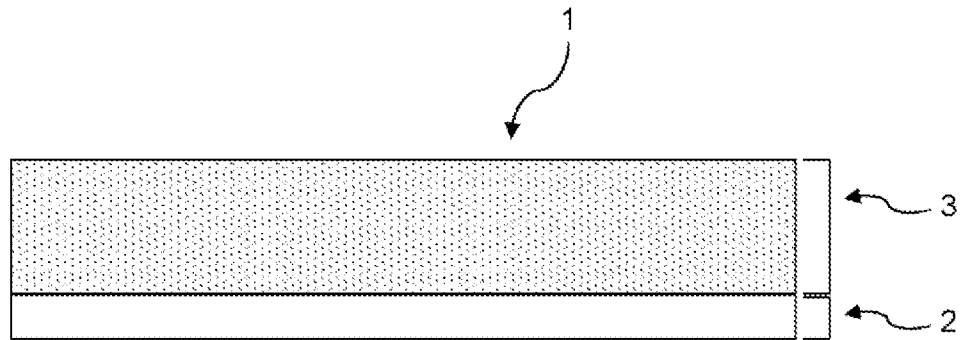


Fig. 2

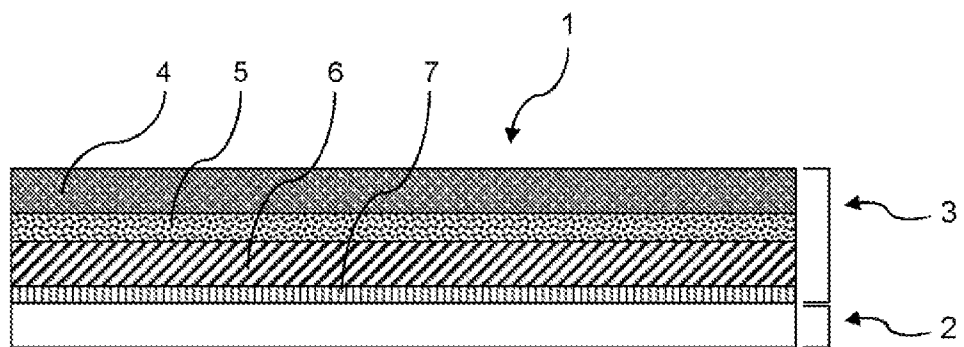
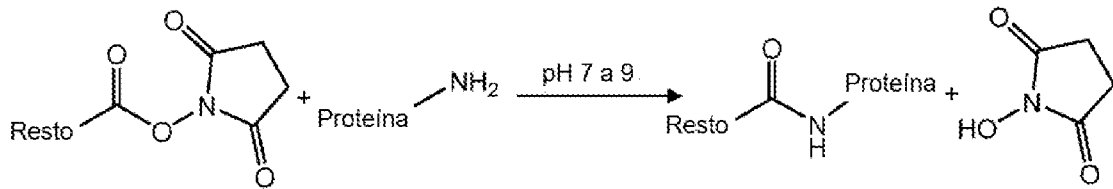
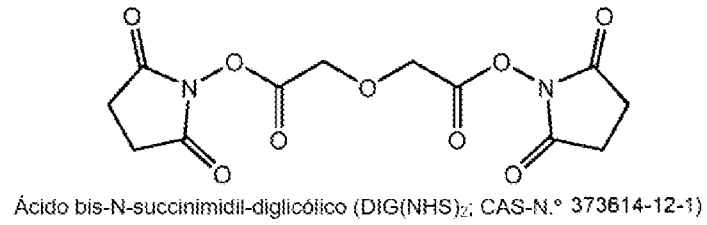


Fig. 3

(a)



(b)



(c)

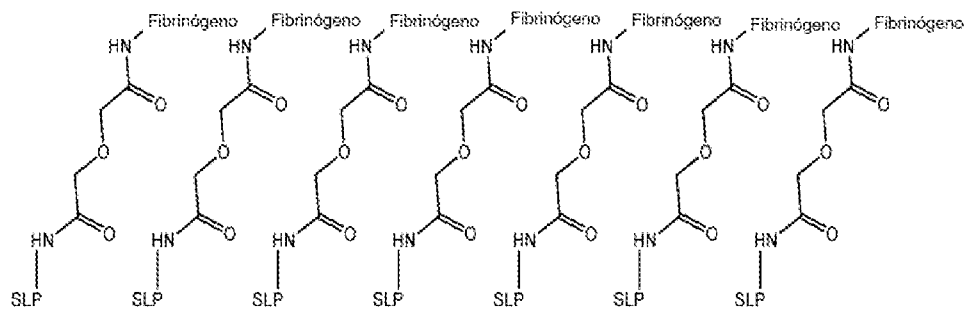
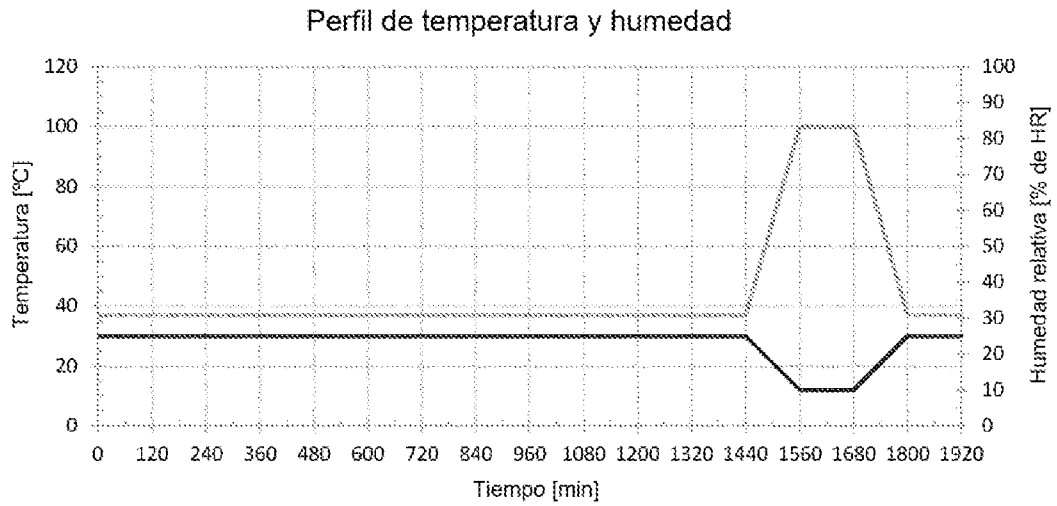


Fig. 4

(a)



(b)

Etapa n.º	Temperatura [°C]	Humedad [% de HR]	Pendiente de la temperatura [°C/hora]	Duración [min]
1	37,0	25,0	0	1440
2	100,0	10,0	32,0	120
3	100,0	10,0	0	120
4	37,0	25,0	32,0	120
5	37,0	25,0	0	infinito