

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 682 302**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61L 24/10 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2011 PCT/EP2011/059114**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011 WO11151400**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011 E 11724607 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2575776**

(54) Título: **Proceso para la producción de composiciones hemostáticas secas y estables**

(30) Prioridad:

01.06.2010 US 350214 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.09.2018

(73) Titular/es:

BAXTER INTERNATIONAL INC (50.0%)
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015, US y
BAXTER HEALTHCARE SA (50.0%)

(72) Inventor/es:

GOESSL, ANDREAS;
OSAWA, ATSUSHI, EDWARD y
REICH, CARY, J.

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 682 302 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**Proceso para la producción de composiciones hemostáticas secas y estables****CAMPO DE LA INVENCIÓN**

- 5 La presente invención se refiere a procedimientos para producir composiciones hemostáticas en una forma estable bajo almacenamiento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Son conocidas composiciones hemostáticas secas en una forma estable bajo almacenamiento que comprenden un material granular biocompatible, biodegradable, seco y estable, por ejemplo de los documentos

- 10 WO 98/008550 A, WO 2003/007845 A ó US 2008/085316 A. Estos productos se han aplicado con éxito en la técnica de la hemostasia. Floseal® es un ejemplo de agente hemostático potente y versátil que consiste en una matriz granular de gelatina hinchada en una solución que contiene trombina para formar una pasta capaz de fluir.

- 15 Dado que estos productos son para su aplicación al ser humano, es necesario proporcionar los máximos estándares de seguridad en cuanto a calidad, estabilidad de almacenamiento y esterilidad de los productos finales y sus componentes. Por otro lado, la producción y manipulación deben llevarse a cabo de la forma más conveniente y eficiente posible. Si las composiciones hemostáticas requieren un componente de trombina para su uso, la provisión de este componente de trombina en el producto final es un reto. Debido a que la trombina y el material de matriz normalmente tienen características diferentes en cuanto a sus requisitos de producción,
- 20 es necesario producir y prepararlos por separado. Por ejemplo, los requisitos de esterilización pueden diferir considerablemente entre un material de matriz granular (frecuentemente también reticulado) relativamente estable y los componentes proteínicos, como la trombina. Mientras que tales materiales de matriz normalmente se pueden esterilizar por un método esterilización potente (como en autoclave, por irradiación gamma, etc.) la trombina (como enzima) debe tratarse con más cuidado. Estos métodos potentes de esterilización normalmente
- 25 no son posibles para la trombina debido a la pérdida de la actividad enzimática provocada por estos duros tratamientos. Por razones de estabilidad, tales productos (así como los productos según la presente invención) habitualmente se proporcionan en forma seca y se preparan para obtener una forma "lista para el uso" (que normalmente es en forma de (hidro-)gel, suspensión o solución) inmediatamente antes de su aplicación, por lo que es necesaria la adición de agentes humectantes o de solvatación (suspensión) y la mezcla del componente
- 30 material de matriz con el componente de trombina. La reconstitución de la trombina o el paso de mezcla de una solución de trombina con el material de matriz granular son pasos que habitualmente requieren cierto tiempo y manipulación y pueden provocar problemas, especialmente en los cuidados intensivos.

- 35 Un objetivo de la presente invención es superar estos problemas y proporcionar métodos apropiados para producir composiciones hemostáticas secas y estables bajo almacenamiento que se puedan proporcionar y usar fácilmente. Estos métodos deben resultar en formatos de producto que permitan proporcionar composiciones hemostáticas apropiadas "listas para el uso", especialmente para los cuidados intensivos, donde el número de pasos de manipulación debería ser el menor posible.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

- 40 Por tanto, la presente invención proporciona un proceso para producir una composición hemostática seca y estable, dicho proceso comprendiendo:

- a. Proporcionar un primer componente que comprende un preparado seco de un agente inductor de la coagulación, donde el agente inductor de coagulación es trombina,
- b. Proporcionar un segundo componente que comprende un preparado seco de un polímero biocompatible adecuado para su uso en hemostasia, donde el polímero biocompatible es gelatina,
- 45 c. Mezclar dicho primer componente y dicho segundo componente bajo condiciones efectivas para obtener una pasta húmeda evitando a la vez esencialmente la degradación del segundo componente por el primer componente en un recipiente final o transferencia de dicha pasta húmeda a un recipiente final, donde la pasta húmeda no contiene una fase líquida libre,
- d. Congelar y liofilizar dicha pasta en dicho recipiente, obteniendo así una composición hemostática seca y estable que comprende dicho primer y dicho segundo componente en forma liofilizada, y
- 50 e. Acabar dicha composición hemostática seca y estable en dicho recipiente final para obtener un dispositivo farmacéutico almacenable que contiene dicho primer componente y dicho segundo componente en una forma combinada como una composición hemostática seca y estable, donde esta mezcla se realiza a una temperatura de 2°C a 15°C.

El proceso proporciona la composición seca y estable de acuerdo con la invención de forma sencilla, permitiendo que la composición sea fácilmente reconstituible para su uso médico. La invención se refiere, además, a un método para suministrar una composición hemostática a un punto objetivo en el cuerpo de un paciente, comprendiendo dicho método suministrar una composición hemostática producida por el proceso de la presente invención en el punto objetivo. De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un envase final acabado obtenido por el proceso de acuerdo con la presente invención. La invención se refiere también a un método para proporcionar una composición hemostática lista-para-el-uso que comprende poner en contacto una composición hemostática producida por el proceso de la presente invención con un diluyente farmacéuticamente aceptable, así como a un *kit* que comprende el envase final acabado y otros medios para la aplicación de la composición (por ejemplo un recipiente para el diluyente). Las composiciones según la presente invención son particularmente útiles para proporcionar una hemostasia en puntos de sangrado, incluyendo puntos de sangrado quirúrgicos, puntos de sangrado debidos a traumas y similares. Un ejemplo de uso de las composiciones puede ser en el sellado del tejido por encima de una punción de un vaso sanguíneo creado por cateterismo vascular.

15 DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES ESPECÍFICAS DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una mejora para la administración y la manipulación de composiciones hemostáticas, principalmente proporcionando un producto de dos componentes en un formato adecuado de única composición. Las composiciones hemostáticas según la invención contienen un primer componente que comprende un preparado seco de un agente inductor de la coagulación, es decir un preparado seco de trombina (el "componente de agente inductor de la coagulación" o "componente de trombina") y un segundo componente que comprende un preparado seco de un polímero biocompatible adecuado para su uso en hemostasia (el "componente polimérico biocompatible hemostático"), es decir una gelatina. Pueden estar presentes otros componentes. En principio, los productos de este tipo son conocidos en la técnica, pero en un formato diferente: normalmente los componentes se proporcionan como entidades separadas en forma seca. Antes de mezclar los componentes para la administración a un paciente, los componentes secos se ponen en contacto, normalmente por separado, con un diluyente adecuado. A continuación, la mezcla de los componentes se realiza mezclando los componentes reconstituidos por separado. Por ejemplo, se puede proporcionar un preparado seco de un agente inductor de la coagulación (esto es el componente de trombina) que está reconstituido con un diluyente (acuoso) farmacéuticamente aceptable. A continuación se utiliza la solución del agente inductor de la coagulación, esto es la solución de trombina obtenida después de la reconstitución, para humectar o solubilizar el polímero, normalmente con formación de un hidrogel, que se aplica entonces al paciente. Dado que esto es al menos un proceso de dos etapas antes de que el producto esté "listo para el uso", sería más conveniente que el producto necesitara solamente una etapa antes de estar listo para el uso. Sin embargo, como se indica más arriba, la naturaleza de los dos componentes impide la simple mezcla de los componentes durante el método de producción, principalmente debido a pérdidas de estabilidad y actividad.

Con la presente invención se proporcionan procesos de producción que permiten que los dos componentes se proporcionen ya en una forma seca combinada listos para ser reconstituidos juntos. Los procesos según la presente invención no sólo son útiles para la experimentación científica de laboratorio, sino también son adecuados para la producción farmacéutica industrial a gran escala. Con la presente invención fue posible proporcionar esta composición hemostática ya mezclada sin riesgo de una degradación no deseada o de una pérdida de actividad enzimática. Las composiciones resultantes tienen una estabilidad de almacenamiento comparable a la de los productos previamente conocidos, pero pueden manipularse de forma más cómoda, ya que con los productos obtenidos según la presente invención no es necesaria una reconstitución por separado ni un proceso de mezcla antes de la administración médica. Es posible proporcionar un hidrogel, una suspensión o solución listos para el uso de la composición hemostática en un proceso de un solo paso, simplemente añadiendo un diluyente adecuado farmacéuticamente aceptable a la composición en el recipiente final. El recipiente final preferentemente es una jeringa diseñada para administrar directamente la composición hemostática reconstituida después del contacto con el diluyente.

El agente inductor de coagulación es trombina.

50 La "solución de trombina" puede hacerse a partir de cualquier preparado de trombina apropiado para su uso en humanos (es decir farmacéuticamente aceptable). Fuentes adecuadas de trombina incluyen sangre humana o bovina, plasma o suero (se puede utilizar trombina de otro origen animal si no se esperan reacciones inmunes adversas) y trombina de origen recombinante (por ejemplo trombina recombinante humana); para algunas aplicaciones puede ser preferible la trombina humana autóloga. La concentración de la solución de trombina proporcionada en el primer componente se ajusta normalmente a la concentración de trombina teórica en la composición hemostática reconstituida. Preferentemente, las composiciones hemostáticas contienen de 10 a 100.000 Unidades Internacionales (U.I.) de trombina, con mayor preferencia de 100 a 10.000 U.I. de trombina, especialmente de 100 a 10.000 U.I., particularmente 500 a 5.000 I.U. La concentración de trombina en la

composición "lista para el uso" preferentemente está en el rango de 10 a 10.000 U.I., con mayor preferencia de 50 a 5.000 U.I. especialmente de 100 a 1.000 U.I./ml. El diluyente se utiliza en una cantidad necesaria para obtener la concentración final deseada de la composición "lista para el uso".

- 5 El "preparado seco de un polímero biocompatible" de acuerdo con la presente invención es conocido, por ejemplo del documento WO 98/08550 A. Preferentemente, el polímero es un material granular seco y estable biocompatible y biodegradable. El polímero "seco" según la presente invención se proporciona normalmente con un tamaño de partícula de 0,1 a 5.000 µm. Habitualmente, las partículas del polímero tienen un diámetro medio de partícula ("diámetro medio de partícula" es el tamaño medio según se mide por difractometría láser"; "tamaño mediano" (o diámetro mediano de partícula en masa) es el diámetro de partícula que divide la distribución de frecuencia por la mitad; el cincuenta por ciento de las partículas de un preparado dado tienen un diámetro mayor y el cincuenta por ciento de las partículas tienen un diámetro menor) de 10 a 1.000 µm, en particular de 50 a 500 µm (tamaño mediano). La aplicación de partículas más grandes depende principalmente de las necesidades médicas; partículas con diámetros medianos de partícula menores con frecuencia son más difíciles de manipular en el proceso de producción. Por ello, se proporciona el polímero seco en forma granular.
- 10 15 Aunque a veces se utilizan los términos de polvo y granular (o granulados) para distinguir clases distintas de materiales, los polvos se definen aquí como una subclase especial de materiales granulares. Los polvos se refieren en particular a aquellos materiales granulares con un tamaño de grano más fino y que, por tanto, tienen una tendencia mayor a formar aglomerados cuando fluyen. Los gránulos incluyen materiales granulares más bastos que no tienden a formar aglomerados excepto cuando están húmedos.
- 20 Una composición hemostática "seca" según la presente invención tiene un contenido de humedad residual que aproximadamente puede corresponder tan solo al contenido de humedad de productos disponibles comparables, como Floseal® (Floseal, por ejemplo, tiene un contenido de humedad del 12% como producto seco). Habitualmente, la composición seca según la presente invención tiene un contenido de humedad residual inferior al de estos productos, preferentemente inferior al 10% de humedad, con mayor preferencia inferior al 5% de humedad, en particular menos del 1% de humedad. La composición hemostática según la presente invención puede tener también un menor contenido de humedad, por ejemplo del 0,1% o incluso inferior. Los contenidos de humedad preferentes de la composición hemostática seca según la presente invención son del 0,1 al 10%, en especial del 0,5 al 5%.
- 30 De acuerdo con la presente invención, las composiciones hemostáticas se proporcionan en forma seca en el recipiente final. En la forma seca se reducen significativa y correspondientemente los procesos de degradación o inactivación de los componentes para facilitar la estabilidad de almacenamiento. La estabilidad de almacenamiento adecuada puede determinarse en base a la actividad de la trombina. Así, una composición hemostática seca del presente tipo es estable bajo almacenamiento si, después de la reconstitución después de un almacenamiento de 24 meses en estado seco a temperatura ambiente (25°C) siguen estando presentes 35 no menos de 400 I.U./ml (para un producto de 500 I.U./ml) (es decir se mantiene un 80% de la actividad de trombina o más si se compara con la actividad inicial antes de la liofilización). Preferentemente, la composición según la presente invención tiene una estabilidad de almacenamiento mayor, es decir se mantiene al menos una actividad de trombina del 90%, en particular al menos el 95% de la actividad de trombina, tras un almacenamiento de 24 meses.
- 40 Sin embargo, proporcionar una pasta húmeda obtenida mezclando una solución de un agente inductor de la coagulación, esto es una solución de trombina, y un polímero biocompatible, esto es gelatina, para obtener una pasta húmeda y su liofilización no es trivial, ya que la mezcla y la liofilización deben realizarse de modo que se impida una degradación relevante del polímero y/o del agente inductor de la coagulación, esto es de la trombina. Esto queda asegurado por la presente invención realizándose el paso de mezcla bajo condiciones que impiden 45 esencialmente la degradación y la congelación de la pasta húmeda resultante del proceso de mezcla en el recipiente final. Entonces se puede liofilizar debidamente la composición sin riesgo de otros procesos de degradación. En la presente invención es importante que incluso el tiempo de contacto (entre la solución del agente inductor de la coagulación, esto es la solución de trombina, y el polímero, es decir la gelatina) en estado húmedo durante la mezcla y antes de la liofilización en la pasta sea lo más corto posible. Los tiempos de 50 contacto máximos durante el estado húmedo de acuerdo con la presente invención dependen de diferentes parámetros, en la base a los cuales experto en la técnica puede ajustar fácilmente los tiempos de contacto adecuados para el presente método basándose en la información aquí revelada. Los parámetros más importantes para definir el tiempo de contacto correcto son la temperatura, el contenido de agua y la concentración de trombina. Por ejemplo, para una solución de trombina con 500 I.E./ml en una pasta con 4 ml 55 de la solución de trombina y 0,8 g de polímero (por ejemplo gránulos de gelatina asociados con agua y correspondientes a 0,704 g de polvo seco de gelatina), los tiempos máximos de contacto con el polímero en estado húmedo (es decir en forma de pasta) son, a aproximadamente 4°C y 15°C, 25 h, 6 h y 2h. Las temperaturas utilizadas especialmente en la presente invención van de aproximadamente 2°C a 15°C, siendo particularmente preferente 4°C. Concentraciones mayores del agente inductor de coagulación, es decir la 60 trombina, o contenidos de agua superiores, resultan en tiempos de contacto máximos más cortos durante el

estado húmedo. Así, tiempos de contacto preferentes en estado húmedo están en el rango de 5 min. a 6 h, incluso con mayor preferencia de 5 min. a 2 h., en particular de 5 a 30 min. Preferentemente, el paso de mezcla se realiza a temperaturas bajas, esto es entre 2 y 10°C, en particular entre 2 y 6°C.

5 También es importante que el paso de mezcla de acuerdo con la presente invención resulte en una pasta húmeda que no contenga una fase líquida considerable, es decir la pasta de acuerdo con la presente invención está prácticamente libre de líquido libre. La pasta húmeda según la presente invención es fluida (tiene un grado de fluidez), no obstante es lo suficientemente viscosa para poder manipularla como una pasta (por ejemplo con viscosidades preferentes de aproximadamente 10 a 100 Pa·s y superiores). Esto es importante para evitar procesos de degradación durante la mezcla antes de la liofilización. La mezcla de los componentes en forma soluble (suspendida) (y no en forma de pasta de acuerdo con la presente invención) y después el inicio del proceso de secado resultan en una degradación no tolerable del material. Por ejemplo, incluso si la trombina y la gelatina se mantienen a 4°C, se puede ver una clara degradación después de 24 h.

10 Otro parámetro importante a este respecto es la cantidad de agente inductor de la coagulación, es decir del componente de trombina, en el paso de mezcla. Ésta debe ser lo suficientemente grande para proporcionar una pasta húmeda, pero no tan grande como para resultar en una fase líquida significativa. Así, la adición de más del 85% en peso del agente inductor de la coagulación, es decir de solución de trombina, puede resultar en más que un exceso de líquido insignificante del agente inductor de la coagulación, es decir la trombina en la pasta húmeda, de modo que preferentemente debería evitarse más del 85% en peso. Proporciones de mezcla preferentes comienzan a aproximadamente un 80% en peso o menos (es decir 80 ml de solución de trombina/ 20 g de polímero seco). Se puede ajustar fácilmente un contenido inferior de agente inductor de la coagulación (es decir de trombina) para polímeros específicos ensayando el resultado de la manipulación de la pasta húmeda resultante. Normalmente una pasta que está cercana a una solución al 60- 80% con un contenido de solución de un agente inductor de coagulación (es decir trombina) es más fácil de manipular; para mezclas de extrusión también con contenidos inferiores de agente inductor de coagulación (es decir trombina), 20 los contenidos no son obstáculo para la manipulación. Las pastas húmedas formadas con menos del 50% de una solución del agente inductor de coagulación (es decir trombina) pueden resultar problemáticas debido a una posible pérdida de fluidez, por lo que la manipulación resultaría problemática (por ejemplo en jeringas).

25 Por tanto, la presente invención utiliza en principio dos realizaciones para alcanzar este propósito. El primer principio incluye la mezcla de dos componentes en el recipiente final, para después liofilizar la mezcla; alternativamente, se pueden mezclar los componentes fuera del recipiente para formar una pasta húmeda y luego introducirla al recipiente final, por ejemplo por extrusión. La mezcla se puede realizar, por ejemplo, por "vaivén" (swooshing) entre dos recipientes conectados (por ejemplo jeringas) o introduciendo los dos componentes en una extrusora y extrudiendo el producto de extrusión en el recipiente final. De preferencia, se congela o liofiliza la mezcla obtenida (es decir el lodo húmedo).

30 35 Preferentemente, el proceso según la presente invención se lleva a cabo en un entorno aséptico, particularmente el paso de mezcla debería realizarse de forma aséptica. También se prefiere iniciar el proceso con componentes que ya han sido debidamente esterilizados y proceder después con todos los demás pasos de forma aséptica.

40 45 El paso final del método es el paso de acabado. Durante este paso, se sella debidamente el recipiente final y se prepara para el almacenamiento y/o la venta. El paso de acabado puede incluir colocar una etiqueta en el recipiente final, el embalaje y la realización de procesos de esterilización (adicionales) (aplicados por ejemplo al recipiente final o al producto embalado o al kit que comprende el recipiente final).

Preferentemente, el paso final comprende una esterilización por EO (óxido de etileno). La esterilización por EO es usual en este campo de la tecnología. El óxido de etileno gas mata las bacterias (y sus endosporas), moho y hongos. La esterilización por EO se utiliza para esterilizar sustancias que pueden verse perjudicadas por técnicas de alta temperatura, como la pasteurización o el tratamiento en autoclave.

Otras realizaciones preferentes para la esterilización son la aplicación de radiación ionizante, como radiación β ó γ , o la utilización de peróxido de hidrógeno vaporizado.

50 De acuerdo con una realización preferente, el recipiente final contiene además una cantidad de estabilizador efectivo para inhibir la modificación del polímero cuando se expone a la radiación de esterilización, preferiblemente ácido ascórbico, ascorbato sódico, otras sales de ácido ascórbico o un antioxidante.

El recipiente final puede ser cualquier recipiente apropiado para alojar (y almacenar) compuestos de administración farmacéutica. Se pueden utilizar jeringas, viales, tubos, etc.; sin embargo, para la administración de composiciones hemostáticas de acuerdo con la presente invención es específicamente preferente una

jeringa. Las jeringas han sido el medio preferido para la administración de composiciones hemostáticas según se describe en la técnica anterior, debido también a las ventajas de manipulación de las jeringas en la práctica médica. Así, las composiciones pueden administrarse preferentemente (después de la reconstitución) vía agujas específicas de la jeringa o catéteres adecuados. Las composiciones hemostáticas reconstituidas (preferiblemente reconstituidas para formar un hidrogel) también pueden aplicarse por otros medios, por ejemplo a espátula, brocha, con un pulverizador, manualmente mediante presión o por cualquier otra técnica convencional. Normalmente, las composiciones hemostáticas reconstituidas de acuerdo con la presente invención se aplicarán empleando una jeringa o un aplicador similar capaz de extrudir la composición reconstituida a través de un orificio, una abertura, una aguja, un tubo u otro paso para formar una gota, una capa o porciones similar de material. La disruptión mecánica de las composiciones puede realizarse mediante la extrusión a través de un orificio en la jeringa u otro aplicador, típicamente con un tamaño en el rango de 0,01 mm a 5,0 mm, de preferencia de 0,5 mm a 2,5 mm. Sin embargo, preferentemente la composición hemostática se prepara inicialmente a partir de una forma seca con un tamaño de partícula deseado (con el cual después de la reconstitución, en particular por hidratación, se obtienen subunidades con el tamaño requerido (por ejemplo subunidades de hidrogel)) o será interrumpida parcial o completamente de modo mecánico para obtener el tamaño requerido antes de la extrusión final o de otro paso de aplicación. Naturalmente, es evidente que estos componentes mecánicos deben proporcionarse en forma esterilizada (dentro y fuera) con el fin de cumplir los requisitos de seguridad para su uso humano.

El diseño del recipiente final puede preferentemente adaptarse al proceso de secado en el recipiente final.

- 20 Las composiciones hemostáticas secas según la presente invención se reconstituyen (rehidratan) normalmente antes de su uso mediante el contacto de la composición seca con un diluyente adecuado. El diluyente según la presente invención puede ser cualquier medio de reconstitución adecuado para la composición hemostática que permita una humectación apropiada de la composición seca. Preferentemente se reconstituye la composición hemostática seca en un hidrogel para obtener un formato "listo para el uso".
- 25 Diluyentes apropiados son fluidos acuosos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo agua desionizada de grado farmacéutico (si ya se han incluido en la composición seca todos los componentes iónicos o tampones; "agua-para-inyección") o soluciones acuosas de grado farmacéutico que contienen iones y/o tampones específicos. Estas soluciones acuosas pueden contener además otros ingredientes, tales como excipientes. Un "excipiente" es una sustancia inerte que se añade a la solución, por ejemplo para asegurar que la trombina
- 30 mantenga su estabilidad química y su actividad biológica durante el almacenamiento (o la esterilización (por ejemplo por radiación)), o por razones estéticas, por ejemplo el color. Excipientes preferentes incluyen albúmina humana, manitol y acetato sódico. La concentración preferente de albúmina humana en el producto reconstituido está entre 0,1 y 100 mg/ml, preferentemente entre 1 y 10 mg/ml. Concentraciones preferentes de manitol pueden estar en el rango de 0,5 a 500 mg/ml, particularmente de 10 a 50 mg/ml. Concentraciones preferentes de acetato sódico están en el rango de 1 a 10 mg/ml, particularmente de 2 a 5mg/ml.
- 35

Por ejemplo, un diluyente adecuado comprende agua para inyección e, independientemente entre sí, NaCl (preferiblemente 50 a 150 mM, particularmente 110 mM), CaCl₂ (preferiblemente 10 a 80 mM, particularmente 40 mM), albúmina humana (preferiblemente hasta un 2% en peso, particularmente un 0,5% en peso), acetato sódico (preferiblemente 0 a 50 mM, particularmente 20 mM) y manitol (preferiblemente hasta un 10% en peso, particularmente de un 2% en peso). El diluyente puede incluir también preferiblemente una solución tampón o un sistemas tampón para regular el pH de la composición seca reconstituida, preferiblemente a un pH de 6,4 a 7,5, particularmente un pH de 6,9 a 7,1.

En una realización preferente, se proporciona el diluyente en un recipiente separado. Este puede preferentemente una jeringa. El diluyente en la jeringa puede aplicarse fácilmente al recipiente final para reconstituir la composición hemostática seca de acuerdo con la presente invención. Si el recipiente final también es una jeringa, se pueden proporcionar ambas jeringas juntas en un paquete. Así, se prefiere proporcionar la composición hemostática seca de acuerdo con la presente invención en una jeringa que se completa con una jeringa de diluyente, con un diluyente farmacéuticamente aceptable, para reconstituir dicha composición hemostática seca y estable.

- 50 El preparado seco de un polímero biocompatible adecuado para el uso en la hemostasia ("polímeros hemostáticos secos") de la presente invención es una gelatina. Más abajo se indican ejemplos de formulaciones de gelatina.

Un polímero no reticulado junto con un agente auxiliar de rehidratación puede reticularse de cualquier forma apropiada para reconstituir, es decir formar una base de hidrogel adecuada. Por ejemplo, las moléculas poliméricas pueden reticularse utilizando reticulantes bi- o polifuncionales que unen covalentemente dos o más cadenas de moléculas poliméricas. Ejemplos de reticulantes bifuncionales incluyen aldehídos, epóxidos,

succinimidas, carbodiimidas, maleimidas, azidas, carbonatos, isocianatos, divinilsulfona, alcoholes, aminas, imidatos, anhídridos, haluros, silanos, diazoacetatos, aziridinas, y similares. Alternativamente, se puede llevar a cabo la reticulación utilizando oxidantes y otros agentes, como peryodatos que activan cadenas laterales o residuos del polímero, de modo que pueden reaccionar con otras cadenas laterales o residuos para formar los enlaces reticulados. Un método adicional de reticulación comprende exponer los polímeros a una radiación, como puede ser una radiación gamma, para activar las cadenas poliméricas con el fin de permitir reacciones de reticulación. También pueden ser adecuados métodos de reticulación dehidrotérmica. Más abajo se describen métodos preferidos para la reticulación de moléculas de gelatina.

De acuerdo con una realización preferente, el polímero biocompatible adecuado para el uso en la hemostasia contiene entonces una gelatina.

De preferencia, el polímero biocompatible adecuado para el uso en la hemostasia es un material granular. Este material granular puede hincharse rápidamente cuando se expone a un fluido (es decir el diluyente) y en esta forma hinchada puede contribuir para formar una pasta fluida que se puede aplicar sobre un punto de sangrado. El polímero biocompatible, es decir la gelatina, puede proporcionarse en forma de una película que puede molerse después para obtener un material granular. La mayoría de las partículas incluidas en este material granular puede tener un tamaño de partícula preferente de 100 a 1.000 µm, en particular de 300 a 500 µm.

De acuerdo con una realización preferida, el polímero biocompatible adecuado para su uso en la hemostasia es una gelatina reticulada. Se puede preparar un polvo de gelatina reticulada seco para una rehidratación rápida con un diluyente adecuado. Preferentemente, el polvo de gelatina comprende partículas relativamente grandes, también denominadas fragmentos o subunidades, según se describe en las WO 98/08550 y WO 2003/007845A. Un tamaño (mediano) de partícula preferente estará en el rango de 20 a 1.000 µm, preferiblemente de 100 a 750 µm, particularmente de 150 a 500 µm, aunque se pueden utilizar tamaños de partícula fuera de estos rangos preferidos en muchas circunstancias. Las composiciones secas también tendrán un "hinchamiento de equilibrio" cuando son expuestas a un medio de rehidratación acuoso (= diluyentes). Preferentemente, el hinchamiento estará en el rango del 400% al 1.000%. El "hinchamiento de equilibrio" puede determinarse mediante restando el peso en seco del polvo de hidrogel gelatinoso de su peso cuando está completamente hidratado y, por tanto, completamente hinchado. Entonces se divide la diferencia entre el peso en seco y se multiplica por 100 para obtener la magnitud del hinchamiento. El peso en seco debería medirse después de la exposición del material a una temperatura elevada durante el tiempo suficiente para esencialmente eliminar toda humedad residual, por ejemplo dos horas a 120°C. La hidratación de equilibrio del material puede conseguirse mediante sumergiendo el material seco en un diluyente adecuado, tal como un suero acuoso, durante un periodo de tiempo suficiente para que el contenido en agua sea constante, típicamente 18 a 24 horas a temperatura ambiente.

Se puede reticular una gelatina no reticulada junto con el agente auxiliar de rehidratación de cualquier forma apropiada para formar una base de hidrogel adecuada. Preferentemente, se obtienen polvos secos de gelatina reticulada de acuerdo con la presente realización preparando los polvos en presencia de determinados agentes auxiliares de rehidratación. Tales agentes auxiliares de rehidratación estarán presentes durante la preparación de los polvos, pero serán normalmente eliminados de los productos finales. Por ejemplo, los agentes auxiliares de rehidratación presentes en aproximadamente un 20% del contenido total de sólidos se reducirán típicamente a por debajo del 1% en el producto final, con frecuencia por debajo del 0,5% en peso. Ejemplos de agentes auxiliares de rehidratación incluyen polietilenglicol (PEG), de preferencia con un peso molecular de aproximadamente 1.000; polivinilpirrolidona (PVP), preferiblemente con un peso molecular medio de aproximadamente 50.000; y dextrano, con un peso molecular medio típico de aproximadamente 40.000. Es preferible utilizar al menos dos de estos agentes auxiliares de rehidratación para preparar las composiciones de la presente invención, y con mayor preferencia se emplean los tres.

Métodos ilustrativos para producir una gelatina reticulada son los siguientes. La gelatina se obtiene y suspende en una solución acuosa para formar un hidrogel no reticulado, con un contenido en sólidos típico del 1% al 70% en peso, usualmente del 3% al 10% en peso. Se reticula la gelatina típicamente por exposición bien a glutaraldehído (por ejemplo del 0,01% al 0,05% en peso, durante una noche a 0°C a 15°C en un tampón acuoso), peryodato sódico (por ejemplo 0,05M, a 0°C a 15°C durante 48 horas) ó 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ("EDC") (por ejemplo 0,5% a 1,5% en peso durante una noche a temperatura ambiente) o por la exposición a aproximadamente 0,3 a 3 megarads de radiación gamma o haz electrónico. Alternativamente, las partículas de gelatina pueden suspenderse en un alcohol, de preferencia alcohol metílico o alcohol etílico, con un contenido en sólidos del 1% al 70% en peso, normalmente del 3% al 10% en peso, y se reticulan por exposición a un reticulante, típicamente glutaraldehído (por ejemplo 0,01% a 0,1% en peso, durante una noche, a temperatura ambiente). En el caso de los aldehídos, se debería mantener el pH entre aproximadamente 6 y 11, preferiblemente de 7 a 10. Cuando se realiza la reticulación con glutaraldehído, la reticulación se desarrolla mediante bases de Schiff que se pueden estabilizar por reducción subsiguiente, por

ejemplo por tratamiento con borohidruro de sodio. Después de la reticulación se pueden lavar los granos en agua y, opcionalmente, aclarar en un alcohol y secar. Los polvos secos resultantes pueden suministrarse después dentro del recipiente final según se describe aquí.

Después de la reticulación se elimina al menos un 50% (en peso) del agente auxiliar de rehidratación del hidrogel resultante. Normalmente, el agente auxiliar de rehidratación se elimina por filtración del hidrogel, seguida por lavado de la torta de filtrado resultante. Estos pasos de filtración/lavado pueden repetirse una o más veces con el fin de purificar el producto hasta el nivel deseado y eliminar al menos un 50% del agente auxiliar de rehidratación, preferiblemente con eliminando al menos un 90% (en peso) del agente auxiliar de rehidratación originalmente presente. Después de la filtración, se seca la gelatina, típicamente secando la torta de filtrado final obtenida. Después se puede desmenuzar o triturar la torta de filtrado seca para producir el polvo reticulado con un tamaño de partícula dentro de los rangos deseados establecidos anteriormente.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención también proporciona un método para suministrar una composición hemostática a un punto objetivo en el cuerpo de un paciente, comprendiendo dicho método suministrar una composición hemostática producida por el proceso según la presente invención al punto objetivo. Aunque en determinadas realizaciones se puede aplicar la composición seca también directamente al punto objetivo (y, opcionalmente, ponerla en contacto con el diluyente en el punto objetivo en caso necesario), se prefiere poner la composición hemostática seca en contacto con un diluyente farmacéuticamente aceptable antes de administrarla al punto objetivo con el fin de obtener una composición hemostática en una forma húmeda, en particular en forma de hidrogel.

La presente invención se refiere también a un recipiente final acabado obtenido por el proceso de acuerdo con la presente invención. Este recipiente acabado contiene los componentes combinados en forma estéril, estable al almacenamiento y comercializable.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para proporcionar una composición hemostática lista para el uso que comprende poner en contacto una composición hemostática producida por el proceso según la presente invención con un diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un kit que comprende la composición hemostática seca y estable según la presente invención en su forma final y a un recipiente con un diluyente apropiado. Otros componentes del kit pueden ser instrucciones de uso, medios de administración, tales como jeringas, catéteres, brochas, etc. (si las composiciones no se han previsto ya dentro del medio de administración) u otros componentes necesarios para el uso en la pr actica médica (quirúrgica), como agujas o catéteres de sustitución, viales adicionales u otros medios para cubrir heridas. Preferentemente, el kit según la presente invención comprende una jeringa que contiene la composición hemostática seca y estable y una jeringa que contiene el diluyente (o que est  prevista para recoger el diluyente desde otro contenedor de diluyente). Preferentemente, ambas jeringas se proporcionan en una forma adaptada entre sí, de modo que el diluyente puede añadirse a la composición hemostática seca por otra entrada que no sea la salida para la administración de la composición reconstituida.

La invención se describe además mediante los ejemplos siguientes, pero sin quedar limitada a los mismos.

Ejemplos

1. Preparación de la composición hemostática seca según la presente invención:

Materiales y métodos

Todas las variantes utilizan el mismo esquema de presentación de un kit con una jeringa que contiene tanto la matriz de gelatina Floseal como la trombina en forma estable y una jeringa que contiene un medio de reconstitución líquido apropiado (por ejemplo 0,9% NaCl, o 40 mM CaCl₂). Ambas jeringas han sido esterilizadas por dentro y por fuera, de manera que la reconstitución completa puede realizarse por la enfermera en el lado limpio del quirófano. La reconstitución se consigue acoplando las dos jeringas de modo usual y mezclando los contenidos de las dos jeringas mediante un "vaivén" (es decir una transferencia repetida de los contenidos hacia adelante y atrás entre ambas jeringas).

"Liofilización en jeringa"

La composición según la presente invención se obtiene mezclando la gelatina y la solución de trombina para formar una pasta húmeda y liofilización de la pasta dentro de una \'unica jeringa. La matriz de gelatina puede

esterilizarse antes de la irradiación. Para la esterilización de la gelatina son adecuadas la radiación gamma o beta. La gelatina esterilizada se hidrata en masa con una solución esterilizada de trombina. Así, se obtiene una pasta húmeda, es decir una pasta sin fase líquida libre. Preferentemente, este paso se realiza en masa añadiendo gradualmente por goteo los gránulos de gelatina a la solución de trombina que se agita

- 5 constantemente y mezclando hasta obtener una pasta homogénea o alimentando simultáneamente los gránulos y la solución de trombina a una máquina de extrusión debidamente configurada, donde los dos componentes se mezclan íntimamente para obtener una pasta fluida, que después se puede dispensar directamente dentro de jeringas para su siguiente procesamiento.

Después se puede introducir la pasta en jeringas para permitir la liofilización dentro de la jeringa.

- 10 Después de la congelación de las jeringas llenas, se liofiliza el lodo con un programa adecuado de liofilización. La jeringa se cierra dentro del liofilizador empujando el émbolo inicialmente ajustado a la jeringa. En el mismo paso se compacta la matriz liofilizada hasta alcanzar el volumen que ocuparían los gránulos de gelatina solos, para minimizar la cantidad de aire mezclado con el producto después de la reconstitución. El producto está ahora listo para envasarlo con la jeringa del diluyente, la esterilización por EO de las bolsas y el almacenaje.

15 Jeringa del diluyente

La jeringa del diluyente contiene un medio de reconstitución adecuado para hidratar el producto. Se puede acoplar con la jeringa de Floseal bien directamente bien mediante un conector. El diluyente se transfiere al interior de la jeringa de Floseal y el producto hidratado se transfiere por vaivén repetidamente entre las jeringas acopladas para obtener la pasta fluida. La jeringa del diluyente se puede preparar, por ejemplo, mediante un proceso como sigue: el medio de filtro de forma estéril y se rellena en las jeringas apropiadas (como Toppac Syringes, Clearshot,...) y, en caso necesario, esterilización final mediante irradiación.

20 Granulado de gelatina

- 25 La producción en masa del granulado de gelatina se realiza de acuerdo con métodos establecidos (WO 98/08550 A; WO 2003/00785 A, etc.). Se esterilizan los gránulos (gránulos "Floseal"; matriz "Floseal") por irradiación gamma. Para la esterilización preclínica se introduce la matriz Floseal en botellas de vidrio Schott de tamaño apropiado.

La dosis de irradiación necesaria al máximo nivel actual de carga biológica (1.000 cfu/muestra) es de 25-40 kGy para el producto en el recipiente final. A continuación se almacena el material a -20°C para la siguiente producción.

30 Floseal "liofilización en jeringa"

Se pesan 0,81 g de gelatina Floseal (junto con agua y correspondiente a 0,704 g de polvo de gelatina seca) en una jeringa de liofilización. A continuación se ajusta el émbolo de la jeringa justo por encima de los gránulos de gelatina desde la parte posterior. Por otro lado, se llena la jeringa de trombina Floseal con 4,0 ml de trombina 500 IE/ml. Después se conectan las jeringas y se genera un vaivén (swooshing) de al menos 21 pasos.

- 35 Despues del último paso, el producto debe quedar en el interior de la jeringa de liofilización. El luer de esta jeringa se cierra con la tapa luer Floseal. La liofilización del producto se realiza dentro de esta jeringa. Para la liofilización se aplica el programa de liofilización para trombina STIM5 500 IU/ml. Las jeringas se colocan en un bastidor de acero inoxidable hecho a medida. El bastidor está construido de modo que la tapa luer de la jeringa descansa sobre el fondo inferior del bastidor, mientras que el dedo descansa en el resto de las jeringas sobre la parte superior. Así se garantiza una estabilidad máxima de las jeringas durante el paso de compactación de la torta de liofilización.

40 Se compacta el producto seco bajo vacío bajando la placa hidráulica "de bloqueo" del liofilizador, empujando así los émbolos más allá de los orificios de liofilización y al interior de las jeringas. Así se cierran las jeringas y se compacta la torta de liofilización de modo que ocupa un volumen lo más pequeño posible después del paso de liofilización. El nivel inferior hasta el que se bajan las placas está limitado por distanciadores metálicos, que aseguran una compactación en las jeringas hasta el nivel correcto sin someter al producto/los dispositivos a una presión indebida.

45 2. Efectividad en un modelo de abrasión de hígado porcino

- 50 El propósito de este estudio es comparar la efectividad de la composición hemostática seca de acuerdo con la presente invención con un producto estándar establecido (Floseal VH S/D; Baxter Healthcare) en un modelo

- de abrasión de hígado porcino. Floseal VH S/D es una matriz gelatinosa que proporciona trombina para detener una hemorragia activa en 2 minutos después de la aplicación. Este producto requiere una preparación en dos pasos, (1) reconstitución de la trombina y (2) hidratación de las partículas de gelatina con la trombina reconstituida. El producto de acuerdo con la presente invención está diseñado para reconstituir la composición hemostática seca en 1 paso y representa una mejora importante frente a la preparación en 2 pasos, que es desventajosa cuando el producto es requerido urgentemente o en grandes cantidades.
- 5

Modelo de abrasión de hígado porcino

- Se consiguieron de Oak Hill Genetics (Ewing, Illinois) seis hembras de cerdo doméstico, peso medio de 55,0 kg (rango de 52,4 – 58,4 kg) y se pesaron en el momento de la cirugía. A la llegada se pusieron los animales en cuarentena durante 6 días. En el momento de la cirugía ninguno de los seis cerdos mostró signos de enfermedad clínica. Se utilizaron crotales para identificar los animales y se hizo una referencia cruzada con los números de identificación asignados. Los animales se alojaron por grupos en boxes. Se administró agua a voluntad y una vez al día una dieta estándar para cerdos.
- 10
- Los animales porcinos son modelos cardiovasculares bien aceptados y adecuados para este tipo de estudios. Los múltiples lóbulos grandes del hígado permiten múltiples lesiones para una comparación directa de los diferentes ítems de ensayo.
- 15

Anestesia y Terapia de Fluidos

- Los cerdos se medicaron con Midazolam (0,3 mg/kg, IM) e inducidos por máscara con Isoflurano en un vehículo 2:1 nitrógeno/oxígeno. Se entubaron y ventilaron los cerdos con una frecuencia de 10-15 respiraciones por minuto. La anestesia se mantuvo con isoflurano en un vehículo de oxígeno. Se administró a los cerdos una infusión a frecuencia continua de una solución caliente lactada de Ringer.
- 20

Procedimiento de abrasión del hígado

- Para el estudio se utilizó un modelo de abrasión de hígado porcino. Se prepararon seis cerdos con el fin de evaluar 120 lesiones (40 por grupo de tratamiento) y que fueran suficientes para detectar una diferencia en índices del 80% frente al 40% con $\alpha=0,05$ y potencia=90%. Cada serie se asignó bien al lóbulo central, lateral izquierdo o lateral derecho.
- 25

- Cada serie de lesiones contiene tres abrasiones del hígado con un diámetro de 1 cm y una profundidad de 3-4 mm, realizadas con un taladro manual fijo con papel lija. Se evaluó la hemorragia y se trató la lesión aleatoriamente y a ciegas con el producto de referencia o del ensayo. Los productos de referencia y ensayo utilizan aleatoriamente un número aleatorio de generadores. Cada producto se coloca sobre la lesión, se mantiene con una gasa húmeda en su sitio durante 2 minutos y se evalúa a ciegas en cuanto a la hemostasia durante 2,5 y 10 minutos después del tratamiento. El producto de referencia o ensayo en exceso se elimina por irrigación 5 minutos después de la evaluación.
- 30

Protocolo de heparinización

- 35 Se midió la línea base del Tiempo de Coagulación activado (ACT) y se administró a cada cerdo una dosis de carga de heparina, 200 IU/kg. El ACT se evalúa cada 10 minutos hasta que el ACT sea al menos dos veces la línea base. Si el ACT mide menos de o casi igual a dos veces la línea base, se trata el cerdo con una dosis en bolo de heparina, 75 IU/kg.

- 40 Una vez superada dos veces la línea base, el ACT se mide cada 20 minutos. Si ACT mide menos o prácticamente igual a dos veces la línea base objetivo, se administra al cerdo un bolo de dosis de heparina, 40 IU/kg. Si el ACT mide más de dos veces la línea base objetivo, no se trata el cerdo o se le administra un bolo de dosis de heparina de mantenimiento, limitada a como máximo 2.000 IU/hora.

- 45 Toda la heparina se administra mediante un catéter en las venas periféricas. Se toman todas las muestras de sangre a través de un catéter yugular. Los valores de referencia de la presión sanguínea y del ritmo cardíaco se registran en el momento de las medidas del ACT.

Evaluación de la hemostasia

Se evalúa la hemostasia a los 0, 2, 5 y 10 minutos después de provocar y tratar la serie de lesiones, donde 0 minutos se refiere al pre-tratamiento. Se asignan puntuaciones de 0, 1,2, 3, 4 y 5 a no sangra, rezuma, apenas

sangra, poca sangre, sangra moderadamente y hemorragia severa, respectivamente. Se trataron las tres lesiones aproximadamente al mismo tiempo para evitar diferencias en la localización y la coagulación que podrían surgir al tratarlas cada una individualmente. Después de cada evaluación se eliminó la sangre de las lesiones según necesidad.

5 Medidas y Registros

Se evaluaron el ACT, la hemostasia, la presión sanguínea y el ritmo cardíaco de acuerdo con métodos estándar.

Análisis estadístico

La unidad de muestreo para este estudio es el punto de lesión del hígado con 40 lesiones por grupo de tratamiento para un total de 120 lesiones.

- 10 15 Se utilizó una regresión logística múltiple para evaluar el efecto del tratamiento con las puntuaciones de sangrado (0=no, 1=rezuma, 2=apenas, 3=poco, 4=moderado y 5=severo) 2, 5 y 10 minutos después del tratamiento. Las variables independientes incluyen el grupo de tratamiento, el cerdo, el lóbulo del hígado (central, derecho o izquierdo) y la puntuación de sangrado inicial. La razón momios para los efectos de FB/FS, Lyo/FS, FB/Lyo y sus intervalos de confianza se calculan en cada uno de los momentos después del tratamiento.

Las localizaciones de las lesiones no están distribuidas uniformemente a lo largo de los tres lóbulos y cerdos. Se consideró que el efecto de los lóbulos no era significativo, por lo que se realizaron de nuevo los análisis sin este efecto. Las conclusiones se basan en los análisis sin el efecto de los lóbulos en el modelo.

Resultados

- 20 25 El resultado con la composición hemostática seca de acuerdo con la presente invención no es significativamente diferente del Floseal VH S/D en cualquier punto temporal. Esto demuestra que el método de producción de acuerdo con la presente invención y el modo de reconstitución en 1 paso no tienen un impacto negativo sobre el rendimiento de la composición, pero proporcionan la ventaja deseada en cuanto a la manipulación práctica, lo que prueba que se ha alcanzado el objeto de la presente invención.

30 35 Otros experimentos con animales

Se realiza una evaluación preclínica para comparar la eficacia *in vivo* de la "Liofilización en Jeringa" Floseal con Floseal VH en un modelo muy riguroso (altamente anticoagulado). Este modelo consiste en una punción del hígado con un espesor total de 5 mm, con 4 incisiones adicionales que se extienden desde el defecto de la punción en forma de rayos transversales. Se utilizaron 6 animales por cada grupo de estudio, estos animales fueron heparizados con 4.000 I.U./kg. Después de practicar la lesión se aplicó Floseal reconstituido y se aplicó una ligera presión durante 2 minutos con una gasa húmeda. Después de este tiempo se evaluó la hemostasia primaria. Si no se consigue la hemostasia primaria, se aplica de nuevo el producto hasta que se consigue la hemostasia, o se consume el producto (5 ml /tiempo (15 minutos). Los parámetros primarios son la consecución de la hemostasia primaria (Si/No) y el tiempo para la hemostasia (minutos).

- 35 Si se consigue la hemostasia primaria, se cierran los animales quirúrgicamente y después de 24 horas se evalúan los animales en cuanto a una nueva hemorragia.

La presente composición suministra resultados en cuanto al tiempo para la hemostasia que son equivalentes a o mejores que con Floseal estándar en esta sesión preclínica de laboratorio en particular.

Reivindicaciones

1. Proceso para producir una composición hemostática seca y estable, comprendiendo dicho proceso:
 - a) Proporcionar un primer componente que comprende un preparado seco de un agente inductor de la coagulación, siendo el agente inductor de la coagulación trombina,
 - b) Proporcionar un segundo componente que comprende un preparado seco de un polímero biocompatible adecuado para su uso en hemostasis, siendo el polímero biocompatible gelatina,
 - c) Mezclar dicho primer componente y dicho segundo componente bajo condiciones efectivas para obtener una pasta húmeda a la vez que se evita esencialmente la degradación del segundo componente por dicho primer componente en un recipiente final o transferir dicha pasta húmeda a un recipiente final, la pasta húmeda está libre de una fase líquida,
 - d) Congelar y liofilizar dicha pasta en dicho recipiente, obteniendo así una composición hemostática seca y estable que comprende dicho primer componente y dicho segundo componente en una forma liofilizada, y
 - e) Acabar dicha composición seca y estable en dicho recipiente final para obtener un dispositivo farmacéutico almacenable que contiene dicho primer componente y dicho segundo componente en una forma combinada como una composición hemostática seca y estable, realizándose dicha mezcla a una temperatura de 2°C a 15°C.
2. Proceso según la reivindicación 1, donde el paso c) se realiza bajo condiciones asépticas.
3. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, donde el paso c) se realiza por extrusión.
4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el paso d) comprende un paso de esterilización con óxido de etileno o un tratamiento con radiación ionizante. +
5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho primer componente contiene trombina en una solución de CaCl₂, preferentemente trombina en una concentración de 10 a 10.000 I.U./ml, con más preferencia de 50 a 5.000 I.U./ml, en especial de 100 a 1.000 I.U./ml.
6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicha pasta se congela en dicho recipiente final después de desarrollarse el paso c).
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicho polímero biocompatible adecuado para su uso en la hemostasis es un material granular.
8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde dicho polímero biocompatible adecuado para su uso en la hemostasis es una gelatina reticulada.
9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dicho recipiente final contiene además una cantidad de un estabilizante efectivo para inhibir la modificación del polímero cuando se expone a la radiación esterilizante, preferentemente ácido ascórbico, ascorbato sódico, otras sales de ácido ascórbico, o un antioxidante.
10. Composición hemostática obtenida mediante el proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en un tratamiento hemostático de un punto objetivo en el cuerpo de un paciente, específicamente donde la composición hemostática se pone en contacto con un diluyente farmacéuticamente aceptable para obtener una composición hemostática en forma de hidrogel antes de suministrar la composición al punto objetivo.
11. Recipiente final acabado obtenido por el proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
12. Método para proporcionar una composición hemostática lista-para-el-uso que comprende poner en contacto una composición hemostática obtenida mediante el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 con un diluyente farmacéuticamente aceptable.
13. Kit para administrar una composición hemostática que comprende el recipiente acabado según la reivindicación 12 y un recipiente con un diluyente farmacéuticamente aceptable.