



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 098**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/14 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01930907 .9**

96 Fecha de presentación : **27.04.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1276463**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.01.2003**

54

Título: **Agente hemostático, procedimiento y vehículo para aplicar un agente de coagulación de sangre.**

30

Prioridad: **28.04.2000 US 200207 P**
13.06.2000 US 592344
19.01.2001 US 766513

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.05.2011

73

Titular/es: **BIOLIFE, L.L.C.**
1235 Tallevast Road
Sarasota, Florida 34243, US

72

Inventor/es: **Patterson, James, A.;**
Thompson, John, A.;
Keene, Talmadge, Kelly y
Reding, James, W.

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 098 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

Agente hemostático, procedimiento y vehículo para aplicar un agente de coagulación de la sangre

5 La presente invención se refiere generalmente a agentes tópicamente aplicados para promover la coagulación de la sangre para detener la circulación sanguínea de una herida abierta, y más particularmente a un procedimiento de aplicación de un agente hemostático anhidro que puede mezclarse con un medio acuoso justo antes de su aplicación directamente sobre una herida sangrante abierta o una herida de la que está saliendo fluido corporal para acelerar la coagulación de la sangre y el fluido corporal que fluyen y potenciar la curación.

Técnica anterior

10 Además de vendas convencionales, medios adhesivos, compresas y similares que se aplican con presión directamente contra una herida abierta sangrante, se han dirigido esfuerzos considerables hacia el desarrollo de agentes químicos de diversas formas que aceleren o potencien la coagulación de la circulación de sangre que fluye de una herida abierta para detener la circulación sanguínea. Muchos de estos agentes están en la "cascada de la coagulación", es decir, fibrinógeno, trombina, factor VIII y similares. Otros se basan en el uso de colágenos. Edwardson, en las patentes de EE.UU. 5.763.411, 5.804.428 y 5.962.026, por ejemplo, enseña el uso de fibrina conjuntamente con un soporte sólido en
15 la patente 5.763.411 y como un sellante libre de enzima en la patente 5.804.428, y como un agente hemostático sólido sustancialmente libre de enzimas catalíticas.

Tres patentes de EE.UU. inventadas por Martin, U.S. 5.692.302, 5.874.479 y 5.981.606, se refieren generalmente al uso de piruvato en combinación con ácidos grasos y un antioxidante como agente hemostático terapéutico para la curación de heridas.

20 Stilwell, en la patente de EE.UU. 5.484.913, enseña el uso de celulosa oxidada modificada con calcio para promover una hemostasia más rápida. En la patente de EE.UU. 5.474.782, Winter y col. enseñan un agente hemostático de curación de heridas o su sal presente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, siendo la realización preferida una sal de sodio. Winter proporciona un vendaje para heridas con un compuesto de taspina para promover la curación en vez de la coagulación.

25 En la patente de EE.UU. 2.163.588, Cornish enseña una almohadilla para heridas que tiene fibras muy finas que llevan un agente viscoso y un séptico para detener y coagular la circulación sanguínea. Eberl y col., en la patente de EE.UU. 2.688.586, enseñan un vendaje quirúrgico hemostático mejorado con ácido alginico como agente de coagulación. Masci y col., en las patentes de EE.UU. 2.772.999 y 2.773.000, también enseñan un vendaje quirúrgico hemostático que incluye una almohadilla y ácido glicólico de celulosa libre de ácido.

30 Una patente para otro vendaje para heridas hemostático se enseña por Shelley en la patente de EE.UU. 3.206.361 que tiene un agente activo en forma de clorhidrato de metilaminoacetocatecol. Asimismo, Anderson, en la patente de EE.UU. 3.328.259, proporciona otro vendaje para heridas que contiene una película de éter de ácido glicólico de celulosa como agente hemostático.

35 El agente hemostático enseñado por Sugitachi y col. como se desvela en la patente de EE.UU. 4.265.233 es el factor VIII de la coagulación de la sangre más tanto fibrina como trombina. Una venda lista para uso se enseña por Altshuler en la patente de EE.UU. 4.363.319 que también contiene trombina como agente activo, estando toda la venda contenida dentro de un envase sellado.

40 Inventado por Lindner, y col., en la patente de EE.UU. nº 4.600.574 se enseña una almohadilla para heridas que está impregnada con proteína compatible con tejidos tal como colágeno y el factor XIII liofilizado, trombina y fibrinógeno. El uso de colágeno como agente hemostático dentro de una almohadilla que ha sido liofilizada se enseña por Sawyer en la patente de EE.UU. 4.606.910.

45 En la patente de EE.UU. 4.616.644, Saferstein y col. enseñan el uso de una venda adhesiva con poli(óxido de etileno) de alto peso molecular aplicado a la superficie de la cubierta antiadherente para heridas de película de plástico perforada de la venda para detener la circulación sanguínea de cortes menores. Otro agente hemostático más que incluye un vehículo en la forma de un copo o fibra que tiene trombina y factor XIII fijado al mismo se enseña por Sakamoto en la patente de EE.UU. 4.655.211. El uso de una disolución de trombina purificada ultra-pura como agente hemostático se enseña en la patente de EE.UU. 5.525.498 inventada por Doctor. Dos patentes recientes inventadas por Pruss y col., documentos 5.643.596 y 5.645.849, enseñan cada una el uso de vendajes hemostáticos que incorporan trombina y ácido epsilon-aminocaproico (EACA) y cloruro de calcio sobre gelatina.

50 Un hemostático similar a algodón hilado absorbible se enseña por Shimuzu y col. en la patente de EE.UU. 5.679.372. Esta divulgación se refiere a un vendaje absorbible hecho de fibras de acetocolágeno que son innatamente adhesivas a una superficie sangrante. En una patente a Bell y col., U.S. 5800372, un vendaje hecho de colágeno microfibrilar y un polímero superabsorbente proporciona tanto absorción de la sangre como inducción de la coagulación.

- 5 El documento WO 96/25915 desvela una composición dental que comprende a) una cantidad de un agente hemostático que proporciona acción astringente para detener la hemorragia bucal o proporcionar control de fluido del tejido gingival, seleccionándose dicho agente hemostático de un grupo que incluye sulfato férrico, subsulfato férrico y cloruro férrico y; b) una carga inorgánica; c) un poliol; y d) una base acuosa, composición que puede detener la hemorragia o proporcionar el control de fluido del tejido gingival sin abrir significativamente túbulos dentinales en un diente.
- La patente de EE.UU. 2.491.416 desvela un vendaje para heridas compuesto por polvo de óxido de tantalio que contiene una pequeña cantidad de óxido de hierro.
- 10 La patente de EE.UU. 4.113.851 desvela una composición que tiene actividad microbicida prolongada que contiene yodo elemental, un polímero de 2-pirrolidona especificado complejo con el yodo elemental y un extensor de la actividad ácido de alto peso molecular, por ejemplo, ácido orgánico policarboxilado.
- La patente de EE.UU. 3.187.747 desvela un tampón u otro vendaje absorbente fibroso que incluye material fibroso o filamentosos a partir de un componente polimérico que tiene propiedades formadoras de fibra textil y que tiene íntegramente asociado al mismo un componente polimérico que tiene propiedades acidificantes, por ejemplo, un polímero de intercambio catiónico en forma de hidrógeno.
- 15 La patente de EE.UU. 2.688.586 desvela un vendaje quirúrgico que contiene material de alginato y una cantidad especificada de ácido (ácidos cítrico, maleico, málico, nítrico, fosfórico o tartárico) en disolución.
- La patente de EE.UU. 2.772.999 desvela una composición quirúrgica para coagular sangre que contiene como agente hemostático un derivado de celulosa especificado, más particularmente éter de ácido glicólico de celulosa libre de ácido o éter de ácido hidroxipropiónico de celulosa libre de ácido. El agente hemostático también puede usarse en composiciones de cera ósea que incluyen una base inocua soluble en agua tal como un compuesto de poliol.
- 20 La presente invención proporciona un agente de coagulación de la sangre o de fluido corporal que fluye que comprende una mezcla de ferrato de potasio en combinación con una resina de intercambio catiónico sulfonatada insoluble en forma de hidrógeno.
- La invención proporciona además un agente hemostático adaptado para aplicarse directamente sobre una herida sangrante que comprende:
- 25 i) una cantidad eficaz de ferrato de potasio combinada con una cantidad eficaz de un material de intercambio catiónico sulfonatado insoluble en forma de hidrógeno,
- combinándose dicho ferrato de potasio con la sangre para promover la coagulación de la sangre en la herida, formando dicho material de intercambio catiónico una cubierta protectora sobre la herida a medida que la sangre va coagulando de esta forma, o
- 30 ii) una cantidad eficaz de ferrato de potasio sustancialmente anhidro combinado con una cantidad eficaz de un material de intercambio catiónico sulfonatado insoluble en forma de hidrógeno, siendo dicho material de intercambio catiónico una resina que está reticulada más del 0,5% y tiene una captación de humedad que supera sustancialmente el 80% en peso del peso total de dicha resina cuando se satura completamente con agua, combinándose dicho ferrato de potasio con la sangre para promover la coagulación de la sangre en la herida y formando dicho material de intercambio catiónico una cubierta protectora sobre la herida a medida que la sangre va coagulando de esta forma.
- 35 La invención proporciona además un vehículo de administración para un agente hemostático adaptado para aplicarse a una herida sangrante, comprendiendo dicho agente hemostático:
- 40 ferrato de potasio sustancialmente anhidro combinado con una cantidad eficaz de un material de intercambio catiónico sulfonatado insoluble en forma de hidrógeno;
- dicho vehículo de administración se toma del grupo que comprende:
- un material de fibra impregnado con dicho agente hemostático;
- 45 un vehículo de spray de polvo dentro de un recipiente presurizado que se combina con dicho agente hemostático como polvo seco tras la descarga del vehículo de spray de una boquilla de spray del recipiente;
- un hisopo de algodón impregnado con dicho agente hemostático;
- una venda impregnada con dicho agente hemostático;
- una esponja impregnada con dicho agente hemostático;
- un cierre poroso similar a bolsa de té que contiene una cantidad de dicho agente hemostático; y

un vehículo de espuma dentro de un recipiente de espuma presurizado que se combina con dicho agente hemostático tras la descarga del vehículo de espuma de una boquilla de descarga del recipiente de espuma.

5 Además, la invención proporciona un agente de coagulación de la sangre o de fluido corporal que fluye o un agente hemostático o un vehículo de administración como se ha especificado anteriormente, o un agente de coagulación de la sangre o de fluido corporal que fluye que comprende una mezcla de ferrato de potasio con un ácido orgánico o una sal inorgánica ácida, para uso en la detención del flujo de sangre de una herida sangrante, para la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito, para tratar quemaduras de la piel o de tejido, o como sellante quirúrgico.

10 La presente invención también proporciona ferrato de potasio sustancialmente anhidro que puede hidratarse en presencia de sangre o un medio acuoso para producir iones metálicos polivalentes con la sangre que fluye de una herida para uso en un procedimiento de detención del flujo de sangre de una herida sangrante, en la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito, en el tratamiento de quemaduras de la piel o de tejido, o como sellante quirúrgico, comprendiendo dicho procedimiento para la detención del flujo de sangre de una herida sangrante las etapas de:

A) mezclar el ferrato de potasio sustancialmente anhidro con dicha sangre o un medio acuoso, y

15 B) aplicar la mezcla de la etapa A a la herida durante un tiempo suficiente para efectuar una coagulación suficiente de la sangre para detener sustancialmente más la circulación sanguínea de la herida.

20 La presente invención proporciona además ferrato de potasio sustancialmente anhidro que puede hidratarse en presencia de sangre para producir Fe^{+++} para uso en un procedimiento de detención del flujo de sangre y otros fluidos corporales que contienen proteína de una herida abierta en la piel, en la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito, en el tratamiento de quemaduras de la piel o de tejido, o como sellante quirúrgico, comprendiendo dicho procedimiento para la detención del flujo de sangre y otros fluidos corporales que contienen proteína de una herida abierta en la piel las etapas de:

A) mezclar el ferrato de potasio sustancialmente anhidro con una cantidad de un medio acuoso para formar una pasta;

25 B) aplicar dicha pasta a la herida durante un tiempo suficiente para efectuar una coagulación suficiente de la sangre para detener sustancialmente más el flujo de sangre o de fluidos corporales de la herida.

La presente invención proporciona además ferrato de potasio sustancialmente anhidro y un donante de protones hidrófilo que se hidratará en presencia de la sangre para así promover la coagulación de la sangre para uso en la detención del flujo de sangre de una herida sangrante, en la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito, en el tratamiento de quemaduras de la piel o de tejido, o como sellante quirúrgico.

30 La invención proporciona además un agente de coagulación de la sangre o de fluido corporal que fluye o agente hemostático o vehículo de administración o ferrato de potasio sustancialmente anhidro como se ha especificado para uso anteriormente para la fabricación de un medicamento para uso como se ha especificado anteriormente.

35 Una realización de la presente invención utiliza una resina de intercambio iónico mejorada, preferentemente en forma de un copolímero de estireno-divinilbenceno que se ha sulfonatado. La enseñanza colectiva de la preparación de esta resina de la técnica anterior va a encontrarse en una patente anterior al co-inventor, Patterson, U.S. 4.291.980, que se basó al menos en parte en la producción de perlas esféricas compuestas por copolímero de estireno y divinilbenceno como se enseña en las patentes de EE.UU. 2.366.007 y 3.463.320. Esta enseñanza colectiva se incorpora en este documento por referencia. Una mejora que adapta mejor esta resina a la presente invención es en la forma de reticulación sustancialmente reducida hacia aproximadamente el 0,25%.

40 Un aspecto primario de la presente invención incorpora ferrato de potasio ($2\text{K}_2\text{FeO}_4$). La enseñanza de un procedimiento para producir ferratos de metales alcalinos es enseñada por otro coinventor, Thompson, en la patente de EE.UU. 4.545.974. Esta enseñanza también se incorpora en este documento por referencia. Véase también la patente de EE.UU. 6.187.347 por los coinventores en este documento.

45 Se presenta que la técnica anterior anteriormente citada, tanto tomada individualmente como conjuntamente en cualquier combinación, fracasa en enseñar un agente hemostático potenciado, procedimiento o vehículo para un agente de coagulación de la sangre o de fluido corporal que fluye que incluya una mezcla del ferrato de potasio que produce un ión Fe^{+++} trivalente que reacciona con la sangre para acelerar la coagulación de la sangre. Además, la utilización de un material de intercambio catiónico insoluble potenciado que es una resina de intercambio iónico sulfonada en combinación con el ferrato de potasio para formar el agente hemostático potenciado produce adicionalmente una cubierta de matriz protectora sobre la herida y también proporciona una capacidad oxidante que actúa de agente antibacteriano, antivírico y antifúngico. Además, la presencia de sales seleccionadas neutraliza los radicales de hidróxido ya que la coagulación se produce de manera que se elimina cualquier sensación de escozor sustancial.

50 La "matriz protectora" se forma por la interacción de los componentes de la invención con los componentes líquidos y

sólidos de la sangre y el tejido asociado a la herida o traumatismo. El término coágulo y/o coagulación incluye ambos o cualquiera de ellos el producto de la cascada natural de la coagulación de sangre y la matriz protectora formada por la invención. Una "herida" incluye todos los traumatismos que producen la salida de sangre, plasma y/o linfa de los vasos y/o tejidos, especialmente por la piel. "Fluidos corporales" incluyen sangre completa (glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma), plasma solo, linfa sola (incluyendo células suspendidas) y otros fluidos corporales, excluyendo orina, saliva y fluido vaginal. "Sangre" se refiere a sangre completa, plasma y/o linfa. Hemorragia se refiere a la salida de fluidos corporales que incluyen sangre, plasma y/o linfa. Un "agente hemostático" se refiere a material natural y/o artificial que provoca la interrupción de la pérdida de sangre.

La técnica anterior tampoco enseña ningún otro amplio aspecto de la presente invención que incluya un agente (hemostático) de la coagulación de la sangre o de fluido corporal que fluye que incluya una mezcla de ferrato de potasio en combinación con una resina de intercambio catiónico, un ácido orgánico o una sal inorgánica ácida que reacciona con la sangre o proteína en sangre para acelerar la coagulación de la sangre. La utilización del material de intercambio catiónico insoluble en combinación con la sal de oxiácido, ferrato de potasio, también produce una cubierta de matriz protectora sobre la herida y también suministra capacidad oxidativa que actúa de agente antibacteriano, antivírico y antifúngico. En otro aspecto más, la presencia de un donante de protones hidrófilo seleccionado neutraliza los radicales de hidróxido cuando se produce la coagulación de manera que se elimina cualquier sensación de picor sustancial.

La presente invención también se refiere a un vehículo y agente hemostático potenciado para la detención del flujo de sangre y otro fluido corporal de una herida abierta y para promover la cicatrización. El agente hemostático sustancialmente anhidro de ferrato de potasio y una resina de intercambio catiónico potenciada se proporciona para un único uso que se hidratará en presencia de sangre u otro fluido corporal que contiene proteína. Se produce Fe^{+++} , promoviéndose así la coagulación de la sangre y otros fluidos corporales cuando se aplica a la herida abierta durante un tiempo suficiente para detener inmediatamente sustancialmente más el flujo de fluidos corporales de la herida. Un agente hemostático preferido incluye ferrato de potasio sustancialmente anhidro y una resina de intercambio iónico sulfonatada potenciada como una mezcla que se hidratará rápidamente en presencia de sangre u otro medio acuoso para producir Fe^{+++} , promoviéndose así la coagulación. La resina produce un recubrimiento de matriz protectora sobre la herida para la protección y promueve la curación. La capacidad oxidativa producida durante la reacción reduce sustancialmente el nivel de bacterias, virus y hongos en la herida.

Otro amplio aspecto de la presente invención se refiere a una mezcla sustancialmente anhidra de ferrato de potasio y un donante de protones hidrófilo que se hidratará en presencia de sangre y fluido corporal para proporcionar protones que neutralizan hidróxidos y promueven la coagulación de la sangre, para uso en la detención del flujo de sangre de una herida sangrante, para la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito, para tratar quemaduras de la piel o de tejido, o como sellante quirúrgico. Una variación incluye el compuesto que contiene ferrato de potasio más un polímero hidrófilo no iónico tal como carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), un alginato, almidón, azúcar y todas las gomas solubles. Todavía otra realización incluye el compuesto formado de ferrato de potasio en combinación con un donante de protones hidrófilo y un desecante de sólidos que promueve la formación de coágulos. El material de intercambio catiónico potenciado o una mezcla de sal de oxiácido de metal alcalino, ferrato de potasio, más sal inorgánica ácida, produce una costra o recubrimiento protector sobre la herida para la protección y la curación potenciada.

Por tanto, una realización de la presente invención se refiere a ferrato de potasio para uso como agente de coagulación para detener la circulación sanguínea de una herida superficial abierta.

Una realización de la presente invención se refiere al agente hemostático ferrato de potasio para uso en la detención de flujo de sangre y de fluido corporal, estando el agente libre de escozor cuando se aplica sobre una herida abierta.

En todavía otra realización de la presente invención se proporciona un agente hemostático anhidro que utiliza ferrato de potasio combinado con un material de intercambio catiónico insoluble potenciado para mezclarse con un medio acuoso justo antes de uso para detener la circulación sanguínea de una herida abierta en la piel.

La invención facilita la preparación de un recubrimiento o cubierta protectora de rápida formación localizada que tiene propiedades antibacterianas, antifúngicas y antivíricas.

Otra realización de la invención se refiere a ferrato de potasio para uso como agente de coagulación de la sangre para detener la circulación sanguínea de una herida superficial abierta.

Un agente hemostático de ferrato de potasio según la presente invención puede usarse para detener el flujo de sangre y de fluido corporal, estando sustancialmente libre de escozor cuando se aplica sobre una herida abierta.

Una realización de la presente invención proporciona una composición que utiliza ferrato de potasio combinado con un material de intercambio catiónico insoluble potenciado o un ácido orgánico o una sal inorgánica, por ejemplo, para detener la circulación sanguínea de una herida abierta en la piel.

Además de promover la coagulación de la sangre para detener la circulación sanguínea de una herida abierta, una composición de ferrato de potasio también proporciona un material antiséptico y protector sobre la herida.

En otra realización más de la invención, la capacidad de captación de fluido de la resina mezclada con ferrato de potasio se potencia usando una resina de menor reticulación y/o tratamiento apropiado de la resina.

La Figura 1 es un diagrama de flujo esquemático de aditivos del agente hemostático de material y modos de administración para aplicaciones específicas de la invención.

5 La Figura 2 representa un modo de administración preferido de la invención en forma de ampollas selladas individuales.

La Figura 3 representa la captación de humedad potenciada de la resina como resultado de tratamiento con ebullición en peróxido de hidrógeno (H₂O₂) antes de mezclarse con la sal de ferrato.

MECANISMO DE COAGULACIÓN DE LA SANGRE

10 Lo siguiente se ofrece como una breve explicación de un posible mecanismo alternativo que explicaría la eficacia de la presente invención como se describe a continuación en gran detalle.

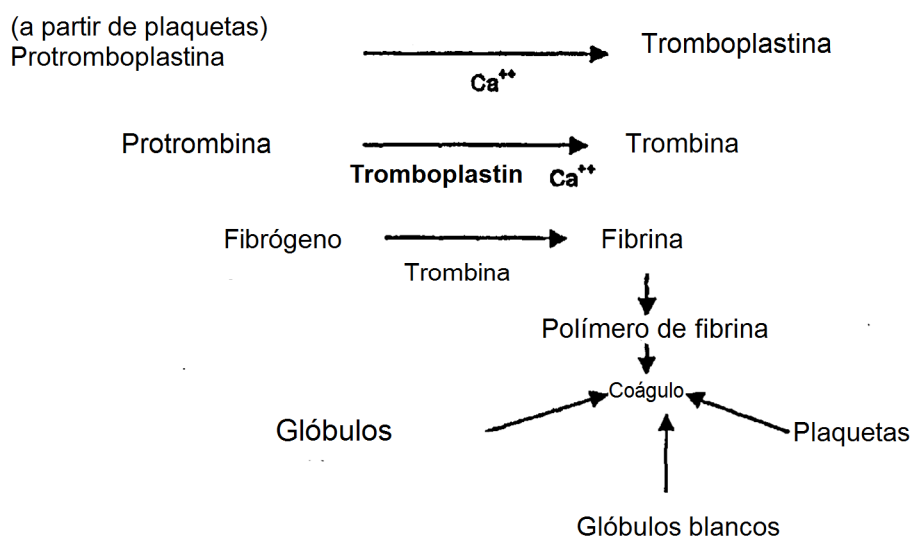
TEORÍA ALTERNATIVA

MECANISMO DE HEMOSTASIA

15 La sangre contiene tanto un componente sólido como uno líquido. El componente líquido se llama plasma y contiene una variedad muy amplia de proteínas. Entre ellas están la albúmina, la inmunoglobulina y una colección de proteínas que participan en la coagulación de la sangre. Los componentes sólidos de la sangre incluyen los glóbulos rojos (eritrocitos), los glóbulos blancos (leucocitos) y las plaquetas. De estos, sólo las plaquetas participan directamente en la coagulación de la sangre.

20 Cuando la sangre se coagula, dependiendo de la causa inmediata, las proteínas en el plasma implicadas (que son proteínas proteolíticas) actúan en una reacción en cadena (es decir, la proteína n^o 1 activa a la proteína n^o 2 que a su vez activa a la proteína n^o3, etc.). Esto se llama el mecanismo en cascada de la coagulación de la sangre. Simplificando el procedimiento, las tres últimas etapas son las siguientes:

25 La irritación y la alteración de plaquetas producen la liberación de protromboplastina. Los iones calcio (Ca⁺⁺), que normalmente están presentes en el plasma, producen la conversión de protromboplastina inactiva en la enzima proteolítica activa, la tromboplastina. La tromboplastina, en presencia de iones calcio (Ca⁺⁺), produce la activación de protrombina en trombina. La trombina (también una enzima proteolítica) actúa en el fibrinógeno (presente en gran cantidad en el plasma) para eliminar una parte de esa proteína, convirtiéndose así en fibrina que luego se polimeriza activamente consigo misma. Un sencillo diagrama de este procedimiento de coagulación se muestra a continuación.



30 Las moléculas de fibrina se presentan, como implica el nombre, en largas hebras. Estas moléculas son una proteína muy "pegajosa" que hace que se adhieran al tejido que rodea la herida (tanto tejido epitelial como músculo que se encuentra más profundo y otro tejido conjuntivo). Adicionalmente, las moléculas de fibrina se pegan no sólo al tejido

adyacente a la herida, sino también a sí mismas. Esta "autoadhesión" forma una banda continua molecular que se expande y se vuelve más fuerte a medida que se enredan cada vez más las hebras de fibrina a través de la herida. Como la sangre continúa saliendo de la herida, los componentes sólidos de la sangre se enredan, son atrapados y se pegan sobre la "banda continua" de fibrina, bloqueándose así eventualmente la salida de sangre de la herida, formándose un coágulo.

El coágulo se desprende naturalmente de los tejidos lesionados por debajo del coágulo (el callo del tejido de la herida desdiferenciado se reorganiza en tejido reparado).

TEORÍAS ALTERNATIVAS

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención incluye un polvo no biológico que no es un fármaco que se usa en cubrir una herida para controlar la hemorragia y la pérdida de fluido, absorbe exudados de heridas y protege contra la abrasión, fricción, desecación y contaminación. Este polvo está compuesto por una mezcla uniforme de un polímero hidrófilo y material iónico de ferrato inorgánico (ferrato de potasio). En un modo de administración, los gránulos/polvo se usan espolvoreándolos directamente sobre el sitio de herida o en la nariz usando un algodón húmedo/aplicador de Dacron que contiene la mezcla. La mezcla y sus constituyentes se aplican tópicamente y no es metabolizada por el cuerpo.

El mecanismo de la presente invención es independiente del mecanismo de coagulación normal, la cascada de coagulación. La invención crea un tapón sintético o barrera proporcionando sus propios medios de unión a la piel, tejido de la herida y componentes de la sangre. La invención proporciona la unión de iones trivalentes al tejido y componentes de la sangre a la resina, formándose rápidamente una matriz independientemente del uso de anticoagulante. Siendo independiente del mecanismo normal de coagulación de la sangre, puede ser funcional para uso por personas que usan anticoagulantes que interfieren con y previenen la coagulación y por personas afectadas por defectos genéticos en el mecanismo de coagulación de la sangre tales como hemofilia. Debe observarse que la coagulación normal de la sangre (a menos que sea inhibida por terapias del paciente o prevenida por defectos genéticos) puede producirse y se produce bajo, y simultáneamente a, la formación de la matriz/coágulo artificial de la invención.

Un posible mecanismo secundario puede ser que los iones férricos trivalentes iriten a las plaquetas para que liberen no sólo protromboplastina, sino también productos biológicos que participan en la cicatrización, promoviendo así la reconstrucción/regeneración del tejido lesionado. Otros posibles incluyen el estímulo químico por iones ferrato trivalentes de los precursores para activar los componentes de la coagulación.

El componente iónico férrico trivalente de la invención puede unirse a la piel y los tejidos expuestos por la herida abierta. Como los glóbulos rojos y blancos y las plaquetas son sacados fuera de la herida en el plasma, se unen a los iones férricos y la resina para formar una barrera resistente al agua, un coágulo artificial para la sangre que escapa. El tejido exuda y el plasma (la linfa y el componente líquido de la sangre, que es principalmente agua) es absorbido por el polímero de resina. Esta absorción de fluido por el polímero de resina hace que se hinche vigorosamente. A su vez, este hinchamiento ocluye el sitio de herida, controlándose/deteniéndose así el flujo de sangre.

La matriz protectora de iones férricos, la resina que se hincha en agua, los componentes sanguíneos sólidos naturales (fibrina más los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas) se combinan para producir la rápida formación de una matriz protectora. En la realización de esto, la invención ayuda a promover la curación, protege contra la infección y minimiza el dolor y la molestia del área de la herida.

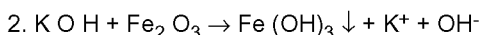
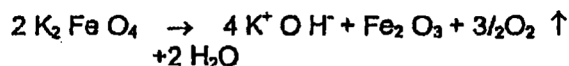
Todos los cationes polivalentes pueden inducir la cascada de coagulación natural de la sangre. Se sabe que la descomposición de ferrato de potasio produce las partículas más finas de óxido de hierro (Fe_2O_3) disponibles (véase la patente de EE.UU. 4.545.974). Tras la adición a agua, el K_2FeO_4 se convierte en Fe^{+++} en forma de FeOOH , que tras secarse da Fe_2O_2 . El FeOOH (o $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) es un sólido en suspensión y este material ultrafino parece ser un irritante ideal para las membranas de las plaquetas, liberándose así la protromboplastina que se necesita para iniciar la cascada de coagulación natural. Es posible que puedan tender a la ruptura de las propias plaquetas, produciéndose así una liberación masiva de factores de coagulación que consigue el mismo fin que la superficie áspera de una herida.

El ión Fe^{+++} es un ejemplo de un catión polivalente que inducirá la coagulación de la sangre. Los iones trivalentes, reduciendo el potencial zeta de una partícula en disolución, permiten que las partículas (plaquetas) se agreguen más fácilmente. Las plaquetas son pequeños discos de citoplasma encontrados en la sangre de mamíferos. Después de recibirse una herida, empiezan a agregarse y a pegarse alrededor del área de la herida, produciendo la agregación y el pegado de otro componente citoplásmico, el trombocito. Durante este proceso de agregación, ciertos fosfolípidos de la membrana de las plaquetas contribuyen al proceso de coagulación global, combinado con la enzima de plasma inactiva, el factor XII. La abrasión mecánica de las membranas de plaquetas es importante en la liberación del componente de fosfolípido de las plaquetas.

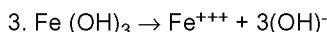
GAMA DE SALES ÚTILES DE FERRATOS

Inicialmente, los solicitantes han encontrado que la utilización de ferrato de potasio, basándose probablemente en la teoría anteriormente citada, realiza eficazmente la coagulación acelerada de la sangre que fluye de una herida abierta. La reacción química aparente del ferrato con el agua encontrada en la sangre es la siguiente:

1.



5



10

Uno de los resultados importantes es la producción del ión Fe^{+++} trivalente que parece que es el agente de coagulación beneficioso proporcionado en este aspecto de la presente invención. Además, se ha determinado que la presente invención actúa sobre todos los fluidos corporales que contienen proteína, tales como aquel que fluye de una ampolla abierta en la piel o quemadura.

Además de todas las zeolitas, el carbono sulfonatado y las membranas que se producen naturalmente tales como las membranas de proteína también actuarán de forma compuesta con el ferrato para liberar el ión Fe^{+++} trivalente para efectuar la coagulación de la sangre y de fluido corporal.

ELIMINACIÓN DEL EFECTO DE ESCOZOR

15

En la utilización de K_2FeO_4 como se describe anteriormente para detener la circulación sanguínea de una herida sangrante, la ecuación 1 muestra la presencia de radicales hidróxido $(OH)^-$ que se producen. Los radicales hidróxido $(OH)^-$ siguen estando presentes en la ecuación 3 y producen el escozor en el sitio de la herida.

20

En un procedimiento de detención del flujo de sangre y de fluido corporal de una herida abierta en la piel, una cantidad eficaz de ferrato de potasio, preferentemente en forma de polvo, se aplica directamente sobre la herida para interactuar con la sangre o el fluido corporal que fluyen para acelerar su coagulación.

SAL DE FERRATO COMBINADA CON RESINA

25

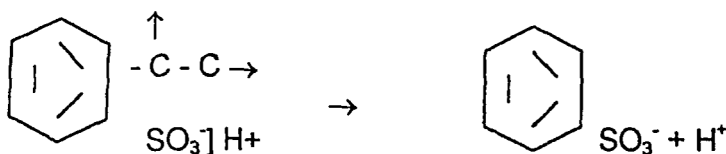
Aunque la metodología anterior y la utilización de ferrato de potasio potencian enormemente la coagulación de la sangre, sin embargo, la herida sigue estando abierta y generalmente sin proteger, a menos que el ferrato de potasio se combine con un vehículo tal como un vendaje para el dedo, gasa o similares que ha sido impregnado o está recubierto de un polvo seco tomado de uno de los agentes hemostáticos de la sal de ferrato anteriormente elegidos.

30

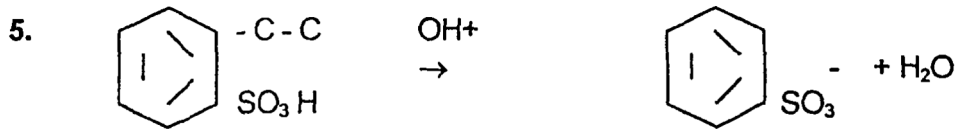
Mediante la adición de una resina de intercambio iónico R con el ferrato de potasio se logra un beneficio adicional de la formación de la matriz protectora o deposición de una sustancia producida mediante la reacción con agua en la sangre sobre la herida abierta. Los detalles del agente hemostático y el procedimiento de producción de la resina de intercambio iónico R preferida en forma de estireno-divinilbenceno se desvelan en las patentes previamente citadas e incorporadas en este documento por referencia. Como se describe en las fórmulas a continuación, la resina R puede mostrarse en su forma química o generalmente designarse mediante el símbolo "R" por sencillez. La resina de intercambio iónico R está sulfonatada como se muestra en términos químicos en cada ecuación química mostrada más adelante.

35

Una forma de ácido de la resina de intercambio iónico sulfonatada R en forma ácida se muestra simbólicamente del siguiente modo:

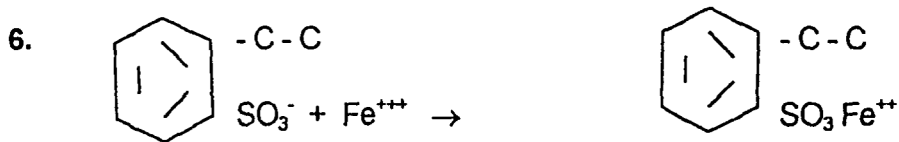


Cuando la forma de hidrógeno preferida de esta resina de intercambio iónico sulfonatada R está en presencia de la sal de ferrato y agua dentro de la sangre, la siguiente reacción sirve para neutralizar los iones hidroxilo producidos en la ecuación 3 anterior.



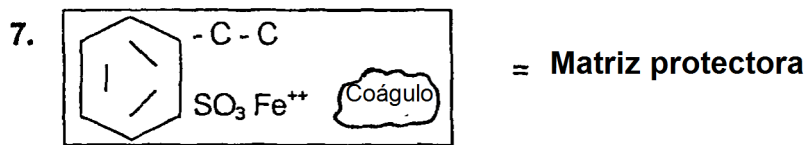
5

Además de neutralizarse los iones hidroxilo por la presencia de incluso cantidades traza de la resina R para disminuir o eliminar totalmente el efecto del escozor, los iones Fe^{+++} trivalentes en exceso interactúan con la resina del siguiente modo:

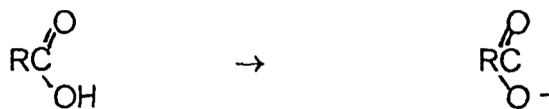


10

Por tanto, los iones cargados Fe^{+++} trivalentes en exceso se reticulan con la sangre en coagulación según la siguiente ecuación:



15 Se muestra que los aminoácidos en la proteína de la sangre interactúan con la resina:

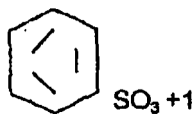


20

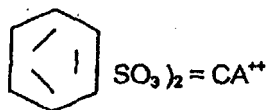
El K_2FeO_4 son partículas pequeñas higroscópicas de aproximadamente 50 a 100 de malla de tamaño para la mejor área superficial. La resina de intercambio iónico R está preferentemente en forma de ácido con algunos iones calcio Ca sustituidos como se muestra en las ecuaciones 4 a 7. La reticulación de la resina R deberá ser preferentemente inferior al 4,0 y de tan sólo el 0,25% e higroscópica. La relación de peso favorecerá preferentemente la resina de intercambio iónico seca R al menos 4 a 1 de sal seca de ferrato. La resina de intercambio iónico R es una resina de intercambio catiónico.

25

En otra realización puede añadirse una pequeña cantidad de calcio Ca^{++} divalente como coagulante adicional. Las heparinas, EDTA (ácido etilendiaminatetraacético), oxalato de potasio y warfarinas son anticoagulantes y son de naturaleza iónica y eliminan el calcio Ca^{++} y el ion Fe^{+++} trivalente mediante quelación para inhibir la cascada de coagulación natural. Suministrando exceso de iones polivalentes, los anticoagulantes anteriores y otros pueden vencerse y puede producirse la coagulación. Por tanto, además de la forma de hidrógeno de la resina R



una relación dada de la sal de calcio



5 puede suministrar el exceso de este ión para inducir adicionalmente la coagulación de la sangre. El ferrato en contacto con la sangre - agua sobre la piel crea la capacidad oxidativa que es un fuerte desinfectante para la herida.

RESUMEN DE LOS BENEFICIOS

Combinando incluso una cantidad traza de la resina sulfonatada anteriormente descrita (RSO_3) como una mezcla con ferrato de potasio (K_2FeO_4) se derivan los siguientes beneficios:

1. El Fe^{+++} trivalente + 3 RSO_3 produce una matriz protectora y la detención de la circulación sanguínea;
- 10 2. La capacidad oxidante producida mediante la reacción sirve de agente antibacteriano, antivírico y antifúngico;
3. La coagulación con la resina R produce una matriz protectora que actúa de recubrimiento protector para la herida;
4. La resina (RSO_3) en esta mezcla neutraliza los iones hidroxilo para evitar el escozor.

15 Ejemplo 1

Preparación de polvo anhidro

Se preparó una mezcla de ferrato – resina de intercambio iónico (libre de humedad) para la aplicación directa a una lesión con hemorragia. La resina de intercambio catiónico R se preparó en la forma de hidrógeno lavada y luego se secó a $110^\circ C$ durante 24 horas y redujo a polvo en un molinillo a aproximadamente 100 de malla.

20 Entonces, este agente hemostático se aplicó directamente a una herida en un dedo con hemorragia reciente mediante una lanceta para la piel que tenía una penetración de 1,6 - 2,2 mm. El sujeto tenía 77 años, condición de la piel no flexible. La circulación sanguínea de la herida era a una tasa de 0,206 g/30 segundos o 0,412 g por minuto a 0,606 g por minuto.

25 Cuando se hizo una única penetración de la piel y la circulación sanguínea empezó en 0,0412 a 0,0605 g por minuto, la aplicación de 5 s de la resina - agente hemostático de ferrato anterior directamente a la herida disminuyó la sangre a cero como se determina con una absorción de transferencia de 0,0020 g en el plazo de 1,0 minuto. La resina- ferrato aplicado estaba en el orden de 0,0175 - 0,0170 gramos, formando un recubrimiento esterilizado protector duro sobre lesión por penetración en cuyo momento se detuvo la circulación sanguínea de la herida.

ECONOMÍA EN LA DOSIFICACIÓN

30 Pretratamiento Circulación sanguínea.....0,0305 g sangre/30 s (0,0605 g/min)

Después del tratamiento Circulación sanguínea.....0,0010 g sangre/30 s (0,0028 g/min)

Dosificación.....Se usaron 0,0174 g de mezcla de ferrato anhidro y resina para tratar la herida.

A esta dosificación, una cantidad de 30 g del agente hemostático proporcionará aproximadamente 1724 tratamientos separados.

35 PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN

Justo antes de usar

El compuesto anhidro anteriormente descrito está preferentemente en forma de una combinación de ferrato de potasio (K_2FeO_4) y la forma de ácido de partículas de resina de intercambio iónico de baja reticulación. Ambos materiales están

en forma de polvo y se almacenan juntos en forma anhidra (sin agua). Previamente se han aplicado directamente a fluidos corporales, es decir, sangre, en forma seca (polvo). Usando esta técnica, este compuesto seco es difícil de controlar en cuanto a la localización de la aplicación y la estabilidad sobre una herida.

5 Ciertas reacciones químicas ralentizan la acción de coagulación de la sangre y la producción de capacidad oxidante beneficiosa. Controlando la neutralización de hidróxido potásico (KOH) por la resina ácida pueden controlarse el tiempo de mezclado y el tiempo de aplicación. Se usa un medio acuoso para mezclar el K_2FeO_4 y RSO_3H . Después, la mezcla se extiende sobre la herida para coagular la sangre y detener la hemorragia. El tiempo de mezcla y el tiempo de extensión total son aproximadamente cinco minutos de tiempo de trabajo. La cantidad de medio acuoso es justamente la suficiente para formar una pasta extensible cuando se combina con la sal de ferrato (VI) y la resina. Cuánto menor sea el porcentaje de reticulación de la resina, y se use más resina, mayor será la cantidad de medio acuoso necesaria.

10 Los medios acuosos que han mostrado que proporcionan los resultados beneficiosos de la presente invención son:

- (1) sangre completa (de la herida) y fluidos corporales;
- (2) agua desionizada;
- (3) cloruro sódico (iónico, acuoso);
- 15 (4) gelatina disuelta (es decir, al 2% (acuosa));
- (5) carboximetacel (acuoso);
- (6) disolución de carbohidratos, es decir, azúcar.

Los siguientes medios que controlan factores han sido identificados como que son útiles en el presente procedimiento:

- (1) aditivo acuoso iónico;
- 20 (2) viscosidad;
- (3) control de pH osmótico (entre pH 2 y 10) del medio acuoso;
- (4) calor ($5^{\circ}C$ - $30^{\circ}C$).

Ejemplo 2

Componentes del compuesto:

- 25 0,1673 gramos de resina de intercambio catiónico anhidra RSO_3H [0,5% X-L]
- 0,0215 g de K_2FeO_4
- 1,020 g de gelatina al 2% (acuosa)

Mezclar la resina y el K_2FeO_4 . Luego añadir la gelatina y mezclar. Dentro de cinco (5) minutos, extender esta mezcla similar a una pasta sobre la herida sangrante. La resina-ferrato aplicada de esta forma controla la hemorragia.

30 Componentes del compuesto:

- 0,1400 g de RSO_3 [2,0%X-L]
- 0,0120 g

35 Mezclar la resina y el K_2FeO_4 con sangre de una herida de una víctima y luego aplicar esta mezcla similar a una pasta a la herida de la que se ha obtenido previamente la sangre. Cubrir la herida uniformemente con la mezcla de pasta preparada para controlar la hemorragia.

COAGULACIÓN ACELERADA DE LA SANGRE

40 La presente invención usa en un aspecto ferrato de potasio (un ácido inorgánico que contiene oxígeno conocido como un oxiácido, en la forma de sal) en combinaciones como se describen más adelante que parecen que tiene un efecto beneficioso similar sobre la aceleración de la coagulación de la sangre y otros fluidos basados en proteínas que fluyen de una herida abierta.

Otras sales de oxiácidos que han mostrado que producen esta aceleración de la coagulación de la sangre son las siguientes:

1. Sales alcalinas y alcalinotérreas;
2. Sales de oxiácidos de metales de transición;
3. Oxiácidos de halógeno;
4. Óxidos, peróxidos y superóxidos alcalinos y alcalinotérreos.

5 ELIMINACIÓN DEL ESCOZOR

También puede añadirse un donante de protones hidrófilo que se combina químicamente para eliminar el escozor producido por la presencia de iones hidroxilo producidos después de que la reacción de coagulación de la sangre esté en progreso. En general, hay tres categorías de donantes de protones hidrófilos que actuarán de matriz para realizar la neutralización de los iones hidroxilo, cuando estén presentes, del siguiente modo:

- 10
1. Resina de intercambio catiónico (sulfonatada, fosfonatada o carbonatada)
 2. Sales productoras de ácido
 3. Ácidos orgánicos.

A continuación hay ejemplos más específicos de cada una de las tres categorías generales anteriormente citadas de compuestos que neutralizarán los ácidos de hidroxilo presentes en la reacción de coagulación de la sangre de la presente invención del siguiente modo:

- 15
1. Resinas de intercambio catiónico en forma de hidrógeno (sulfonatos)
 2. Resinas de intercambio catiónico en forma de hidrógeno (fosfonatos)
 3. Resinas de intercambio catiónico en forma de hidrógeno (carbonatos)
 4. Sales inorgánicas ácidas (por ejemplo, NaHSO_4)
 - 20 5. Ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido cítrico, ácidos carboxílicos, aminoácidos, péptidos, proteínas)
 6. Desecantes de sólidos (por ejemplo, CaCl_2 , CaSO_4)
 7. Resinas de matriz hidrófila porosa
 8. Silicatos (por ejemplo, bentonita arcilla, hidroxiapatita)
 9. Oxiácido de tres componentes, donante de protones, desecante sólido
 - 25 10. Poli(alcohol vinílico)
 11. Carboximetilcelulosa

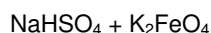
Los desecantes sólidos también aceleran más la coagulación de la sangre mediante la absorción de agua de la sangre.

FORMACIÓN DE LA MATRIZ PROTECTORA

30 Otra función preferida de la presente invención es crear una costra artificial encima de la herida abierta a medida que la sangre coagula para detener la circulación sanguínea, a la vez que también sirve de posible agente antimicrobiano en forma de un oxidante. Tales agentes de formación de costras artificiales se clasifican en dos categorías generales. La primera categoría es la de un material de intercambio catiónico en combinación con:

1. K_2FeO_4 ; o
- 35 2. $\text{K}_2\text{FeO}_4 + \text{KMnO}_4$.

La segunda categoría ejemplificada por el compuesto formado como una mezcla de:



como una combinación única de una sal inorgánica ácida y una sal de oxiácido, respectivamente, también proporciona esta función de agente formador de costras artificiales.

40 Las sales de oxiácidos de metales de transición forman óxidos metálicos que son importantes en la formación de la

matriz o la formación de costras cuando se combinan con el material de intercambio catiónico o cualquier otro donante de protones hidrófilo. Las sales de oxiácidos de halógenos no poseen esta calidad, ni los óxidos, peróxidos o superóxidos alcalinos o alcalinotérreos. Aunque este último grupo no crea un entorno oxidante que facilite la coagulación, no actúan tan eficazmente como las sales de oxiácidos de metales de transición para formar una costra protectora sobre la herida.

MODOS DE ADMINISTRACIÓN Y APLICACIONES

Los modos de administración y aplicación del producto incluyen los siguientes:

Las aplicaciones médicas incluyen una variedad de usos de hemostasia para detener la circulación sanguínea producida por heridas menores y heridas posiblemente más graves tales como disparos, puñaladas u otras laceraciones graves que producen la pérdida de sangre. Se espera que el material ayude en la estabilización de la tensión arterial y permita que el paciente mantenga una pérdida de sangre mínima del modo más rápido posible.

A. Sistema de spray de polvo fino

Pueden utilizarse propulsores inertes tales como nitrógeno, óxido nitroso y/o dióxido de carbono para optimizar el rendimiento del producto, la estabilidad y la estabilidad en almacén prolongada. El spray está altamente controlado de manera que el operador puede dirigir el spray y aplicar la cantidad deseada de producto hasta que se produzca la cicatrización satisfactoria. El tamaño del bote sería atractivo y compacto para ajustarse en un pequeño recipiente del equipo de EMT o en un pequeño bolsillo. Por ejemplo, el significativo beneficio del coste de la realización en spray permitirá un uso más prolongado del producto. Personal militar equipado con un spray tal podrá guardar una lata para uso en situaciones de emergencia. Cuanto menor sea el tamaño, más atractivo y móvil será, consiguiéndose un mayor atractivo para el mercado.

B. Vendaje para heridas de venda.

Tales sistemas de administración contendrían el material objeto en una forma impregnada. El material base podría ser un material biocompatible tal como material natural o sintético tal como Dacron o celulosa que proporcionaría resistencia adicional a la tracción a una herida abierta. Este beneficio añadido podría permitir tratar heridas más graves. La venda impregnada necesitaría envasarse de forma que el material no se expusiera a la humedad del aire hasta inmediatamente antes de uso, maximizándose la eficacia. Pueden crearse vendas de diferentes tamaños para alojar diversos tamaños de heridas.

C. Esponja impregnada

La aplicación del agente hemostático a una esponja o material similar a una esponja permitirá que la esponja se manipule fácilmente dentro de la cavidad del cuerpo durante operaciones quirúrgicas ofrece distintas ventajas. Esta realización mantendría las ventajas de detener la circulación sanguínea de fuentes dentro del cuerpo en una estructura que conservaría su forma y crearía una barrera entre la fuente de circulación sanguínea y el área de cirugía. La esponja impregnada también absorbería la sangre en exceso.

D. Forma de bolsa de té

El agente hemostático también puede cargarse en "bolsas de té" porosas para lograr el máximo efecto de absorbancia para la sangre u otros fluidos corporales dentro del cuerpo. Este concepto puede aplicarse a productos de higiene femenina o similares.

E. Espuma

El uso de una espuma tiene el beneficio de ajustarse a la geometría exacta que ha creado la cavidad del cuerpo o herida. El beneficio directo del agente hemostático que reacciona inmediatamente mediante la aplicación directa de una espuma tras el contacto con sangre y fluidos corporales que fluyen de una herida requiere un diseño de aplicador especializado de forma que el polvo activo y la espuma se apliquen conjuntamente simultáneamente según se necesite. El recipiente puede tener dos cámaras separadas que alojan el material de espuma y el agente hemostático seco independientemente para evitar la activación antes de uso.

F. Vertido y espolvoreado

La administración directa del agente hemostático directamente sobre la herida detendrá la circulación sanguínea y producirá un coágulo.

G. Aplicador de hisopo de algodón

Esta realización de vehículo consiste en una botella que contiene el agente coagulante seco en la que podría sumergirse un hisopo de algodón y luego aplicarse a pequeñas áreas de heridas localizadas. Alternativamente, el polvo

puede verse sobre una gasa y el hisopo rodarse en el polvo. El uso del material para detener hemorragias de la nariz podría estar en forma de un aplicador de hisopo de algodón o similar que puede haberse humedecido y haberse sumergido previamente en el material que luego se aplica directamente a la fosa nasal. Esto evitaría la lesión adicional de las membranas sensibles dentro de la nariz que se produce mediante el uso de otros productos tales como cauterización.

H. Aplicación directa del recipiente

Otro procedimiento de administración de la invención es mediante un dispensador de plástico redondo que se ajusta de forma cómoda a una nariz que está sangrando, el recipiente está lleno del agente hemostático o se sumerge en el material inmediatamente antes de la aplicación.

10 USOS ESPECIALIZADOS

La presente invención es adecuada para la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito creando una barrera superficial protectora o piel temporal que es flexible, a la vez que produce la capacidad oxidativa en la superficie de la herida, que a su vez promueve la curación. Estas úlceras tienen algunas veces una dificultad extrema en la curación debido a la falta de circulación sanguínea (especialmente en casos de diabéticos) en el área de la herida. El producto debería estimular la recuperación de la herida, proporcionando la capacidad oxidativa y destruyendo las bacterias, además de proporcionando la protección del aire contaminado y otros vehículos de infección aerosolizados o suspendidos.

La presente invención también es adecuada para el tratamiento de quemaduras de la piel y de tejidos mediante la creación de una superficie protectora o costra sobre el área quemada y promoviendo la curación de tejido natural produciendo la capacidad oxidativa bajo el área de tejido lesionada.

Otro uso incluye sellantes quirúrgicos para acoplar y/o mantener juntas superficies separadas por traumatismo. La presente invención también podría usarse conjuntamente con grapas quirúrgicas y otros dispositivos tales y con sistemas de tapón de la arteria femoral útiles durante la cateterización cardíaca. El ferrato promueve la curación y el crecimiento de tejido proporcionando la capacidad oxidativa bajo la superficie del coágulo duro que se ha creado tras el contacto.

Otra ventaja del producto combinado de ferrato y resina es la de la significativa absorción de fluido tras el contacto con la resina que se expande a medida que se absorbe el fluido, actuando adicionalmente de tapón dentro de una herida. Esta adición de presión potencia adicionalmente la capacidad de detener el flujo de sangre. También podría cambiarse la reticulación del polímero de resina, que es un ácido insoluble, para controlar la matriz y la estructura de los coágulos permitiendo el control de la flexibilidad y la rigidez de los coágulos que es útil para la administración a la superficie de una herida.

Fibras tales como acetato de celulosa, rayón, dacron, algodón, seda y similares pueden incluirse dentro del material de agente hemostático para proporcionar estructura adicional. Esto permitiría una fuerza y/o flexibilidad adicional de la matriz de coágulos.

El uso de la invención conjuntamente con sistemas de cirugía de reparación también detendría la circulación sanguínea alrededor de y entre suturas quirúrgicas y con respecto a otros procesos quirúrgicos similares. El material hemostático es perfectamente apto para vendaje para heridas con un especialista y sistemas de control de heridas.

El uso veterinario incluiría la administración de este material directamente a una herida del animal promoviendo la rápida curación. Ofrece significativamente mayor protección en la prevención de que se abra de nuevo un sitio de herida ya que el animal se mueve. Esto es debido a la unión del material y a características adhesivas relacionadas.

La Figura 1 es un diagrama de flujo general de las diversas realizaciones de los modos de administración del agente hemostático incluyendo posibles aditivos que serían complementarios para aplicaciones específicas en forma del producto final.

La Figura 2 representa una forma de ampolla del dispensador **10** e incluye una cavidad **12** hueca sellada de plástico moldeado que contiene una cantidad de agente **18** hemostático seco en forma de polvo. Separando uno de los dispensadores **10** de ampolla y rompiendo y separando el extremo **14** de quita y pon se forma una abertura **16** de la que puede dispensarse el polvo **18**.

POTENCIACIÓN DE LA RESINA

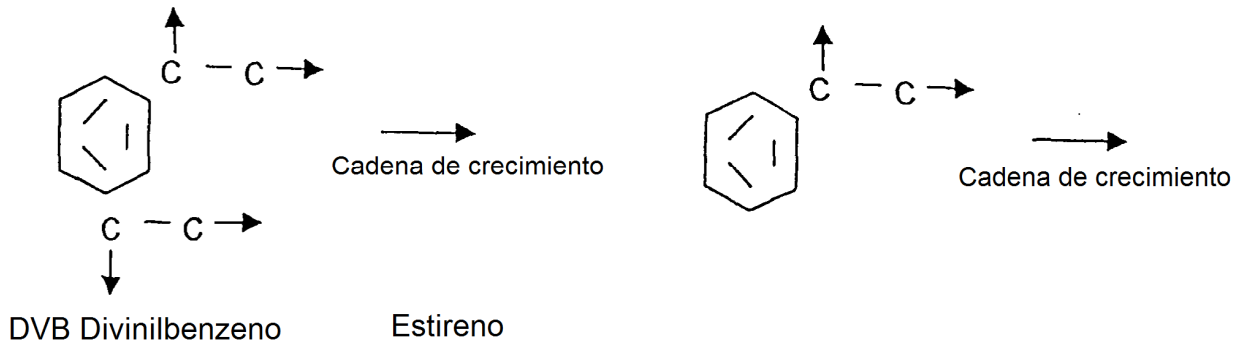
Con referencia ahora a la Figura 3 ahora se describirá en detalle la potenciación de la resina en la forma de captación de fluido sustancialmente aumentada. Como se observa en la Figura 3, una resina catiónica ácida fuerte (SAC) típica reticulada a un 2,0% nominal presenta una capacidad de captación de humedad de aproximadamente el 80% antes de cualquier potenciación. Una resina SAC reticulada al 0,5% presenta un 95% de capacidad de captación de humedad. Estos porcentajes son en términos de peso total de una cantidad completamente saturada de agua de la

resina. En otros términos, al 80% de saturación, la propia resina representaría el 20% del peso total, una relación de peso de 4:1 de agua con respecto a resina.

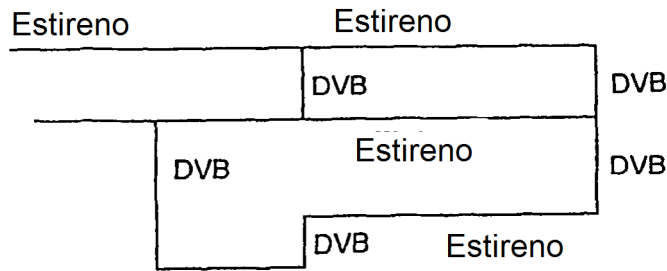
Debido a que la captación o absorción de fluido de la resina es un aspecto extremadamente importante de la presente invención, el aumentar esa capacidad de captación de humedad de la resina es altamente deseable en la aceleración de la acción de coagulación de la invención. Para realizar este potenciamiento, la resina se hierve en una concentración de tiempo de H₂O₂ (peróxido de hidrógeno) durante un periodo de tiempo de hasta aproximadamente 8 horas. Después de hervirse, la resina se filtra, se lava y se seca, y luego se infunde en un proceso de mezcla con la sal de ferrato o sal de oxiácido seleccionada.

El procedimiento de potenciación con respecto a la resina reticulada al 2% mantiene la forma esférica original de la perla; sin embargo, la forma esférica original de la perla reticulada al 0,5 se deteriora sustancialmente y pierde casi por completo su capacidad para absorber fluido. Además, la economía de fabricación de la resina reticulada al 2% frente al 0,5% es sustancial a favor de la reticulación al 2% y necesita menos agua para efectuar la neutralización de los radicales HOH[•] descritos anteriormente.

El procedimiento de potenciación puede visualizarse como la rotura de radicales libres del polímero de resina que también puede llevarse a cabo mediante luz de alta energía, exposición sónica, radiación y la aplicación de inmersión en lejía. A continuación se muestra un diagrama de flujo del procedimiento.



Mostrado esquemáticamente, el procedimiento de potenciación de la resina se muestra a continuación



20

El beneficio de este potenciamiento de la resina para el aumento de la absorción de humedad o fluido se muestra en la Figura C. Este beneficio aumenta rápidamente con el tiempo para hervir la resina en el peróxido de hidrógeno calentado, aumentando hasta un porcentaje de captación de humedad de aproximadamente el 98% tras hervir durante aproximadamente 450 minutos, lográndose menos niveles de potenciamiento con tiempos de ebullición más cortos como se muestra en la Figura 3.

25

Aunque la presente invención se ha mostrado y descrito en este documento en lo que se concibe como las realizaciones más prácticas y preferidas, se reconoce que pueden hacerse innovaciones de la misma dentro del alcance de la invención, que por tanto no está limitada a los detalles desvelados en este documento, pero debe proporcionarse el alcance completo de las reivindicaciones de manera que engloben todos y cada uno de los aparatos y artículos equivalentes.

30

REIVINDICACIONES

1. Un agente hemostático adaptado para aplicarse directamente sobre una herida sangrante que comprende
- (i) una cantidad eficaz de ferrato de potasio combinada con una cantidad eficaz de un material de intercambio catiónico sulfonatado insoluble en forma de hidrógeno,
 5 combinándose dicho ferrato de potasio con sangre para promover la coagulación de la sangre en la herida, formando dicho material de intercambio catiónico una cubierta protectora sobre la herida a medida que la sangre va coagulando de esta forma, o
- (ii) una cantidad eficaz de compuesto de ferrato de potasio sustancialmente anhidro combinado con una cantidad eficaz de un material de intercambio catiónico sulfonatado insoluble en forma de hidrógeno, siendo dicho material de
 10 intercambio catiónico una resina que está reticulada más del 0,5% y tiene una absorción de humedad que supera sustancialmente el 80% en peso del peso total de dicha resina cuando se satura completamente con agua, combinándose dicho ferrato de potasio con sangre para promover la coagulación de la sangre en la herida y formando dicho material de intercambio catiónico una cubierta protectora sobre la herida a medida que la sangre va coagulando de esta forma.
- 15 2. Un agente hemostático según la reivindicación 1, en el que dicho agente hemostático i) incluye:
 NaHSO₄ como sal inorgánica ácida.
3. Un vehículo de administración para un agente hemostático adaptado para aplicarse a una herida sangrante, en el que dicho agente hemostático comprende
 20 ferrato de potasio sustancialmente anhidro combinado con una cantidad eficaz de un material de intercambio catiónico sulfonatado insoluble en forma de hidrógeno;
 dicho vehículo de administración se toma del grupo que comprende:
- un material de fibra impregnado con dicho agente hemostático;
 un vehículo de spray de polvo dentro de un recipiente presurizado que se combina con dicho agente hemostático como
 25 polvo seco tras la descarga del vehículo de spray de una boquilla de spray del recipiente;
 un hisopo de algodón impregnado con dicho agente hemostático;
 una venda impregnada con dicho agente hemostático;
 una esponja impregnada con dicho agente hemostático;
 un cierre poroso similar a bolsa de té que contiene una cantidad de dicho agente hemostático; y
 30 un vehículo de espuma dentro de un recipiente de espuma presurizado que se combina con dicho agente hemostático tras la descarga del vehículo de espuma de una boquilla de descarga del recipiente de espuma.
4. Un agente de coagulación de la sangre o de fluido corporal que fluye que comprende una mezcla de ferrato de potasio en combinación con una resina de intercambio catiónico sulfonatada insoluble en forma de hidrógeno.
5. Un agente de coagulación de la sangre o de fluido corporal que fluye según la reivindicación 4 que incluye un donante de protones hidrófilo.
- 35 6. Un agente de coagulación de la sangre o de fluido corporal que fluye según la reivindicación 4, en el que la resina de intercambio catiónico está en forma de un copolímero de divinilbenceno sulfonatado en forma de hidrógeno.
7. Un agente hemostático según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o un vehículo de administración según la reivindicación 3, o un agente de coagulación de la sangre o de fluido corporal que fluye según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, o un agente de coagulación de la sangre o de fluido corporal que fluye que comprende una
 40 mezcla de ferrato de potasio con un ácido orgánico o una sal inorgánica ácida para uso en la detención del flujo de sangre de una herida sangrante, en la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito, en el tratamiento de quemaduras de la piel o de tejido, o como sellante quirúrgico.
8. Ferrato de potasio sustancialmente anhidro que puede hidratarse en presencia de sangre o un medio acuoso para producir iones metálicos polivalentes con la sangre que fluye de una herida para uso en un procedimiento de detención
 45 del flujo de sangre de una herida sangrante, en la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito, en el tratamiento de quemaduras de la piel o de tejido, o como sellante quirúrgico, comprendiendo dicho procedimiento para la detención del flujo de sangre de una herida sangrante las etapas de:
- A) mezclar el ferrato de potasio sustancialmente anhidro con dicha sangre o un medio acuoso, y
 B) aplicar la mezcla de la etapa A a la herida durante un tiempo suficiente para efectuar una coagulación suficiente de la
 50 sangre para detener sustancialmente más la circulación sanguínea de la herida.
9. Ferrato de potasio sustancialmente anhidro que puede hidratarse en presencia de sangre para producir Fe⁺⁺⁺ para uso en un procedimiento de detención del flujo de sangre y otros fluidos corporales que contienen proteína de una herida abierta en la piel, en la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito, en el tratamiento de quemaduras de la

piel o de tejido, o como sellante quirúrgico, comprendiendo dicho procedimiento para la detención del flujo de sangre y otros fluidos corporales que contienen proteína de una herida abierta en la piel las etapas de:

A) mezclar el ferrato de potasio sustancialmente anhidro con una cantidad de un medio acuoso para formar una pasta;
 B) aplicar dicha pasta a la herida durante un tiempo suficiente para efectuar una coagulación suficiente de la sangre para detener sustancialmente más el flujo de sangre o de fluidos corporales de la herida.

5

10. Ferrato de potasio sustancialmente anhidro y un donante de protones hidrófilo que se hidratará en presencia de sangre para así promover la coagulación de la sangre para uso en la detención del flujo de sangre de una herida sangrante, en la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito, en el tratamiento de quemaduras de la piel o de tejido, o como sellante quirúrgico.

10

11. Uso de

(I) Un agente hemostático según la reivindicación 1 o la reivindicación 2,
 (II) un vehículo de administración según la reivindicación 3,
 (III) un agente de coagulación de la sangre o de fluido corporal que fluye según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, o

15

(IV) un agente de coagulación de la sangre o de fluido corporal que fluye que comprende una mezcla de ferrato de potasio con un ácido orgánico o una sal inorgánica ácida, para la fabricación de un medicamento para uso en la detención del flujo de sangre de una herida sangrante, en la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito, en el tratamiento de quemaduras de la piel o de tejido, o como sellante quirúrgico.

20

12. Uso de ferrato de potasio sustancialmente anhidro que puede hidratarse en presencia de sangre o un medio acuoso para producir iones metálicos polivalentes con la sangre que fluye de una herida para la fabricación de un medicamento para uso en un procedimiento de detención del flujo de sangre de una herida sangrante, en la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito, en el tratamiento de quemaduras de la piel o de tejido, o como sellante quirúrgico, comprendiendo dicho procedimiento para la detención del flujo de sangre de una herida sangrante las etapas de:

25

A) mezclar el ferrato de potasio sustancialmente anhidro con dicha sangre o un medio acuoso, y
 B) aplicar la mezcla de la etapa A a la herida durante un tiempo suficiente para efectuar una coagulación suficiente de la sangre para detener sustancialmente más la circulación sanguínea de la herida.

30

13. Uso de ferrato de potasio sustancialmente anhidro que puede hidratarse en presencia de sangre para producir Fe^{+++} para la fabricación de un medicamento para uso en un procedimiento de detención del flujo de sangre y otros fluidos corporales de una herida abierta en la piel, en la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito, en el tratamiento de quemaduras de la piel o de tejido, o como sellante quirúrgico, comprendiendo dicho procedimiento para la detención del flujo de sangre y otros fluidos corporales que contienen proteína de una herida abierta en la piel las etapas de:

35

A) mezclar el ferrato de potasio sustancialmente anhidro con una cantidad de un medio acuoso para formar una pasta;
 B) aplicar dicha pasta a la herida durante un tiempo suficiente para efectuar una coagulación suficiente de la sangre para detener sustancialmente más el flujo de sangre o de fluidos corporales de la herida.

40

14. Uso de ferrato de potasio sustancialmente anhidro y un donante de protones hidrófilo que se hidratará en presencia de sangre para así promover la coagulación de la sangre para la fabricación de un medicamento para uso en un procedimiento de detención del flujo de sangre de una herida sangrante, en la curación de llagas de cama o úlceras de decúbito, en el tratamiento de quemaduras de la piel o de tejido, o como sellante quirúrgico.

FIG 1

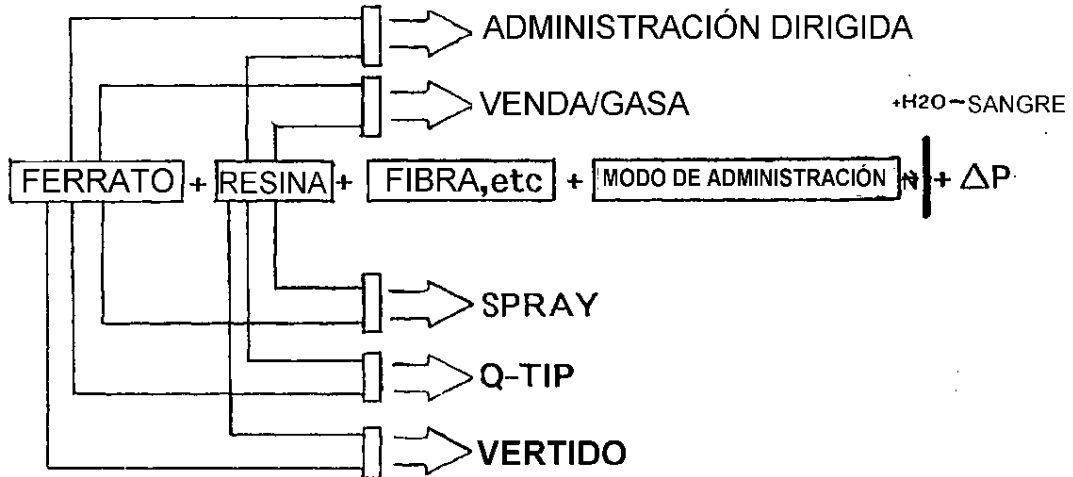


FIG 2

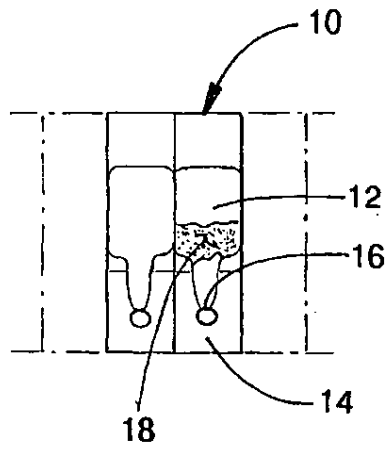


FIG 3

