



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 540**

51 Int. Cl.:
A61L 15/28 (2006.01)
A61L 15/24 (2006.01)
C08L 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03254091 .6**
96 Fecha de presentación : **27.06.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1462122**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2004**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de un vendaje hemostático para heridas.**

30 Prioridad: **25.03.2003 US 396226**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.06.2011

73 Titular/es: **ETHICON, Inc.**
U.S. Route 22
Somerville, New Jersey 08876, US

72 Inventor/es: **Looney, Dwayne Lee;**
Guo, Jian Xin;
Zhang, Guanghui;
Pendharkar, Sanyog Manohar;
Gorman, Anne Jessica;
Craven, Thomas Lee y
Bermel, Michelle

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 540 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de fabricación de un vendaje hemostático para heridas

La presente solicitud es una continuación en parte de la Solicitud de Patente de Estados Unidos Número de Serie 10/186.021, presentada el 28 de junio de 2002, la Solicitud de Patente de Estados Unidos Número de Expediente de Agente ETH5010, presentada el 26 de noviembre de 2002, la Solicitud de Patente de Estados Unidos Número de Expediente de Agente ETH5011, presentada el 26 de noviembre de 2002, la Solicitud de Patente de Estados Unidos Número con Expediente de Agente ETH5012, presentada el 26 de noviembre de 2002, y la Solicitud de Patente de Estados Unidos Número con Expediente de Agente ETH5014, presentada el 20 de diciembre de 2002.

Campo de la invención

- 15 La presente invención se refiere a procedimientos de fabricación de vendajes hemostáticos para heridas que contienen un sustrato de tela y una matriz polimérica porosa, soluble en agua o hinchable con agua, dispuesta sobre y a través del sustrato.

Antecedentes de la invención

- 15 El control de la hemorragia es esencial y crítico en los procedimientos quirúrgicos para minimizar la pérdida de sangre, para reducir las complicaciones post-quirúrgicas, y para acortar la duración de la cirugía en el quirófano. Debido a su biodegradabilidad y sus propiedades bactericidas y hemostáticas, la celulosa que se ha oxidado para que contenga restos ácido carboxílico, denominada, en lo sucesivo en el presente documento, celulosa oxidada con carboxílico, se ha usado desde hace mucho tiempo como un vendaje hemostático tópico para heridas en una diversidad de procedimientos quirúrgicos, incluyendo neurocirugía, cirugía abdominal, cirugía cardiovascular, cirugía torácica, cirugía de cabeza y cuello, cirugía pélvica y procedimientos del tejido cutáneo y subcutáneo.

- 20 Los vendajes hemostáticos para heridas utilizados actualmente incluyen telas tricotadas o no tejidas que comprenden celulosa oxidada con carboxílico. La celulosa regenerada oxidada utilizada actualmente es celulosa oxidada con carboxílico que comprende grupos ácido carboxílico reactivos y que se ha tratado para aumentar la homogeneidad de la fibra de celulosa. Los ejemplos de dichos vendajes hemostáticos para heridas disponibles en el mercado incluyen hemostático absorbible Surgicel®; hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit®; y hemostático absorbible fibrilar Surgicel®; todos disponibles en Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, una sección de Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey, Johnson & Johnson Company. Otros ejemplos de hemostáticos absorbibles comerciales que contienen celulosa oxidada con carboxílico incluyen el vendaje quirúrgico de celulosa absorbible Oxycel® de Becton Dickinson and Company, Morris Plains, New Jersey. Los hemostáticos de celulosa oxidada indicados anteriormente son telas tricotadas que tienen una estructura porosa eficaz para proporcionar hemostasia. Presentan buena resistencia a tracción y compresión y son flexibles, de manera que un médico puede colocar eficazmente el hemostático en su posición y manipular el vendaje durante el procedimiento particular que se está realizando.

- 35 Los vendajes para heridas que utilizan celulosa oxidada con carboxílico, debido a su pH ácido, se sabe que desnaturalizan rápidamente proteínas hemostáticas sensibles al ácido, incluyendo trombina o fibrinógeno, al entrar en contacto. Por lo tanto, es problemático usar la celulosa oxidada con carboxílico como un vehículo para especies sensibles al ácido, tales como trombina y fibrinógeno, así como otros agentes biológicos y farmacéuticos sensibles al ácido.

- 40 Además de los aspectos relacionados con la compatibilidad de la celulosa oxidada con carboxílico convencional con especies "sensibles al ácido", por ejemplo proteínas, fármacos, etc., aunque la absorbencia de fluido corporal y la acción hemostática de dichos hemostáticos de celulosa oxidada con carboxílico actualmente disponibles son adecuadas para aplicaciones donde se encuentra una hemorragia de leve a moderada, se sabe que son eficaces para proporcionar y mantener la hemostasia en casos de hemorragia grave donde se pierde un volumen relativamente grande de sangre a una velocidad relativamente alta. En dichos casos, por ejemplo punción arterial, resección hepática, traumatismo contuso del hígado, traumatismo contuso del bazo, aneurisma aórtico, hemorragia de pacientes con sobre-anticoagulación, o pacientes con coagulopatías, tales como hemofilia, etc., se requiere un mayor grado de hemostasia rápidamente.

- 50 En un esfuerzo por conseguir propiedades hemostáticas potenciadas, se han combinado agentes de coagulación sanguínea, tales como trombina, fibrina y fibrinógeno, con otros vehículos o sustratos para dichos agentes, incluyendo vehículos basados en gelatina y una matriz de colágeno. Se conocen vendajes hemostáticos para heridas que contienen celulosa oxidada con carboxílico neutralizada y agentes hemostáticos basados en proteína, tales como trombina, fibrinógeno y fibrina. La celulosa oxidada con carboxílico neutralizada se prepara tratando la celulosa oxidada con carboxílico con una solución acuosa o una solución de alcohol de una sal básica de un ácido orgánico débil para elevar el pH de la celulosa oxidada con carboxílico a entre 5 y 8, neutralizando los grupos ácidos de la

celulosa antes de la adición de trombina, para hacerla compatible con la trombina. Aunque dicha celulosa neutralizada puede ser compatible con trombina, ya no es bactericida, puesto que se pierde la actividad anti-microbiana de la celulosa oxidada con carboxílico proporcionada por su naturaleza ácida.

Los agentes hemostáticos, tales como trombina, fibrinógeno o fibrina, si no se unen químicamente o físicamente de manera eficaz al sustrato, pueden arrastrarse con la sangre en el sitio de una herida. El agente no unido puede migrar en la corriente sanguínea, lo que es indeseable. Los procedimientos para producir derivados de celulosa altamente oxidados con ácido tri-carboxílico como materiales hemostáticos, lo que implica la oxidación bifásica por procesamiento sucesivo con un compuesto que contiene yodo y óxidos de nitrógeno, se ha desvelado en los documentos RU2146264 e IN159322. Como se desvela en estas divulgaciones, los materiales celulósicos oxidados se prepararon por oxidación preliminar con metaperiodato o ácido peryódico para producir dialdehído celulosa oxidada con peryodato, para formar el intermedio para formar la celulosa oxidada con carboxílico. El intermedio de dialdehído celulosa se oxida después adicionalmente con NO₂ para producir la celulosa oxidada con carboxílico, que se usa después como un agente hemostático, anti-microbiano y de curación de heridas.

El documento EP 0 815 879 (Johnson & Johnson Medical) describe la preparación de dispositivos médicos bioabsorbibles oxidando derivados de celulosa, incluyendo metil celulosa, carboximetilcelulosa, y acetato de celulosa. El material resultante se forma en películas, esponjas y, en el caso de metil celulosa oxidada, geles, debido a su propiedad excepcional de ser soluble en agua. Los dispositivos resultantes son particularmente útiles para limitar adhesiones quirúrgicas, y para hemostasia. Otros usos incluyen vendajes para heridas y como un sustituto para geles bioabsorbibles más caros, tales como ácido hialurónico.

El documento US 6.500.777 (Saferstein Lowell et al) describe una barrera física de prevención de la adhesión mejorada, un vendaje para herida y un sistema de administración de fármaco que comprende una película de celulosa oxidada constituida por múltiples capas de una tela de celulosa o material similar y una película de celulosa. Este documento describe también un procedimiento para formar una película de celulosa oxidada mejorada y el uso de la misma para evitar la formación de adhesiones post-quirúrgicas y/o vendar una herida y/o suministrar uno o más fármacos.

El documento US 2.914.444 (Smith David F) describe, entre otros, compuestos de celulosa y derivados de los mismos como agentes hemostáticos. Estos compuestos pueden emplearse para impregnar o revestir algodón quirúrgico, gasa u otra tela tejida o enmarañada que se vaya a poner sobre una herida.

Sería ventajoso proporcionar un vendaje hemostático para herida que no solo proporcione hemostasia y propiedades antimicrobianas similares a o mejores que las de la celulosa oxidada convencional con vendajes hemostáticos que contienen carboxílico para heridas y que también sea compatible con especies "sensibles al ácido", pero sin el riesgo de que los agentes hemostáticos migren en la corriente sanguínea.

Sería ventajoso también proporcionar vendajes hemostáticos para heridas que proporcionen y mantengan la hemostasia en casos de hemorragia grave y que mantengan las propiedades físicas requeridas para su uso como un vendaje para herida, incluyendo la resistencia y flexibilidad necesarias para la colocación y manipulación en o sobre el cuerpo por un médico. Sería ventajoso también proporcionar procedimientos de fabricación de dichos vendajes para heridas que posibiliten una producción económica y eficaz de dichos vendajes, de manera que los vendajes puedan fabricarse a una escala comercial.

La presente invención proporciona procedimientos mejorados para preparar vendajes para heridas que proporcionen propiedades hemostáticas y anti-microbianas equivalentes a o mejores que las de los vendajes hemostáticos para heridas convencionales, basados en celulosa oxidada con carboxílico, y/o que también pueden ser compatibles con especies "sensibles al ácido".

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar un vendaje para herida, que comprende:

proporcionar una solución que tiene sustancialmente disuelto en su interior un polímero de celulosa soluble en agua o hinchable con agua.

proporcionar una tela que tiene una primera superficie y una segunda superficie, opuesta a dicha primera superficie, comprendiendo dicha tela fibras y que tiene una flexibilidad, resistencia y porosidad eficaz para su uso como un hemostático, comprendiendo dicho sustrato de tela una celulosa oxidada con carboxílico y un 3 por ciento en peso o más de oligosacáridos solubles en agua,

poner en contacto dicha solución con dicha tela en condiciones eficaces para distribuir sustancial y homogéneamente dicha solución sobre dicha primera y segunda superficies y a través de dicha tela,

lío­fi­li­zar dicha tela que tiene dicha solución distribuida sobre dicha primera y segunda superficies y a través de la misma, proporcionando de esta manera una matriz polimérica porosa que comprende dicho polímero de celulosa soluble en agua o hinchable con agua distribuido sustancial y homogéneamente sobre dicha primera y segunda superficies y a través de dicha tela.

5 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (X75) de una sección transversal de un vendaje para herida comparativo.

La Figura 2 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (X75) de la primera superficie de un vendaje para herida comparativo.

10 La Figura 3 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (X75) de una sección transversal de un vendaje para herida comparativo.

La Figura 4 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (X75) de la primera superficie de un vendaje para herida comparativo.

15 La Figura 5 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (X75) de la segunda superficie opuesta de un vendaje para herida comparativo.

La Figura 6 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (X75) de una sección transversal de un vendaje para herida.

La Figura 7 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (X150) de una sección transversal de un vendaje para herida.

20 La Figura 8 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (X75) de la primera superficie de un vendaje para herida.

La Figura 9 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (X75) de la segunda superficie opuesta de un vendaje para herida.

25 La Figura 10 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (X75) de una sección transversal de un vendaje para herida.

La Figura 11 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (X75) de la primera superficie de un vendaje para herida.

La Figura 12 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (X75) de la segunda superficie opuesta de un vendaje para herida.

30 La Figura 13 es una vista superior en planta de la transferencia de la tela saturada desde la solución de polímero hasta un medio de soporte de transferencia.

La Figura 14 es una vista lateral en alzado de la transferencia de la tela saturada desde la solución de polímero hasta un medio de soporte de transferencia.

35 La Figura 15 es una vista lateral en alzado de la transferencia de la tela saturada desde la solución de polímero hasta un medio de soporte de transferencia.

La Figura 16a es una vista en planta de la primera superficie de un vendaje para herida preparado de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

La Figura 16b es una vista en planta de la segunda superficie de un vendaje para herida preparado de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

40 La Figura 16c es una vista lateral fragmentada y ampliada, como se ve a lo largo de la línea 16C-16C, de un vendaje para herida preparado de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

La Figura 17a es una vista en planta de la primera superficie de un vendaje para herida preparado mediante un procedimiento comparativo.

45 La Figura 17b es una vista en planta de la segunda superficie de un vendaje para herida preparado mediante un procedimiento comparativo.

La Figura 17c es una vista lateral fragmentada y ampliada, como se ve a lo largo de la línea 17C-17C, de un vendaje para herida preparado mediante un procedimiento comparativo.

La Figura 18a es una vista en planta de la primera superficie de un vendaje para herida preparado mediante un procedimiento comparativo.

- 5 La Figura 18b es una vista en planta de la segunda superficie de un vendaje para herida preparado mediante un procedimiento comparativo.

La Figura 18c es una vista lateral fragmentada y ampliada, como se ve a lo largo de la línea 18C-18C, de un vendaje para herida preparado mediante un procedimiento comparativo.

La Figura 19a es una vista en planta de la primera superficie de un vendaje para herida comparativo.

- 10 La Figura 19b es una vista en planta de la primera superficie de un vendaje para herida comparativo.

La Figura 19c es una vista lateral fragmentada y ampliada, como se ve a lo largo de la línea 19C-19C, vista de un vendaje para herida comparativo.

La Figura 20 es una vista en planta de la superficie de una tela que contiene vendajes para heridas.

- 15 La Figura 21 es una vista en perspectiva de un elemento discreto de un vendaje para herida como se muestra en la Figura 20.

Descripción detallada de la invención

- Se han descubierto ciertos vendajes hemostáticos para heridas que utilizan una tela como un sustrato, en los que el sustrato de tela comprende fibras preparadas a partir de un polímero o polímeros biocompatibles, comprende una primera superficie, una segunda superficie opuesta a la primera superficie, y que posee propiedades adecuadas para su uso como un hemostático, por ejemplo resistencia, flexibilidad y porosidad. A continuación en el presente documento se presenta una descripción más detallada de dichas propiedades de la tela. Las vendajes para heridas comprenden adicionalmente una matriz polimérica porosa dispersada sustancial y homogéneamente sobre la primera y segunda superficies y a través del sustrato de tela. Puede usarse cualquiera de la primera y segunda superficies para entrar en contacto con la herida. Los vendajes hemostáticos para heridas proporcionan y mantienen una hemostasia eficaz cuando se aplican a una herida que requiere hemostasia. La hemostasia eficaz, como se usa en el presente documento, es la capacidad de controlar y/o reducir la hemorragia capilar, venosa o arterial dentro de un tiempo eficaz, como reconocen los especialistas en la técnica de la hemostasia. Pueden proporcionarse indicaciones de hemostasia eficaz adicionales mediante normas reguladoras gubernamentales y similares.

- Las telas utilizadas en vendajes hemostáticos convencionales para heridas, tales como hemostático absorbible Surgicel®; hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit®; y hemostático absorbible fibrilar Surgicel®; todos disponibles en Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, una sección de Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey, Johnson & Johnson Company, así como el vendaje quirúrgico de celulosa absorbible Oxycel® de Becton Dickinson and Company, Morris Plains, New Jersey, pueden usarse todos para preparar vendajes para heridas de acuerdo con la presente invención. Los vendajes para heridas pueden ser eficaces para proporcionar y mantener la hemostasia en casos de hemorragia grave. Como se usa en el presente documento, hemorragia grave pretende incluir aquellos casos de hemorragia en los que se pierde un volumen relativamente grande de sangre a una velocidad relativamente alta. Los ejemplos de hemorragia grave incluyen, sin limitación, hemorragia debida a punción arterial, resección hepática, traumatismo contuso del hígado, traumatismo contuso del bazo, aneurisma aórtico, hemorragia de pacientes con sobre-anticoagulación, o hemorragia de pacientes con coagulopatías, tales como hemofilia. Dichos vendajes para heridas permiten que un paciente se desencame más rápido que las normas de cuidados actuales después de, por ejemplo, un procedimiento endovascular de diagnóstico o de intervención.

- Los vendajes para heridas pueden incluir, adicionalmente, un agente hemostático, u otros compuestos biológicos o terapéuticos, restos o especies, incluyendo fármacos y agentes farmacéuticos como se describe con más detalle en el presente documento a continuación. Los agentes pueden estar unidos dentro de la matriz polimérica, así como a las superficies de la tela y/o dentro de la tela. Los agentes pueden estar unidos por medios químicos o físicos, con la condición de que estén unidos para que no migren del vendaje para herida tras el contacto con la sangre en el cuerpo. El agente hemostático puede dispersarse parcialmente u homogéneamente a través de la tela y/o la matriz polimérica. Los agentes hemostáticos, u otros compuestos biológicos o terapéuticos, restos o especies, por ejemplo fármacos, y agentes farmacéuticos, pueden ser "sensibles al ácido", lo que significa que pueden degradarse o desnaturalizarse, o verse afectados perjudicialmente de otra manera por el pH ácido, tal como el proporcionado por los vendajes hemostáticos para heridas convencionales oxidados con carboxílico.

Los sustratos de tela pueden estar tejidos o no tejidos, con la condición de que la tela posea las propiedades físicas

necesarias para su uso en vendajes hemostáticos para heridas. Una tela tejida preferida tiene una estructura tricotada, densa, que proporciona forma y contorno para los vendajes hemostáticos para heridas. Dichas telas se describen en la Patente de Estados Unidos Número 4.626.253.

Las telas hemostáticas absorbibles pueden ser telas tejidas de urdimbre tricotada, construidas de hilo de rayón brillante que posteriormente se oxida para incluir restos carboxilo o aldehído en cantidades eficaces para proporcionar a las telas biodegradabilidad y actividad anti-microbiana. Las telas se caracterizan por tener un espesor de lámina individual de al menos aproximadamente 0,5 mm, una densidad de al menos aproximadamente 0,03 g/cm², una porosidad de aire de menos de aproximadamente 150 cm³/s/cm², y una capacidad de absorción de líquido de al menos aproximadamente 3 veces el peso seco de la tela y al menos aproximadamente 0,1 g agua por cm² de la tela.

Las telas tricotadas tienen una buena caída sin un peso excesivo, son suaves y drapeables, y se adaptan bien a la configuración de la superficie a la que se aplican. La tela puede cortarse a los tamaños y formas adecuadas sin desgarrarse o deshilacharse a lo largo del borde de corte. La resistencia de la tela después de la oxidación es adecuada para su uso como un hemostático quirúrgico.

Las telas hemostáticas preferidas comprenden celulosa oxidada y se caracterizan mejor por sus propiedades físicas de espesor, caída, porosidad y capacidad de absorción de líquido, como se ha mencionado anteriormente. Las telas adecuadas que tienen estas propiedades pueden construirse tricotando hilo de rayón brillante de 18 filamentos, de 66 dtex (60 denier), en una máquina del calibre 32, a una calidad de tricotado de 12. Una construcción adecuada de la tela tricotada es: barra delantera 1-0, 10-11; barra trasera 2-3, 1-0. El movimiento transversal del guiahilos prolongado, conferido a la barra delantera, da como resultado un rodete de 477 cm (188 pulgadas) en comparación con un rodete de 177,8 cm (70 pulgadas) para la barra de guía trasera, y aumenta la caída y densidad de la tela. La proporción de rodetes de la barra delantera a la trasera en esta construcción particular es 1:2,7.

Las propiedades físicas y hemostáticas típicas de las telas preferidas producidas como se ha descrito anteriormente se indican en la Tabla 1.

TABLA I

Propiedad	
Espesor (mm);	0,645
Densidad (g/cm ²);	0,052
Porosidad de aire (cm ³ /s/cm ²);	62,8
Resistencia a Tracción ⁽¹⁾ (dm/dt) kg;	1,9/4,5
Alargamiento ⁽²⁾ (%);	23/49
Absorción ⁽³⁾	
(g/g tela);	3,88
(g/cm ² tela);	0,20
Hemostasia ⁽⁴⁾ (min)	
Capa de tela 1	5,7 ± 1,0
Capa de tela 2	5,6 ± 1,8

⁽¹⁾ resistencia a tracción determinada a 5 cm/min de extensión
dm/dt = dirección de mecanizado/dirección transversal.

⁽²⁾ Alargamiento, dirección de mecanizado/dirección transversal.

(continuación)

⁽³⁾ Absorción basada en el peso de agua absorbida por la tela.⁽⁴⁾ Evaluación de la hemostasia sobre heridas de bazo porcino hechas por incisión, tiempo hasta parar la hemorragia.

Las telas tricotadas pueden construirse a partir de hilos de rayón brillante de aproximadamente 44 a 88 dtex (de 40 a 80 denier en total). Cada hilo puede contener de 10 a 25 filamentos individuales, aunque cada filamento individual preferentemente es menor de 5,5 dtex (5 denier) para evitar tiempos de absorción prolongados. La gran caída y densidad de la tela se obtienen tricotando a un calibre 28 o más fino, preferentemente a un calibre 32, con una calidad de la tela de aproximadamente 10 ó 12, de 15,7 a 18,9 pasadas por cm (de 40 a 48 pasadas por pulgada). Un movimiento transversal del guahilos más largo de la barra de guía de al menos 6 espacios de aguja, y preferentemente de 8 a 12 espacios, aumenta adicionalmente el espesor y densidad de la tela.

Por supuesto, pueden utilizarse otras construcciones de malla de urdimbre de la tela tricotada que produzcan propiedades físicas equivalentes, en la fabricación de las telas hemostáticas mejoradas y vendajes para heridas de la presente invención, y dichas construcciones resultarán evidentes para los especialistas en la técnica.

Los polímeros útiles en la preparación de los sustratos de tela en vendajes para heridas incluyen, sin limitación, colágeno, alginato cálcico, quitina, poliéster, polipropileno, polisacáridos, ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, poliaminas, poliiminas, poliamidas, poliésteres, poliéteres, polinucleótidos, ácidos polinucleicos, polipéptidos, proteínas, poli (óxido de alquilenos), polialquilenos, politioésteres, politioéteres, polivinilos, polímeros que comprenden lípidos, y mezclas de los mismos. Las fibras preferidas comprenden polisacáridos regenerados oxidados, en particular celulosa regenerada oxidada.

Preferentemente, los polisacáridos oxidados se usan para preparar vendajes para heridas. Más preferentemente, la celulosa oxidada se usa para preparar telas usadas en vendajes para heridas. La celulosa puede ser celulosa oxidada con carboxílico, o puede ser celulosa oxidada con aldehído, cada una como se define y describe en el presente documento. Aún más preferentemente, la celulosa regenerada oxidada se usa para preparar sustratos de tela usados en vendajes para heridas. Se prefiere la celulosa regenerada debido a su mayor grado de uniformidad frente a la celulosa que no se ha regenerado. La celulosa regenerada y una descripción detallada de cómo preparar celulosa oxidada regenerada se expone en la Patente de Estados Unidos 3.364.200 y la Patente de Estados Unidos 5.180.398. Como tal, las enseñanzas respecto a celulosa oxidada regenerada y a los procedimientos de preparación de la misma están dentro del conocimiento del especialista en la técnica de vendajes hemostáticos para heridas.

Ciertos de los vendajes para heridas utilizan sustratos de tela que se han oxidado para contener restos carboxilo en cantidades eficaces para proporcionar a las telas biodegradabilidad y actividad anti-microbiana. La Patente de Estados Unidos 3.364.200 desvela la preparación de celulosa oxidada con carboxílico con un agente oxidante tal como tetróxido de dinitrógeno en un medio de freón. La Patente de Estados Unidos 5.180.398 desvela la preparación de celulosa oxidada con carboxílico con un agente oxidante tal como dióxido de nitrógeno en un disolvente de perfluorocarbono. Después de la oxidación por cualquier procedimiento, la tela se lava minuciosamente con un disolvente, tal como tetracloruro de carbono, seguido de solución acuosa de alcohol isopropílico (IPA) al 50 por ciento, y finalmente con IPA al 99%. Antes de la oxidación, la tela se construye en la construcción tejida o no tejida adecuada para su uso como un hemostático. Se ha descubierto que ciertos vendajes para heridas que utilizan dichas telas proporcionan y mantienen la hemostasia en casos de hemorragia grave.

Cuando el sustrato de tela comprende celulosa oxidada con carboxílico, se ha descubierto que la tela preferentemente se acondiciona antes de la saturación con la solución de polímero y la liofilización, para proporcionar una distribución homogénea de la solución de polímero sobre y a través del sustrato de tela. El acondicionamiento de la tela puede conseguirse almacenando la tela a temperatura ambiente en condiciones ambientales durante al menos 6 meses, o el acondicionamiento de la tela puede acelerarse. Preferentemente, la tela se expone a condiciones de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 90 °C, a una humedad relativa de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 90%, durante un tiempo de aproximadamente 1 hora a 48 meses. Más preferentemente, la tela se expone a condiciones de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 60 °C, a una humedad relativa de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 90%, durante un tiempo de aproximadamente 72 horas a 48 meses. Aún más preferentemente, la tela se expone a condiciones de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 50 °C, a una humedad relativa de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 80%, durante un tiempo de aproximadamente 72 horas a 366 horas. Más preferentemente, la tela se acondiciona a una

temperatura de aproximadamente 50 °C, a una humedad relativa de aproximadamente el 70%, durante un tiempo de aproximadamente 168 horas. La tela puede ponerse horizontalmente en un entorno acondicionado, teniendo cuidado de proporcionar un espacio entre los sustratos de tela para permitir el acondicionamiento apropiado. La tela puede suspenderse también verticalmente para permitir el acondicionamiento.

- 5 Como resultado del acondicionado del sustrato de tela de celulosa oxidada con carboxílico, el sustrato de tela comprenderá al menos aproximadamente el 3 por ciento en peso de moléculas solubles en agua, preferentemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 30 por ciento en peso, más preferentemente de aproximadamente el 8 a aproximadamente el 20 por ciento en peso, aún más preferentemente de aproximadamente el 9 a aproximadamente el 12 por ciento en peso, y lo más preferentemente, aproximadamente el 10 por ciento en peso.
- 10 En general, las moléculas solubles en agua son oligosacáridos sustituidos con ácido que contienen aproximadamente 5 o menos anillos de sacárido. Se ha descubierto que la eficacia hemostática del vendaje para herida que contiene dichos sustratos de tela de celulosa oxidada con carboxílico, incluyendo la aparición de re-hemorragia de una herida para la que se ha conseguido hemostasia inicialmente, se mejora cuando los contenidos de las moléculas solubles en agua alcanzan aproximadamente el 8%, preferentemente aproximadamente el 10%, basado en el peso del sustrato de tela.
- 15

Los sustratos de tela también comprenderán de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 20 por ciento en peso de agua, preferentemente de aproximadamente el 7 a aproximadamente el 13 por ciento en peso, y más preferentemente de aproximadamente el 9 a aproximadamente el 12 por ciento en peso agua.

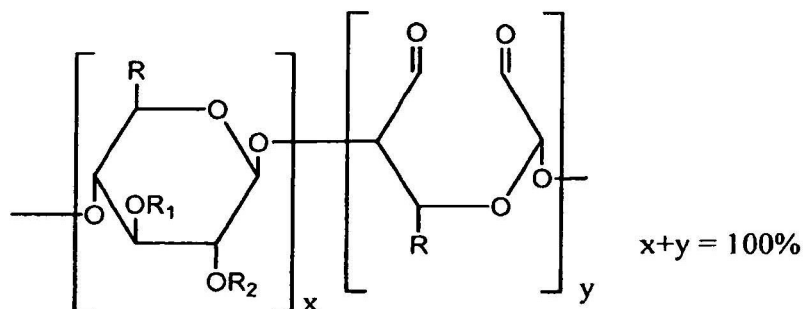
- 20 Pueden conseguirse niveles similares de humedad y moléculas solubles en agua en el sustrato de tela de celulosa oxidada con carboxílico también por otros medios. Por ejemplo, la esterilización de la tela por técnicas conocidas, tales como irradiación gamma o con rayo-e, puede proporcionar un contenido de agua y/o moléculas solubles en agua similar. Además, las moléculas solubles en agua, tales como oligosacáridos, podrían añadirse a la tela antes de la distribución de la matriz polimérica porosa sobre y a través de la tela. Una vez obtenido el beneficio de la presente divulgación, los especialistas en la técnica pueden determinar fácilmente otros procedimientos para proporcionar a dichas telas humedad y/o moléculas solubles en agua.
- 25

- Los vendajes para heridas que son compatibles con especies sensibles al ácido comprenden sustratos de tela preparados a partir de un polisacárido oxidado con aldehído, biocompatible. En dichos vendajes para heridas, el polisacárido preferentemente contendrá una cantidad de restos aldehído eficaz para hacer biodegradable al polisacárido modificado, lo que significa que el polisacárido es degradable por el cuerpo en componentes que son resorbibles por el cuerpo, o que pueden pasar fácilmente por el cuerpo. Más particularmente, los componentes biodegradados no suscitan una reacción permanente crónica de un cuerpo extraño cuando son absorbidos por el cuerpo, de manera que no se retienen trazas o residuos permanentes del componente en el sitio de implante.
- 30

- Los polisacáridos oxidados con aldehído usados en la presente invención pueden incluir, sin limitación, celulosa, derivados de celulosa, por ejemplo alquil celulosa, por ejemplo metil celulosa, hidroxialquil celulosa, alquilhidroxialquil celulosa, sulfato de celulosa, sales de carboximetil celulosa, carboximetil celulosa y carboxietil celulosa, quitina, carboximetil quitina, ácido hialurónico, sales de ácido hialurónico, alginato, ácido algínico, alginato de propilenglicol, glucógeno, dextrano, sulfato de dextrano, curdlano, pectina, pululano, xantano, condroitina, sulfatos de condroitina, carboximetil dextrano, carboximetil quitosano, heparina, sulfato de heparina, heparano, sulfato de heparano, sulfato de dermatano, sulfato de queratina, carrageninas, quitosano, almidón, amilosa, amilopectina, poli-N-glucosamina, ácido polimannurónico, ácido poliglucurónico, ácido poligulurónico y derivados de los anteriores, cada uno de los cuales se ha oxidado para incluir cantidades anti-microbianas eficaces de los restos aldehído.
- 35
- 40

Preferentemente, cuando se utilizan polisacáridos oxidados con aldehído, el polisacárido se oxida como se describe en el presente documento para asegurar que el polisacárido oxidado con aldehído es biodegradable. Dichos polisacáridos oxidados con aldehído, biodegradables, pueden representarse mediante la Estructura I a continuación.

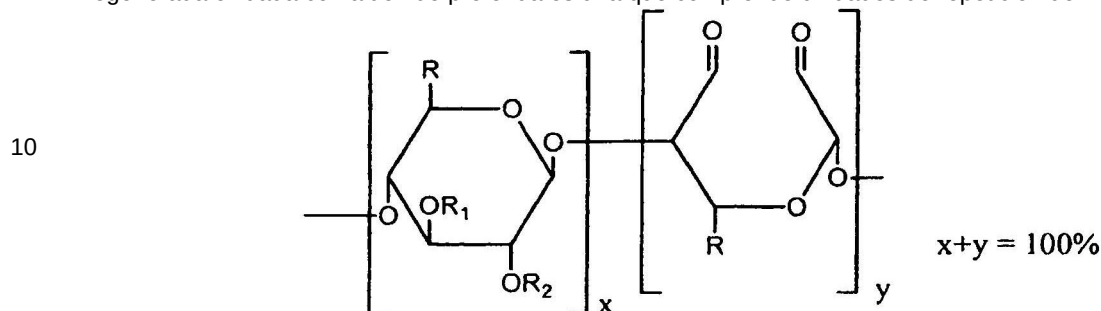
45



50

en la que x e y representan porcentaje en moles, x más y es igual al 100 por cien, x es de aproximadamente 95 a aproximadamente 5, y es de aproximadamente 5 a aproximadamente 95; R puede ser CH_2OR_3 , COOR_4 , ácido sulfónico, o ácido fosfónico; R_3 y R_4 pueden ser H, alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi, y R_1 y R_2 pueden ser H, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, sulfonilo o fosforilo.

- 5 El vendaje hemostático para herida biodegradable, biocompatible, puede comprender un sustrato de tela preparado a partir de una celulosa regenerada oxidada con aldehído biodegradable, biocompatible. En particular, la celulosa regenerada oxidada con aldehído preferida es una que comprende unidades de repetición de Estructura II:



- 15 en la que x e y representan porcentaje en moles, x más y es igual al 100 por cien, x es de aproximadamente 95 a aproximadamente 5, y es de aproximadamente 5 a aproximadamente 95; y R es CH_2OH , R_1 y R_2 son H.

- Preferentemente, el polisacárido regenerado oxidado con aldehído, por ejemplo celulosa, está esencialmente libre de restos funcionales o reactivos distintos de restos aldehído. Por esencialmente libre, se entiende que el polisacárido no contiene dichos restos funcionales o reactivos en cantidades eficaces para alterar las propiedades del polisacárido oxidado con aldehído, o para proporcionar la tela que comprende el polisacárido con un pH de menos de aproximadamente 4,5, más preferentemente menos de aproximadamente 5, o más de aproximadamente 9, preferentemente aproximadamente 9,5. Dichos restos incluyen, sin limitación, restos ácido carboxílico típicamente presentes en vendajes para heridas hechos de carboxil-celulosa oxidada. Los niveles en exceso de restos ácido carboxílico reducirán el pH de las telas y vendajes, de manera que no son compatibles para su uso con aquellas especies sensibles al ácido que pueden degradarse o desnaturalizarse debido a dicho pH bajo, por ejemplo trombina. Otros restos excluidos esencialmente incluyen, sin limitación, restos sulfonilo o fosfonilo.

- Como se ha indicado anteriormente, los vendajes para heridas comprenden una matriz polimérica porosa dispersada sustancial y homogéneamente sobre la primera y segunda superficies y a través del sustrato de tela. El polímero usado para preparar la matriz polimérica porosa en vendajes para heridas es un polímero biocompatible, soluble en agua o hinchable con agua. El polímero soluble en agua o hinchable con agua absorbe rápidamente la sangre u otros fluidos corporales y forma un gel adhesivo o adherente adherido al tejido cuando se pone en contacto con el mismo. El polímero de absorción de fluido, cuando está en un estado seco o concentrado, interacciona con el fluido corporal a través de un procedimiento de hidratación. Una vez aplicado en un sitio de hemorragia, el polímero interacciona con el componente acuoso en la sangre a través del procedimiento de hidratación. La fuerza de hidratación proporciona una interacción adhesiva que ayuda al hemostático a adherirse al sitio de hemorragia. La adhesión crea una capa hermética entre el hemostático y el sitio de hemorragia para detener el flujo sanguíneo.

- Los polímeros preferidos usados para fabricar las matrices incluyen polisacáridos. Dichos polisacáridos incluyen, sin limitación, celulosa, alquil celulosa, por ejemplo metilcelulosa, alquilhidroxialquil celulosa, hidroxialquil celulosa, sulfato de celulosa, sales de carboximetil celulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, quitina, carboximetil quitina, ácido hialurónico, sales de ácido hialurónico, alginato, ácido algínico, alginato de propilenglicol, glucógeno, dextrano, sulfato de dextrano, curdlano, pectina, pululano, xantano, condroitina, sulfatos de condroitina, carboximetil dextrano, carboximetil quitosano, quitosano, heparina, sulfato de heparina, heparano, sulfato de heparano, sulfato de dermatano, sulfato de keratano, carrageninas, quitosano, almidón, amilosa, amilopectina, poli-N-glucosamina, ácido polimannurónico, ácido poliglucurónico, ácido poligulurónico, y derivados de cualquiera de los anteriores. El hemostático compuesto sigue siendo muy flexible, se adapta al sitio de hemorragia y retiene una buena resistencia a tracción y compresiva para soportar la manipulación durante la aplicación. El hemostático puede cortarse a diferentes tamaños y formas para ajustarse a las necesidades quirúrgicas. Puede enrollarse o envasarse en áreas anatómicas irregulares. La tela capaz de proporcionar y mantener la hemostasia en casos de hemorragia grave es preferentemente una celulosa regenerada oxidada con carboxílico tricotada, tal como la tela usada para fabricar el hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit® disponible en Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey.

- 50 Como se ha indicado anteriormente, una sustancia biológica, un fármaco, un agente hemostático, un agente farmacéutico, o combinaciones de los mismos, que de lo contrario serían sensibles al bajo pH de los vendajes para heridas convencionales que contienen celulosa oxidada con carboxilo, pueden incorporarse en vendajes para heridas de la presente invención sin que tenga que ajustarse el pH antes de la incorporación en el vendaje. Para fabricar

dicho vendaje hemostático para herida, un fármaco o un agente puede disolverse en un disolvente apropiado. La tela puede revestirse después con la solución de fármaco y el disolvente se retira. Las sustancias biológicas, fármacos y agentes preferidos incluyen analgésicos, agentes anti-infecciosos, antibióticos, agentes que previenen la adhesión, pro-coagulantes, y factores de crecimiento para curación de heridas.

- 5 Los agentes hemostáticos que pueden usarse en los vendajes para heridas incluyen, sin limitación, enzimas procoagulantes, proteínas y péptidos, que pueden ser de origen natural, recombinantes, o sintéticos, y pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en protrombina, trombina, fibrinógeno, fibrina, fibronectina, heparinasa, Factor X/Xa, Factor VII/VIIIa, Factor IX/IXa, Factor XI/XIa, Factor XII/XIIa, factor de tejido, batroxobina, ancrod, ecarina, Factor de von Willebrand, colágeno, elastina, albúmina, gelatina, glicoproteínas de la superficie de las
- 10 plaquetas, vasopresina y análogos de vasopresina, epinefrina, selectina, venom procoagulante, inhibidor del activador de plasminógeno, agentes de activación plaquetaria, péptidos sintéticos que tienen actividad hemostática, derivados de los anteriores y cualquier combinación de los mismos. Los agentes hemostáticos preferidos son trombina, fibrinógeno y fibrina.

- 15 Los agentes hemostáticos basados en proteínas, tales como trombina, fibrina o fibrinógeno, si se unen al vendaje para herida, pueden potenciar la propiedad hemostática de los vendajes para heridas de celulosa regenerada oxidada con aldehído y reducir el riesgo de trombosis provocada por agentes hemostáticos libres que migran en la corriente sanguínea. Los agentes hemostáticos pueden unirse a los vendajes para heridas por medios químicos o físicos. Los agentes pueden conjugarse covalentemente con los grupos aldehído colgantes del polisacárido en un caso, uniendo así químicamente el agente al vendaje para herida. Preferentemente, los agentes hemostáticos están
- 20 unidos físicamente al vendaje para herida mediante la incorporación en la matriz polimérica dispersada sobre y a través de la tela de polisacárido oxidado con aldehído e inmovilizado, es decir, unido por liofilización.

- Dichos vendajes hemostáticos para heridas comprenden agentes hemostáticos, incluyendo, aunque sin limitación, trombina, fibrinógeno o fibrina, en una cantidad eficaz para proporcionar hemostasia rápida y mantener una hemostasia eficaz en casos de hemorragia grave. Si la concentración del agente hemostático en el vendaje para
- 25 herida es demasiado baja, el agente hemostático no proporciona una actividad procoagulante eficaz para promover la rápida formación de coágulos tras el contacto con la sangre o el plasma sanguíneo. Un intervalo de concentración preferido de trombina en el vendaje para herida es de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 1 por ciento en peso. Una concentración más preferida de trombina en el vendaje para herida es de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 0,1 por ciento en peso. Un intervalo de concentración preferido de fibrinógeno en el vendaje
- 30 para herida es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 por ciento en peso. Una concentración más preferida de fibrinógeno en el vendaje para herida es de aproximadamente el 2,5 a aproximadamente el 10 por ciento en peso. Un intervalo de concentración preferido de fibrina en el vendaje para herida es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 por ciento en peso. Una concentración más preferida de fibrina en el vendaje para herida es de aproximadamente el 2,5 a aproximadamente el 10 en peso.

- 35 Las telas usadas en los vendajes para heridas pueden comprender el estar conjugadas covalentemente con un agente hemostático que lleva un resto reactivo con aldehído. El resto aldehído del polisacárido regenerado oxidado con aldehído puede reaccionar fácilmente con los grupos amina presentes en las cadenas secundarias del aminoácido o los restos N-terminales de trombina, fibrinógeno o fibrina, dando como resultado la formación de un conjugado del agente hemostático con el polisacárido regenerado oxidado con aldehído unido covalentemente
- 40 mediante un enlace de imina reversible. El conjugado de polisacárido regenerado oxidado con aldehído unido a imina/agente hemostático puede hacerse reaccionar después adicionalmente con un agente reductor, tal como borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico para formar una unión a amina secundaria irreversible. El agente hemostático puede estar dispersado al menos sobre la superficie de la tela, y preferentemente al menos parcialmente a través de la estructura de la tela, unido reversible o irreversiblemente al polisacárido oxidado con
- 45 aldehído.

- La oxidación de grupos hidroxilo 2,3-vecinales en un carbohidrato con ácido peryódico (o cualquier sal de metal alcalino del mismo) forma un di-aldehído o derivado de di-aldehído. Estos restos aldehído (-RCH(O)) pueden reaccionar después fácilmente con un resto amina primaria (-NH₂), tal como los que están presentes en las cadenas secundarias del aminoácido o restos N-terminales de proteínas, dando como resultado un equilibrio con el producto
- 50 de reacción, un conjugado de proteína y carbohidrato, unidos covalentemente mediante un resto imina relativamente inestable y reversible (-N=CHR). Para estabilizar la unión entre la biomolécula y la superficie del sustrato, la alquilación reductora posterior del resto imina se realiza usando agentes reductores (es decir, agentes de estabilización) tales como, por ejemplo, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, y boranos de amina, para formar una amina secundaria (-NH-CH₂-R). Las características de dichos agentes hemostáticos conjugados con el
- 55 vendaje para herida de celulosa regenerada oxidada con aldehído pueden controlarse para que se adapten a una aplicación deseada eligiendo las condiciones para formar el compuesto hemostático durante la conjugación.

El agente hemostático, tal como trombina, fibrinógeno o fibrina, puede dispersarse sustancial y homogéneamente a

través de la tela del vendaje para herida. En dichos casos, la tela de celulosa regenerada oxidada con aldehído puede sumergirse en la solución de trombina, fibrinógeno o fibrina para proporcionar una distribución homogénea por todo el vendaje para herida.

5 El conjugado de trombina de la tela de celulosa regenerada oxidada con aldehído puede hacerse reaccionar adicionalmente con agentes reductores tales como borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico para formar una unión de amina secundaria. La tela de celulosa regenerada oxidada con aldehído puede empaparse con la cantidad deseada de solución acuosa de trombina, y después hacerse reaccionar con la solución acuosa de borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico reconstituido en tampón fosfato (pH = 8) antes de la liofilización.

10 La forma reducida del conjugado de celulosa regenerada oxidada con aldehído-trombina es más estable debido a la naturaleza de la unión de amina secundaria. Los vendajes hemostáticos para heridas de esta naturaleza tienen propiedades hemostáticas potenciadas, así como una mayor estabilidad, y pueden proporcionar hemostasia rápida sin provocar que la trombina migre en la corriente sanguínea y provocar trombosis grave.

15 El agente hemostático, tal como trombina, fibrinógeno, o fibrina está constituido preferentemente en una solución acuosa de un polímero no ácido, soluble en agua o hinchable con agua, como se ha descrito en el presente documento anteriormente, incluyendo aunque sin limitación metil celulosa, hidroxialquil celulosa, quitosano soluble en agua, sales de carboximetil carboxietil celulosa, quitina, sales de ácido hialurónico, alginato, alginato de propilenglicol, glucógeno, dextrano, carrageninas, quitosano, almidón, amilosa, poli-N-glucosamina, y los derivados oxidados con aldehído de los mismos. La tela de celulosa regenerada oxidada con aldehído puede empaparse con la cantidad deseada de solución acuosa de agente hemostático y el polímero soluble en agua o hinchable con agua y rápidamente liofilizarse usando procedimientos conocidos que retengan la actividad terapéutica. Cuando se construye de esta manera, el agente hemostático se dispersará sustancial y homogéneamente a través de la matriz polimérica formada durante la liofilización.

25 Un especialista en la técnica, una vez que posee el beneficio de esta divulgación, será capaz de seleccionar el agente hemostático, el polímero soluble en agua o hinchable con agua y el disolvente para el mismo apropiados, y los niveles de uso tanto del polímero como del agente hemostático, dependiendo de las circunstancias y las propiedades particulares requeridas por el vendaje para herida particular.

30 Un procedimiento de fabricación de la matriz polimérica porosa es poner en contacto el sustrato de tela con la cantidad apropiada de solución de polímero, de manera que el polímero disuelto se disponga sobre las superficies y sustancial y homogéneamente a través de la tela, congele instantáneamente el polímero y la tela, y después retirar el disolvente de la estructura congelada al vacío, es decir, por liofilización. Las etapas implicadas en la preparación de la nueva estructura porosa comprenden disolver el polímero apropiado que se va a liofilizar en un disolvente apropiado para el polímero, para preparar una solución homogénea de polímero. La tela se pone en contacto después con la solución de polímero, de manera que se satura con la solución de polímero. El sustrato de tela y la solución de polímero incorporados en la construcción densa de la tela se someten después a un ciclo de congelación y secado al vacío. La etapa de congelación/secado retira el disolvente por sublimación, dejando una estructura de matriz polimérica porosa dispuesta sobre y a través del sustrato de tela. Aunque este es el procedimiento de liofilización preferido, se obtiene el vendaje para herida que comprende un sustrato de tela que comprende una matriz del polímero soluble en agua o hinchable con agua y que tiene una porosa microporoso y/o nanoestructura. Las condiciones de liofilización son importantes para la nueva estructura porosa para crear una gran área superficial de la matriz en el hemostático con la que los fluidos corporales pueden interaccionar una vez el vendaje se aplique a una herida que requiere hemostasia.

45 Durante el procedimiento de liofilización, diversos parámetros y procedimientos son importantes para producir vendajes para heridas que tienen propiedades mecánicas adecuadas para su uso en vendajes hemostáticos para heridas. Las características de dicha microestructura porosa pueden controlarse para que se adapten a la aplicación deseada, eligiendo las condiciones apropiadas para formar el compuesto hemostático durante la liofilización. El tipo de morfología microporosa desarrollada durante la liofilización es una función de dichos factores, tales como la termodinámica en solución, velocidad de congelación, temperatura a la que se congela, y concentración de la solución. Para maximizar el área superficial de la matriz porosa de la presente invención, un procedimiento preferido es congelar rápidamente la construcción de tela/polímero a menos de 0 °C, preferentemente a aproximadamente -50 °C, y retirar el disolvente a alto vacío. La matriz porosa producida de esta manera proporciona una gran capacidad de absorción de fluido al vendaje hemostático para herida. Cuando el vendaje hemostático para herida entra en contacto con un fluido corporal, un área superficial muy grande del polímero se expone al fluido instantáneamente. La fuerza de hidratación del hemostático y formación posterior de una capa gelatinosa pegajosa ayuda a crear una interacción adhesiva entre el hemostático y el sitio de hemorragia. La microestructura porosa de la matriz polimérica permite también que la sangre pase rápidamente a través de la superficie de la tela antes de que tenga lugar la hidratación, proporcionando así una mayor cantidad del polímero que entrará en contacto con los fluidos corporales. La formación de una lámina gelatinosa sobre la celulosa oxidada tras el contacto con la sangre potenciará la

propiedad de sellado de la capa gelatinosa soluble en agua, que es crítica para la hemostasia rápida en casos que varían de hemorragia moderada a grave.

El sustrato de tela comprende la matriz polimérica en una cantidad eficaz para proporcionar y mantener la hemostasia eficaz, preferentemente en casos de hemorragia grave. Si la proporción de polímero a tela es demasiado baja, el polímero no proporciona un sellado eficaz para bloquear físicamente la hemorragia, reduciendo de esta manera las propiedades hemostáticas. Si la proporción es demasiado alta, el vendaje para herida de compuesto hemostático será demasiado rígido o demasiado quebradizo para adaptarse al tejido de la herida en aplicaciones quirúrgicas, afectando así adversamente a las propiedades mecánicas necesarias para la manipulación por el médico en la colocación y manipulación del vendaje. Dicha proporción excesiva evitará también que la sangre pase rápidamente a través de la superficie de la tela para formar la capa gelatinosa sobre la celulosa oxidada, que es crítico para potenciar la propiedad de sellado. Una proporción en peso preferida de polímero a tela es de aproximadamente 1:99 a aproximadamente 15:85. Una proporción en peso más preferida de polímero a tela es de aproximadamente 3:97 a aproximadamente 10:90.

Los vendajes para heridas se ejemplifican mejor en las figuras preparadas por microscopio electrónico de barrido. Las muestras se prepararon cortando secciones de 1 cm² de los vendajes usando una cuchilla. Se prepararon micrografías tanto de la primera superficie como de la segunda superficie opuesta, y se prepararon secciones transversales y se montaron sobre matrices de carbono usando pintura de carbono. Las muestras se bombardearon con oro y se examinaron por microscopía electrónica de barrido (SEM) a alto vacío a 4 kV.

La Figura 1 es una vista en sección transversal (75X) de fibras 12 no revestidas de celulosa regenerada oxidada con carboxílico, organizadas como haces de fibras 14 y tricotadas en una tela 10. Un ejemplo comercial de dicha tela es el vendaje hemostático para herida absorbible Surgicel Nu-Knit®.

La Figura 2 es una vista de una primera superficie de la tela de la Figura 1. Las fibras 12 individuales se muestran dentro de un haz.

La Figura 3 es una vista en sección transversal de la tela 20 que tiene una primera superficie 22 y una superficie opuesta 24 y que se ha revestido con una solución de carboximetil celulosa sódica (Na-CMC) y después se ha secado al aire como en el Ejemplo 6. Las fibras 23 individuales se muestran también.

La Figura 4 es una vista de la superficie 22 de la tela 20. Como se observa en la misma, en el transcurso del secado al aire, el polímero 26 se aglomera y se adhiere a las fibras 23, en muchos casos adhiriendo las fibras 23 unas a otras y creando grandes huecos 28 en la tela hemostática a través de los cuales pueden pasar los fluidos corporales. El polímero 26 dispersado sobre y a través de la tela 20 no está en el estado de una matriz porosa y, de esta manera, no proporciona hemostasia en casos de hemorragia grave como se ha descrito anteriormente en el presente documento, debido al menos en parte, a la ausencia de suficiente porosidad, por ejemplo área superficial, para proporcionar una interacción polímero/fluido corporal eficaz para proporcionar y mantener la hemostasia en casos de hemorragia grave.

La Figura 5 es una vista de la superficie opuesta 24 de la tela 20. Como se muestra, la superficie opuesta 24 contiene una mayor concentración de material de revestimiento de Na-CMC, en contraposición a la superficie 22 mostrada en la Figura 4, ocultando la mayor parte de las fibras 23, aunque el patrón de tricotado aún puede distinguirse. El revestimiento era suficientemente grueso para abarcar todas las fibras y generar una capa intacta 27 de sí mismo, mostrada también en la Figura 3. Esta capa parece quebradiza, puesto que se observaron grietas 29 en el revestimiento. El espesor de la capa de revestimiento varió de tan fino como aproximadamente 3 micrómetros en algunas secciones hasta aproximadamente 30-65 micrómetros en otras secciones.

En comparación, las morfologías superficiales de la superficie 22 y la superficie opuesta 24 de la tela 20, es evidente que la superficie 22 contenía significativamente menos Na-CMC. El revestimiento era significativamente más fino sobre las fibras que el revestimiento sobre la superficie opuesta. Aunque se observó que parte de la Na-CMC se extendía a través de algunas fibras, el revestimiento era incompleto o tenía perforaciones presentes. El espesor de la capa de revestimiento, cuando estaba presente, no superaba aproximadamente los 2 micrómetros.

Queda claro, a partir de las Figuras 3-5, que las telas preparadas por secado al aire no contienen una matriz polimérica porosa homogéneamente dispersada sobre las superficies y a través de las mismas. Como tales, esas telas no proporcionan y mantienen la hemostasia en casos de hemorragia grave, como se muestra en el presente documento. Además, dichas telas son quebradizas, rígidas, no se adaptan al sitio de una herida, no pueden ser manipuladas por los médicos, y generalmente no son adecuadas para su uso como vendajes para heridas en casos de hemorragia grave.

Las telas hemostáticas se exponen en las Figuras 6-9. Como se muestra en las Figuras 6 y 7, una matriz polimérica porosa, es está distribuida más sustancial y homogéneamente sobre la superficie 32 y a través de la tela 30. El

polímero 36 forma una matriz porosa integrada con las fibras tricotadas 33. La matriz polimérica porosa presenta propiedades de absorción de líquido significativas a partir de la acción capilar, de la misma manera que una esponja.

Como se muestra en las Figuras 8 y 9, la matriz dispuesta sobre las superficies relativas contiene innumerables poros, que varían de aproximadamente dos micrómetros a tan grande como aproximadamente 35 micrómetros de diámetro o mayor. La Figura 8 muestra la superficie 32 de la tela 30. Como se ha indicado, el polímero 36 está presente en forma de una matriz porosa alrededor de las fibras 33, proporcionando de esta manera una amplia área superficial al polímero con la que los fluidos corporales pueden interactuar tras el contacto con la misma. La superficie opuesta 34 mostrada en la Figura 9 contiene también el polímero 36 en forma de una matriz porosa alrededor de las fibras 33.

Queda claro, a partir de las Figuras 6-9, que las telas y vendajes para heridas contienen una matriz porosa polimérica dispersada sobre las superficies y sustancial y homogéneamente a través de la tela. Debido a la naturaleza porosa de la matriz, se permite que los fluidos corporales pasen por la matriz, donde está presente una amplia área superficial de polímero para interactuar con los fluidos corporales. Esto da como resultado un grado de hemostasia mayor y más rápido, particularmente cuando la hemorragia está ocurriendo a un volumen y velocidad altos.

También queda claro a partir de las Figuras 3-5 que las telas y vendajes para heridas comparativos no contienen una matriz polimérica porosa, sobre una superficie del vendaje o dispersada a través de la tela. Como resultado, la cantidad de polímero presente para interactuar con los fluidos corporales se reduce significativamente. Además, debido a la formación de capas de polímero aglomeradas durante el secado con aire, no se permite que los fluidos corporales pasen libremente por el vendaje para herida, donde pueden interactuar con y unirse al vendaje. Estas dos características dan como resultado una menor hemostasia, de manera que los vendajes para heridas de esta construcción no proporcionan y mantienen la hemostasia en casos de hemorragia grave. Además, se descubrió que dichas telas eran quebradizas y rígidas, de manera que la colocación dentro de, y la adaptación a un sitio de una herida por un médico no es aceptable.

Como se muestra en las Figuras 6 y 7, la matriz polimérica dispuesta sobre las superficies respectivas contiene innumerables poros, que varían de aproximadamente diez micrómetros a tan grande como aproximadamente 400 micrómetros de diámetro, o mayor. La Figura 6 muestra la superficie 32 de la tela 30. Como se ha indicado, el polímero 36 está presente en forma de una matriz porosa alrededor de las fibras 33, proporcionando de esta manera una amplia área superficial al polímero con la que los fluidos corporales pueden interactuar tras el contacto con la misma. La superficie 34, mostrada en la Figura 7 contiene también el polímero 36 en forma de una matriz porosa dispersada alrededor de las fibras 33, generando de esta manera una estructura de matriz polimérica similar a una esponja en concierto con las fibras.

Queda claro a partir de las Figuras 6-7 que las telas y vendajes para heridas contienen una matriz porosa polimérica dispersada sobre la superficie y sustancial y homogéneamente a través de la tela. Debido a la naturaleza porosa de la matriz, se permite que los fluidos corporales pasen por la matriz, donde está presente una amplia área superficial de polímero para interactuar con los fluidos corporales. Esto da como resultado un grado de hemostasia mayor y más rápido.

Los vendajes hemostáticos para heridas fabricados a partir de celulosa regenerada oxidada con aldehído están representados en las Figuras 10-12.

Como se muestra en la Figura 10, una matriz polimérica porosa, está distribuida sustancialmente uniformemente sobre la superficie 42 y a través de la tela 40. El polímero 46 forma una matriz polimérica porosa, integrada con las fibras tricotadas 43. La matriz polimérica porosa presenta propiedades de absorción de líquido significativas a partir de la acción capilar de la misma manera que una esponja.

Como se muestra en las Figuras 11 y 12, la matriz polimérica dispuesta sobre las superficies relativas contiene innumerables poros, que varían de aproximadamente diez micrómetros a tan grande como aproximadamente 400 micrómetros de diámetro, o mayor. La Figura 11 muestra la superficie 42 de la tela 40. Como se ha indicado, el polímero 46 está presente en forma de una matriz porosa alrededor de las fibras 43, proporcionando de esta manera una amplia área superficial de polímero con la que los fluidos corporales pueden interactuar tras el contacto con la misma. La superficie opuesta 44 mostrada en la Figura 12 contiene también polímero 46 en forma de una matriz porosa dispersada alrededor de las fibras 43, generando de esta manera una estructura de matriz polimérica similar a una esponja en concierto con las fibras.

Queda claro a partir de Figuras 10-12 que las telas y vendajes para heridas contienen una matriz polimérica porosa dispersada sobre las superficies y sustancial y homogéneamente a través de la tela. Debido a la naturaleza porosa de la matriz, se permite que los fluidos corporales pasen por la matriz, donde una amplia área superficial de polímero está presente para interactuar con los fluidos corporales. Esto da como resultado un grado de hemostasia mayor y

más rápido.

Como se ha indicado anteriormente, para proteger la estructura porosa de la matriz polimérica y la homogeneidad de la misma, es importante mantener la proporción en peso preferida de polímero a tela durante el procedimiento de fabricación del vendaje para herida y la distribución homogénea de la solución de polímero sobre la superficie de y a través del sustrato de tela para evitar defectos sobre y a través del vendaje para herida. En el marco de un laboratorio, esto se consigue fácilmente, puesto que la puesta en contacto del sustrato de tela con la solución de polímero en la cubeta de cristalización del laboratorio, la saturación del sustrato del material de la tela en la solución de polímero y la posterior liofilización de la tela y solución en la cubeta, tienen todos lugar en la unidad de liofilización, donde puede usarse una cantidad precisa de polímero soluble en agua e hinchable con agua para preparar la solución. No es necesaria la transferencia de la tela saturada a la cubeta en la unidad de liofilización. Como resultado, se consigue una distribución homogénea de polímero sobre la tela. Sin embargo, en un entorno de fabricación, debido a su mayor escala, dicho procedimiento ya no es posible. Se usa un recipiente más grande, por ejemplo una bandeja o cazoleta, en lugar de mantener la tela y la solución de polímero durante el contacto y saturación de la tela con la solución, que se realiza fuera de la unidad de liofilización. La tela saturada debe transferirse entonces a la unidad de liofilización para un procesamiento adicional.

Ciertos problemas están asociados con la producción de un vendaje para herida a una escala mayor, como se ha descrito anteriormente, donde el vendaje para herida posea propiedades mecánicas y hemostáticas adecuadas para usarlo como un vendaje hemostático. Por ejemplo, si se intentara transferir el recipiente que tiene la solución de polímero y la tela saturada dispuesta en su interior en la unidad de liofilización, durante la transferencia del recipiente en la unidad de liofilización, es difícil mantener un nivel constante de la solución de polímero por encima de la tela en la bandeja debido al movimiento, por ejemplo agitación o "salpicado" de la solución respecto a la tela. En algunos casos, durante el movimiento del recipiente, la superficie de la tela incluso puede exponerse y la turbulencia de la solución de polímero que se agita en el recipiente puede dar como resultado una mala distribución de polímero sobre la superficie de y a través de la tela, particularmente con respecto a la distribución del polímero sobre la superficie. A su vez, esto es perjudicial para la eficacia de la propiedad hemostática del vendaje para herida.

Para mantener el nivel de solución por encima de la superficie de la tela antes de la liofilización para asegurar que la tela permanece sumergida en la solución de polímero para proporcionar una distribución homogénea sobre y a través de la tela, debe ponerse una cantidad en exceso de solución de polímero en el recipiente. Sin embargo, dicho procedimiento no ha sido exitoso debido a que dicha cantidad en exceso de solución de polímero puede dar como resultado una proporción en peso indeseable de polímero a tela, que conduce, en consecuencia, a una pérdida en la flexibilidad del vendaje para herida y de la microestructura porosa de la matriz polimérica del vendaje hemostático para herida.

Para resolver este problema, los procedimientos de la presente invención utilizan un medio de soporte de transferencia, por ejemplo una lámina o vehículo de transferencia, para transferir la tela saturada del recipiente usado para saturar la tela con solución de polímero en la unidad de liofilización. Sin embargo, para mantener la distribución homogénea de la matriz polimérica porosa sobre y a través del sustrato de tela después de la liofilización, debe tenerse cuidado de minimizar la alteración de la distribución homogénea de la solución de polímero en relación con la tela y minimizar la deformación, por ejemplo estirado o desgarrado, del sustrato de tela durante la transferencia en la unidad de liofilización. Además, la formación de burbujas de aire o huecos entre el sustrato de tela y el medio de soporte de transferencia mientras se transfiere la tela al medio de soporte debe evitarse sustancialmente para no crear un número inaceptable de defectos en el vendaje para herida.

De acuerdo con la invención, el procedimiento proporciona la transferencia del sustrato de tela saturada sobre el medio del soporte de transferencia y transferir el sustrato de tela saturada y el medio de soporte a una unidad de liofilización. Como se muestra en las Figuras 13-15, donde se usan números similares para identificar elementos similares, la solución de polímero 62 se pone en el recipiente 60. La tela 64 se pone después en el recipiente 60 y se sumerge en la solución 62 durante un periodo de tiempo suficiente para saturar la tela 64 con la solución 62. El sustrato de tela saturada 64 se transfiere desde el recipiente 60 sobre el medio de soporte 66 de una manera tal que la distribución homogénea de la solución de polímero sobre y a través de la tela se mantiene sustancialmente y que la presencia de defectos debido al aire que queda atrapado entre la tela y el medio de soporte se minimiza.

La transferencia de la tela saturada 64 sobre el medio de soporte 66 se consigue de una manera que crea una presión hidráulica suficiente para permitir que las burbujas de aire escapen de entre el sustrato de tela y el medio de soporte. El extremo distal 64b de la tela 64 está unido con el medio de soporte 66 y se mueve de una manera continua como se muestra, a una velocidad controlada, mientras mantienen un ángulo de incidencia 68 deseado entre la tela 64 y el medio de soporte 66 hasta que el extremo proximal 64a también está soportado por el medio de soporte 66 para evitar, o al menos minimizar la formación de burbujas. Al mismo tiempo, mantener dichas condiciones de transferencia también evita, o al menos minimiza, la deformación física del sustrato, tal como estirado o desgarro. Preferentemente, el ángulo de incidencia entre la tela y el medio de soporte variará de aproximadamente

20° a aproximadamente 90°. Más preferentemente, el ángulo de incidencia variará de aproximadamente 30° a aproximadamente 60°. Aún más preferentemente, el ángulo de incidencia será de aproximadamente 45°. La velocidad de avance de la tela sobre el medio de soporte preferentemente variará de aproximadamente 20,3 (8 pulgadas) por minuto a aproximadamente 5,08 cm (2 pulgadas) por minuto. Preferentemente, la velocidad de transferencia es de aproximadamente 17,8 cm (7 pulgadas) por minuto.

El medio de soporte debería estar fabricado de un material inerte que no libere ninguna sustancia química tóxica o ninguna sustancia que pueda alterar las características del vendaje para herida. Es importante que el medio de soporte no altere los parámetros de congelación y secado asociados con el procedimiento de liofilización indicado anteriormente. Por lo tanto, el material usado para el medio de soporte debería ser criolíticamente estable, de manera que soporte temperaturas extremadamente bajas sin deformarse, preferentemente por debajo de aproximadamente -50 °C. Si el medio de soporte no es estable a bajas temperaturas, la deformación del medio conducirá a defectos en el vendaje para herida.

Es importante que el medio de soporte usado para transferir la tela saturada sea de una densidad, resistencia mecánica, flexibilidad y espesor para proporcionar suficiente soporte para la tela, mientras que evita una torsión y deformación mecánica excesiva del sustrato de tela saturada. Si el medio de soporte es demasiado grueso y rígido, sería difícil deslizar la tela saturada sobre el medio de soporte. Si el medio de soporte es demasiado blando y flexible, la tela saturada puede combarse excesivamente, provocando de esta manera el estiramiento u otra deformación mecánica, que pueda conducir a la combinación y corrido de la solución de polímero sobre la superficie, o la creación de defectos superficiales durante la liofilización.

También es importante que el medio de soporte usado para transferir el sustrato de tela proporcione una superficie suave y plana para evitar que queden atrapadas burbujas de aire bajo el sustrato de tela saturada. El medio de transferencia debe poseer, adicionalmente, una eficacia de transferencia de calor adecuada para congelar rápidamente la construcción de tela/polímero y retirar el disolvente a alto vacío en la unidad de liofilización para mantener la distribución homogénea de la matriz polimérica porosa sobre y a través del sustrato de tela después de la liofilización. Por eficacia de transferencia de calor, se entiende que el calor se transfiere rápidamente desde el medio de soporte a la tela saturada para facilitar la congelación rápida. Un medio de soporte preferido es una lámina de polietileno de alta densidad que tiene un espesor preferido de entre aproximadamente 1,27 mm y aproximadamente 5,08 mm. El medio de soporte más preferido es polietileno de alta densidad que tiene un espesor preferido de entre aproximadamente 1,52 mm y aproximadamente 2,54 mm.

Los vendajes para heridas que se han preparado de acuerdo con el procedimiento de la invención expuesto en el ejemplo 27 se representan en las Figuras 16a-16c. Como se muestra en ellas, la distribución de polímero liofilizado tanto sobre la superficie 52 como la superficie 54 del vendaje para herida 50 es sustancialmente homogénea. Adicionalmente, la superficie 54, que entra en contacto con el medio de soporte, está libre de defectos provocados por las burbujas de aire atrapadas.

Los vendajes para heridas preparados mediante los procedimientos comparativos de acuerdo con los ejemplos 28 y 29 se representan en las Figuras 17a-17c y 18a-18c. Como se muestra en las Figuras 17a-17c, la distribución de polímero liofilizado no es homogénea y el exceso de polímero 72, presente como resultado de una transferencia inapropiada de la tela al medio de soporte, está presente a través de ambas superficies 78 y 79. La tela 76 se muestra entre la acumulación de polímero en exceso 72. Además, hay presentes defectos 74, como resultado de las burbujas de aire atrapadas entre el medio de soporte y la superficie 79.

Se representan resultados similares en las Figuras 18a-18c, donde la tela 80 incluye la acumulación de polímero en exceso 82 tanto sobre la superficie 88 como sobre la superficie 89. La superficie 89, que está en contacto con el medio de soporte, también incluye defectos 84 y 85. Los defectos 85 se deben a que el medio de soporte es demasiado fino e inestable durante la liofilización. La tela 86 se muestra entre la acumulación de polímero en exceso 82.

Se representan resultados similares en las Figuras 19a-19c, donde la tela 90 incluye acumulación de polímero en exceso 92 tanto sobre la superficie 98 como sobre la superficie 99. La superficie 99, que está en contacto con el medio de soporte, también incluye defectos 94. La tela 96 se muestra entre la acumulación de polímero en exceso 92.

Una vez que el sustrato de tela tiene la matriz polimérica formada, pueden formarse parches individuales de vendaje para herida a partir del sustrato en cualquier forma deseada. Como se muestra en las figuras 20, pueden formarse varios parches 92 individuales, por ejemplo, en una forma octagonal a partir del sustrato de tela. El vendaje para herida 100 se muestra en la Figura 21. Puede utilizarse cualquier forma que sea adecuada para su uso como un vendaje para herida, como un especialista en la técnica determinará fácilmente a partir de la descripción. El vendaje individual puede formarse, por ejemplo, por corte con troquel, corte con láser, o cualquier procedimiento que no afecte perjudicialmente a las propiedades hemostáticas del vendaje.

Los siguientes ejemplos se desvelan para proporcionar información técnica. No deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo 1:

Preparación de un parche poroso de celulosa regenerada oxidada con carboxílico (CORC)/HEC:

- 5 Se disolvió un gramo de hidroxietil celulosa (HEC, de Aldrich) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se transfirieron 10 gramos de la solución de HEC en una cubeta de cristalización con un diámetro de 10 cm. Un trozo de hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit®, basado en CORC, que tiene un diámetro de 9,8 cm (aproximadamente 1,3 gramos) se puso en la solución de HEC en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela en la solución durante 3 minutos, la tela húmeda en la cubeta se liofilizó después durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

Ejemplo 2:

Preparación de un parche poroso de CORC/CS:

- 15 Se disolvió un gramo de sulfato de celulosa (CS, de ACROS Organics) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se transfirieron 10 gramos de la solución de CS en una cubeta de cristalización con un diámetro de 10 cm. Un trozo de hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit® con un diámetro de 9,8 cm (aproximadamente 1,3 gramos) se puso en la solución de CS en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela durante 3 minutos, la tela húmeda se liofilizó después durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

20 **Ejemplo 3:**

Preparación de un parche poroso de CORC/MC:

- 25 Se disolvió un gramo de metil celulosa (MC, de Aldrich) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se transfirieron 10 gramos de la solución de MC en una cubeta de cristalización con un diámetro de 10 cm. Un trozo de hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit® con un diámetro de 9,8 cm (aproximadamente 1,3 gramos) se puso en la solución de MC en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela durante 3 minutos, la tela húmeda en la cubeta se liofilizó después durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

Ejemplo 4:

Preparación de un parche poroso de CORC/quitosano soluble en agua (WS-CH):

- 30 Se disolvió un gramo de WS-CH en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se transfirieron 10 gramos de la solución de WS-CH en una cubeta de cristalización con un diámetro de 10 cm. Un trozo de hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit® con un diámetro de 9,8 cm (aproximadamente 1,3 gramos) se puso en la solución de WS-CH en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela durante 3 minutos, la tela húmeda en la cubeta se liofilizó después durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

Ejemplo 5:

Preparación de un parche poroso de CORC/Na-CMC:

- 40 Se disolvió un gramo de sal sódica de CMC (Na-CMC, de Aqualon) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se transfirieron 10 gramos de la solución de Na-CMC en una cubeta de cristalización con un diámetro de 10 cm. Un trozo de hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit® con un diámetro de 9,8 cm (aproximadamente 1,3 gramos) se puso en la solución de CMC en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela durante 3 minutos, la tela húmeda en la cubeta se liofilizó después durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

Ejemplo Comparativo 6:

- 45 Preparación de una película de CORC/Na-CMC:

Se disolvió un gramo de sal sódica de CMC (Na-CMC, de Aqualon) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se transfirieron 10 gramos de la solución de Na-CMC en una cubeta de cristalización con un diámetro de 10 cm. Un trozo de hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit® con un diámetro de

9,8 cm (aproximadamente 1,3 gramos) se puso en la solución de Na-CMC en la cubeta de cristalización. La tela húmeda en la cubeta se secó después al aire durante una noche. Se formó un parche rígido y quebradizo. La película de CORC/Na-CMC se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío. La película no era eficaz como un hemostático porque era demasiado rígida y no se adaptaba bien al sitio de hemorragia.

5 **Ejemplo 7:**

Preparación de un parche poroso de Na-CMC:

Se disolvió un gramo de sal sódica de CMC (Na-CMC, calidad de viscosidad media de Sigma) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se transfirieron 60 gramos de la solución de Na-CMC en una cubeta de cristalización con un diámetro de 10 cm. La solución en la cubeta se liofilizó después durante una noche. Se formó una esponja porosa. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

10 **Ejemplo 8:**

Reto hemostático de diferentes materiales en un modelo de incisión de bazo porcino:

Se usó un modelo de incisión de bazo porcino para la evaluación de la hemostasia de diferentes materiales. Los materiales se cortaron en rectángulos de 2,5 cm X 1,5 cm. Se realizó una incisión lineal de 1,5 cm con una profundidad de 0,3 cm con una cuchilla quirúrgica en un bazo porcino. Después de aplicar el artículo de ensayo, se aplicó un tamponamiento digital a la incisión durante 2 minutos. Después se evaluó la hemostasia. Se usaron aplicaciones adicionales de tamponamiento digital durante 30 segundos cada vez hasta que se alcanzó una hemostasia completa. Las telas que no proporcionaban hemostasia en 12 minutos se consideraron fallos. La Tabla 1 enumera los resultados de la evaluación.

20

Tabla 1

Rendimiento hemostático de diferentes materiales						
	Porcentaje de las muestras de ensayo para conseguir la hemostasia dentro del periodo de tiempo					
Material	0-2 (min)	2-3 (min)	3-4 (min)	4-5 (min)	5-6 (min)	<12 (min)
Surgicel Nu-Knit®	0%	0%	100%			
Parche del Ejemplo 1	100%					
Parche del Ejemplo 2	100%					
Parche del Ejemplo 3	100%					
Parche del Ejemplo 4	100%					
Parche del Ejemplo 5	100%					
Película del Ejemplo 6			50%		50%	
Esponja del Ejemplo 7						0
Gasa quirúrgica						0

Como se indica a partir de los resultados, los vendajes para heridas preparados usando liofilización como el medio para retirar el disolvente mejoraron la propiedad hemostática de las telas hemostáticas, mientras que el procedimiento de secado al aire falló a la hora de potenciar la propiedad hemostática de las telas hemostáticas. Además, la esponja de Na-CMC liofilizada sola falló a la hora de conseguir la hemostasia.

25 **Ejemplo 9:**

Rendimiento hemostático del Ejemplo 5 (CORC/Na-CMC) en un modelo de punción arterial con aguja de bazo porcino:

Se creó un defecto punzante en una arteria de bazo porcino con una aguja de calibre 18. Después de retirar la aguja, se observó hemorragia grave. Se aplicó un artículo de ensayo (2,5 cm X 2,5 cm) sobre el sitio de punción. Se aplicó

30

presión digital sobre el artículo de ensayo durante 2 minutos. Se evaluó el rendimiento hemostático. Las observaciones se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2

<u>Comparación del tiempo inicial hasta la hemostasia y capacidad para mantener la hemostasia</u>			
Material	Nº de Presión Digital	Tiempo Inicial hasta Hemostasia	Mantenimiento de Hemostasia
Surgicel Nu-Knit®	1	<2 min	Ocurrió re-hemorragia después de 4 min
Parche del Ejemplo 5	1	<2 min	No ocurrió re-hemorragia

5 **Ejemplo 10:**

Rendimiento hemostático de diferentes materiales en un modelo de incisión de bazo porcino con tamponamiento durante 30 segundos:

Se usó un modelo de incisión de bazo porcino para evaluar la hemostasia de diferentes materiales. Los materiales se cortaron en rectángulos de 2,5 cm X 1,5 cm. Se realizó una incisión lineal de 1,5 cm con una profundidad de 0,3 cm con una cuchilla quirúrgica en un bazo porcino. Después de aplicar el artículo de ensayo, se aplicó un tamponamiento digital a la incisión durante 30 segundos. Después se realizó la evaluación de la hemostasia. Se usaron aplicaciones adicionales de tamponamiento digital durante 30 segundos cada vez hasta que se alcanzó una hemostasia completa. La Tabla 3 enumera los resultados de la evaluación.

Tabla 3

Rendimiento hemostático de diferentes materiales en un modelo de incisión de bazo		
Material	Nº de Presión Digital	Tiempo hasta Hemostasia
Surgicel Un-Knit®	5	2 min 55 s
Parche del Ejemplo 5	1	<30 s

Ejemplo 11:

Rendimiento hemostático de diferentes materiales en un modelo de sombreado de bazo porcino:

Se usó un modelo de sombreado de bazo porcino para evaluar la hemostasia de diferentes materiales. Los materiales se cortaron en cuadrados de 3 cm X 3 cm. Se creó un defecto quirúrgico (2 cm X 2 cm, profundidad 0,2 cm) con una cuchilla quirúrgica en el bazo porcino. Se indujo una hemorragia adicional realizando tres incisiones horizontales adicionales, de lado a lado, espaciadas equitativamente y tres incisiones verticales, de lado a lado, espaciadas equitativamente dentro del defecto. Después de aplicar el artículo de ensayo, se aplicó un tamponamiento digital a la incisión durante 2 minutos. Después se realizó la evaluación de la hemostasia. Se usaron aplicaciones adicionales de presión digital durante 30 segundos cada vez hasta que se alcanzó una hemostasia completa. La Tabla 4 enumera los resultados de la evaluación.

Tabla 4

Rendimiento hemostático de diferentes materiales en un modelo sombreado de bazo		
Material	Nº de Presión Digital	Tiempo hasta Hemostasia
Surgicel Nu-Knit®	4	3 min 55 s
Parche del Ejemplo 5	1	<2 min

Ejemplo 12:

Preparación de tela de celulosa regenerada oxidada con aldehído (AORC) tricotada:

Un trozo de 15,8 g de una tela de rayón tricotada, como se ha descrito en el presente documento, se cortó en forma de una tira de 3,8 cm (1,5 pulgadas) de ancho. La tira se enrolló en un mandril y se suspendió en 600 ml de alcohol isopropílico acuoso (IPA) (200 ml IPA/400 ml de agua desionizada (DI)). Se disolvieron 20,8 g de peryodato sódico (Aldrich, Milwaukee, 53201) en la solución (proporción molar 1:1) y el mandril se giró a rpm moderadas en la solución durante 21 horas a temperatura ambiente. Es esencial que la oxidación de la tela se realice en la oscuridad. El pH de la solución era de 3,8. La solución se desechó después de la reacción. El mandril con la tela oxidada se lavó durante 30 minutos en 1 litro de agua DI fría que contenía 50 ml de etilenglicol. Después se lavó con IPA acuoso (50/50) durante 15 minutos, seguido de un lavado con IPA puro durante 15 minutos. La tela se secó en aire ambiente durante varias horas.

La tela oxidada se evaluó después para hemostasia como se expone más adelante. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5.

Ejemplo 13:

Preparación de metilcelulosa oxidada con aldehído (AOMC) soluble en agua:

Se combinaron 100 g de una solución acuosa de metilcelulosa al 5% (MC, Ave. Mn 63kD, N° lote 06827ES de Aldrich, Milwaukee, WI) con 3 g de ácido peryódico (Aldrich, Milwaukee, 53201) y después se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Se añadió 1,5 ml de etilenglicol a la solución de reacción y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron lentamente 2000 ml de acetona en la solución de reacción para precipitar la AOMC. La mezcla de reacción se dejó en reposo durante 20-30 minutos para separar la fase líquida de la fase sólida. El sobrenadante se retiró después y la fase sólida se centrifugó para precipitar los sólidos. El precipitado sólido se disolvió en 100 ml de DI durante una noche seguido de diálisis durante 72 horas. La mezcla húmeda final se liofilizó para formar una esponja/espuma.

Ejemplo 14:

Preparación de hidroxietil celulosa oxidada con aldehído (AOHC) soluble en agua:

Se combinaron 100 g de una solución acuosa de hidroxietil celulosa al 5% (HEC, Ave. Mv; 720kD N° lote 02808DU de Aldrich, Milwaukee, WI) con 3 g de ácido peryódico (Aldrich, Milwaukee, 53201) y después se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Se añadieron 1,5 ml de etilenglicol a la solución de reacción y se agitaron durante 30 minutos. Se añadieron lentamente 2000 ml de acetona en la solución de reacción para hacer precipitar la AOHC. La mezcla de reacción se dejó en reposo durante 20-30 minutos para separar la fase líquida de la fase sólida. Después se retiró el sobrenadante y la fase sólida se centrifugó para hacer precipitar los sólidos. El precipitado sólido se disolvió en 100 ml de DI durante una noche seguido de diálisis durante 72 horas. La mezcla húmeda final se liofilizó para formar una esponja/espuma.

Ejemplo 15:

Preparación de un parche poroso de AORC/HEC:

Se disolvió un gramo de hidroxietil celulosa (HEC, N° lote G101 de TCI, Tokio, Japón) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se transfirieron 10 gramos de la solución de HEC en una cubeta de cristalización con un diámetro de 10 cm. Se puso un trozo de tela de AORC (aproximadamente 1,3 gramos) sobre la solución de HEC en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela en la solución durante 3 minutos, la tela húmeda en la cubeta se liofilizó durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío. El parche de AORC/HEC se evaluó después para hemostasia como se expone más adelante. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5.

Ejemplo 16:

Preparación de un parche poroso de AORC/CS:

Se disolvió un gramo de sulfato de celulosa (CS, N° lote A013801301 de ACROS Organics, New Jersey) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se transfirieron 10 gramos de la solución de CS en una cubeta de cristalización con un diámetro de 10 cm. Se puso un trozo de tela de AORC (aproximadamente 1,3 gramos) en la solución de CS en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela durante 3 minutos, la tela húmeda se liofilizó durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó

adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

El parche de AORC/CS se evaluó después para hemostasia como se expone más adelante. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5.

Ejemplo 17:

5 Preparación de un parche poroso de AORC/MC:

Se disolvió un gramo de metil celulosa (MC, Ave. Mn 63kD, N° lote 06827ES de Aldrich, Milwaukee, WI) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se transfirieron 10 gramos de la solución de MC en una cubeta de cristalización con un diámetro de 10 cm. Se puso un trozo de tela de AORC (aproximadamente 1,3 gramos) en la solución de MC en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela durante 3 minutos, la tela húmeda en la cubeta se liofilizó durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

El parche de AORC/MC se evaluó después para hemostasia como se expone más adelante. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5.

Ejemplo 18:

15 Preparación de un parche poroso de AORC/CMC-Na:

Se disolvió un gramo de sal sódica de carboximetil celulosa (CMC-Na, tipo: 7M8SF N° lote: 77521 de Aqualon, Wilmington, DE) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se transfirieron 10 gramos de la solución de Na-CMC en una cubeta de cristalización con un diámetro de 10 cm. Se puso un trozo de tela de AORC (aproximadamente 1,3 gramos) sobre la solución de CMC en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela durante 3 minutos, la tela húmeda en la cubeta se liofilizó durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

El parche de AORC/CMC-Na se evaluó después para hemostasia como se expone más adelante. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5.

Ejemplo 19:

25 Preparación de un parche poroso de AORC/CMC-Na:

Se disolvió un gramo de sal sódica de carboximetil celulosa (CMC-Na, tipo: 7H4F N° lote: 79673 de Aqualon, Wilmington, DE) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se transfirieron 10 gramos de la solución de Na-CMC en una cubeta de cristalización con un diámetro de 10 cm. Se puso un trozo de tela de AORC (aproximadamente 1,3 gramos) sobre la solución de CMC en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela durante 3 minutos, la tela húmeda en la cubeta se liofilizó después durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

El parche de AORC/CMC-Na se evaluó después para hemostasia como se expone más adelante. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5.

Ejemplo 20:

35 Preparación de un parche poroso de AORC/HEC:

Se disolvió un gramo de hidroxietil celulosa (HEC, Ave. Mv; 720kD N° lote 02808DU de Aldrich, Milwaukee, WI) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se transfirieron 10 gramos de la solución de HEC en una cubeta de cristalización con un diámetro de 10 cm. Se puso un trozo de tela de AORC (aproximadamente 1,3 gramos) en la solución de HEC en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela en la solución durante 3 minutos, la tela húmeda en la cubeta se liofilizó durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

El parche de AORC/HEC se evaluó después para hemostasia como se expone más adelante. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5.

Ejemplo 21:

45 Preparación de un parche poroso de AORC/HEC/trombina:

Se disolvió un gramo de hidroxietil celulosa (HEC, Ave. Mv; 720kD N° lote 02808DU de Aldrich, Milwaukee, WI) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se usaron 20 ml de la solución de

MC para reconstituir la trombina en un vial (20.000 unidades). Se transfirieron 2,5 ml de la solución turbia en una cubeta de cristalización. Se puso un trozo de tela de AORC (aproximadamente 1 gramo) sobre la solución de HEC en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela en la solución durante 3 minutos, la tela húmeda en la cubeta se liofilizó durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

El parche poroso de AORC/HEC/trombina se evaluó después para hemostasia como se expone más adelante. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5.

Ejemplo 22:

Preparación de un parche poroso de AORC/MC/trombina:

Se disolvió un gramo de metil celulosa (MC, Ave. Mn 63kD, N° lote 06827ES de Aldrich) en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se usaron 20 ml de la solución de MC para reconstituir la trombina en un vial (20.000 unidades). Se transfirieron 2,5 ml de la solución turbia en una cubeta de cristalización. Se puso un trozo de tela de AORC (aproximadamente 1 gramo) en la solución de MC en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela en la solución durante 3 minutos, la tela húmeda en la cubeta se liofilizó durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

El parche poroso de AORC/MC/trombina se evaluó después para hemostasia como se expone más adelante. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5.

Ejemplo 23:

Preparación de un parche poroso de AORC/AOMC/trombina:

Se disolvió un gramo de AOMC del Ejemplo 13 en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se usaron 20 ml de la solución de AOMC para reconstituir la trombina en un vial (20.000 unidades). Se transfirieron 2,5 ml de la solución turbia en una cubeta de cristalización. Se puso un trozo de tela de AORC (aproximadamente 1 gramo) en la solución de AOMC en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela en la solución durante 3 minutos, la tela húmeda en la cubeta se liofilizó durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

Ejemplo 24:

Preparación de un parche poroso de AORC/AOHEC/trombina:

Se disolvió un gramo de AOHEC (PM = 90 kD, de Aldrich), sintetizado como en el ejemplo 3, en 99 gramos de agua desionizada. Después de la disolución completa del polímero, se usaron 20 ml de la solución de AOHEC para reconstituir la trombina en un vial (20.000 unidades). Se transfirieron 2,5 ml de la solución turbia en una cubeta de cristalización. Se puso un trozo de tela de AORC (aproximadamente 1 gramo) en la solución de AOHEC en la cubeta de cristalización. Después de empapar la tela en la solución durante 3 minutos, la tela húmeda en la cubeta se liofilizó durante una noche. Se formó un parche muy flexible. El parche se secó adicionalmente a temperatura ambiente al vacío.

El parche poroso de AORC/AOHEC/trombina se evaluó después para hemostasia como se expone más adelante. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5.

Ejemplo 25:

Rendimiento hemostático de diferentes materiales en un modelo de incisión de bazo porcino:

Se usó un modelo de incisión de bazo porcino para evaluar la hemostasia de diferentes materiales. Los materiales se cortaron en rectángulos de 2,5 cm X 1,5 cm. Se realizó una incisión lineal de 1,5 cm con una profundidad de 0,3 cm con una cuchilla quirúrgica en un bazo porcino. Después de aplicar el artículo de ensayo, se aplicó un tamponamiento digital a la incisión durante 2 minutos. Después se evaluó la hemostasia. Se usaron aplicaciones adicionales de tamponamiento digital durante 30 segundos cada vez hasta que se alcanzó una hemostasia completa. Las telas que no proporcionaban hemostasia en 12 minutos se consideraron fallos. La Tabla 5 enumera los resultados de la evaluación.

Ejemplo 26:

Rendimiento hemostático de diferentes materiales en un modelo de incisión de bazo porcino con tamponamiento durante 30 segundos:

Se usó un modelo de incisión de bazo porcino para evaluar la hemostasia de diferentes materiales. Los materiales se cortaron en rectángulos de 2,5 cm X 1,5 cm. Se realizó una incisión lineal de 1,5 cm con una profundidad de 0,3 cm con una cuchilla quirúrgica en un bazo porcino. Después de aplicar el artículo de ensayo, se aplicó un tamponamiento digital a la incisión durante 30 segundos. Después se realizó la evaluación de la hemostasia. Se usaron aplicaciones adicionales de tamponamiento digital durante 30 segundos cada vez hasta que se alcanzó una hemostasia completa. La Tabla 5 enumera los resultados de la evaluación.

Tabla 5

Rendimiento hemostático de materiales basados en AORC		
	tamponamiento de 2 min	tamponamiento de 30 segundos
Muestra	Tiempo hasta hemostasia (segundos)	Tiempo hasta hemostasia (segundos)
Ejemplo 12	187 (n = 11)	
Ejemplo 15	370 (n = 2)	
Ejemplo 16	308 (n = 2)	
Ejemplo 17	285 (n = 1)	
Ejemplo 18	582 (n = 2)	
Ejemplo 19	120 (n = 3)	230 (n = 2)
Ejemplo 20	187 (n = 3)	253 (n = 2)
Ejemplo 21		73 (n = 3)
Ejemplo 22		30 (n = 3)
Ejemplo 24		47 (n = 3)
Control Negativo Gasa Quirúrgica	>720	>720

Como se indica a partir de los resultados, los vendajes para heridas consiguen una hemostasia eficaz. En particular, cuando se usan polímeros solubles en agua de mayor peso molecular (CMC-Na y HEC), los parches correspondientes conseguían un mejor tiempo hasta la hemostasia. A partir de los resultados se indica también que los vendajes para heridas que tenían agentes hemostáticos, por ejemplo trombina, unidos a los mismos conseguían un tiempo hasta hemostasia aún más rápido.

Ejemplo 27:

Preparación de un vendaje para herida de CORC/Na-CMC de acuerdo con la presente invención:

Se disolvieron 410 gramos de la sal sódica de CMC (Na-CMC, de Aqualon) en 41 litros de agua estéril y se transfirieron a una bandeja de soporte. Un trozo de tela de CORC tricotada, como se ha descrito en el presente documento, se cortó a 17,8 cm x 17,8 cm (aproximadamente 6 gramos) y se puso cuidadosamente en la solución de Na-CMC en la bandeja, teniendo cuidado de evitar que queden burbujas de aire atrapadas (la proporción de solución de Na-CMC : tela de CORC tricotada es de 15:1). La tela se empapó en la solución de polímero durante 1-3 minutos. Un extremo de la tela saturada se levantó entonces cuidadosamente con un estiramiento mínimo y se puso en una lámina de soporte flexible de polietileno de alta densidad (25,4 x 36,6 x 0,03 cm) para unir los bordes de la tela saturada y la lámina de soporte. Los bordes unidos se mantuvieron juntos y tanto la lámina de soporte como la tela se hicieron avanzar juntos de una manera continua a una velocidad constante, mientras se mantenía un ángulo de incidencia entre la lámina y la tela de aproximadamente 45 grados o menos para generar una presión hidrolítica suficiente desde la tela saturada hasta la lámina de soporte para retirar cualquier burbuja de aire que pueda haber quedado atrapada entre la tela saturada y la lámina de soporte. Después de que la tela saturada se haya transferido totalmente a la lámina de soporte, la lámina de soporte que tenía la tela saturada dispuesta sobre la misma se puso en una balda de una unidad de liofilización Usifroid (Modelo N° - SMH1575, N° de Serie - 16035) a una temperatura de aproximadamente -50 °C. La tela saturada, congelada sobre la lámina de soporte, se sometió entonces a un ciclo de liofilización completa. Se formó un parche flexible con una distribución sustancialmente homogénea de Na-CMC

por encima y a través de la tela. El parche se secó adicionalmente a 50 °C durante 4 horas antes del envasado.

Ejemplo 28:

Preparación de un vendaje para herida comparativo de ORC/Na-CMC:

Se disolvieron 410 gramos de la sal sódica de CMC (Na-CMC, de Aqualon) en 41 litros de agua estéril y después se transfirieron a una bandeja. Un trozo de tela de CORC tricotada, como se ha descrito en el presente documento, se cortó a 17,8 cm x 17,8 cm (aproximadamente 6 gramos) y se puso cuidadosamente en la solución de Na-CMC en la bandeja sin atrapar ninguna burbuja de aire (la proporción solución de Na-CMC : tela de CORC tricotada es de 15:1). La tela se empapó durante 1-3 minutos para saturar la tela con la solución de polímero. Inmediatamente después de la saturación de la tela, la tela saturada se levantó del recipiente y la solución y se colocó manualmente sobre una lámina de soporte flexible de polietileno de alta densidad del mismo tipo usado en el Ejemplo 27 (25,4 x 36,6 x 0,03 cm). La lámina de soporte que tiene la tela saturada puesta sobre sí misma se puso en la balda de una unidad de liofilización Usifroid (Modelo N° - SMH1575, N° de Serie - 16035) a una temperatura de aproximadamente -50 °C. La tela saturada, congelada sobre la lámina de soporte, se sometió entonces a un ciclo de liofilización completa. Se formó un parche flexible que tenía defectos provocados por las burbujas de aire atrapadas y una distribución de Na-CMC desigual sobre la tela.

Ejemplo 29:

Preparación de un vendaje para herida comparativo de CORC/Na-CMC

Se disolvieron 410 gramos de la sal sódica de CMC (Na-CMC, de Aqualon) en 41 litros de agua estéril y después se transfirieron a una bandeja. Un trozo de tela de CORC tricotada, como se ha descrito en el presente documento, se cortó a 17,8 cm x 17,8 cm (aproximadamente 6 gramos) y se depositó cuidadosamente sobre la solución de Na-CMC en la bandeja sin atrapar ninguna burbuja de aire (la proporción de la solución de Na-CMC : tela de CORC tricotada es de 15:1). La tela se empapó durante 1-3 minutos para permitir la saturación de la tela con la solución de polímero. Inmediatamente después de la saturación de la tela, la tela saturada se levantó de la solución y el recipiente y se transfirió manualmente con las manos a una película fina flexible polietileno de alta densidad. La tela saturada sobre la película fina de HDPE se puso después en la balda de una unidad de liofilización Usifroid (Modelo N° - SMH1575, N° de Serie - 16035) a una temperatura de aproximadamente -50 °C. La tela saturada, congelada sobre la película fina (espesor menor de 0,13 mm) se sometió después a un ciclo de liofilización completa. Se formó un parche muy flexible con burbujas de aire atrapadas y una distribución desigual de Na-CMC a través de tela de CORC tricotada. Además, se observaron defectos en forma de "líneas", debido a la inestabilidad de la película fina durante la liofilización.

Ejemplo 30:

Rendimiento hemostático de los vendajes para heridas en un modelo de incisión de bazo porcino:

Se usó un modelo de incisión de bazo porcino para la evaluación de la hemostasia de vendajes para heridas preparados de acuerdo con los Ejemplos 27-29, usando un vendaje hemostático para herida convencional como patrón. Los materiales se cortaron en rectángulos de 2,5 cm X 1,5 cm. Se realizó una incisión lineal de 1,5 cm con una profundidad de 0,3 cm con una cuchilla quirúrgica en un bazo porcino. Después de aplicar el artículo de ensayo, se aplicó un tamponamiento digital a la incisión durante 2 minutos. Después se evaluó la hemostasia. Se usaron aplicaciones adicionales de tamponamiento digital durante 30 segundos cada vez hasta que se alcanzó una hemostasia completa. Aproximadamente un 100% de los artículos ensayados para conseguir la hemostasia en 3 minutos se considera que demuestran una buena eficacia hemostática. La Tabla 6 enumera los resultados de la evaluación.

Tabla 6:

<u>Rendimiento hemostático de los vendajes</u>		
Porcentaje de las muestras de ensayo para conseguir la hemostasia dentro del periodo de tiempo		
Muestra	0-3 (min)	4-7 (min)
Surgicel Nu-Knit®	0%	100%
Ejemplo 27	100%	100%

(continuación)

Muestra	0-3 (min)	4-7 (min)
Ejemplo 28	0%	100%
Ejemplo 29	0%	100%

5 Como se indica en la Tabla 6, los vendajes hemostáticos para heridas preparados mediante el procedimiento de la presente invención proporcionan hemostasia más rápido, mientras que aquellos preparados por procedimientos comparativos fallan a la hora de proporcionar análogamente una hemostasia rápida.

Ejemplo 31:

Procedimiento de análisis para oligosacáridos solubles en agua:

10 Se cortan 150,0 mg del sustrato de tela acondicionado para analizarlo a un tamaño de aproximadamente 1,27 cm x 5,1 cm y se ponen en un tubo de ensayo. El tubo de ensayo se carga con aproximadamente 30 ml de agua destilada o desionizada y se puso un tapón en el tubo de ensayo. El tubo se almacena entonces a 70 °C durante aproximadamente 17-18 horas. La muestra de sustrato se filtra a través de un crisol de vidrio que tiene un disco de frita de porosidad gruesa o media. El filtrado que contiene el oligosacárido soluble en agua se transfiere a cubetas de aluminio pesadas previamente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se enfría en un desecador que contiene pentóxido de fósforo y se pesa. El contenido de oligosacárido soluble en agua se calcula usando la fórmula:

15 **% Contenido de oligosacárido soluble en agua = [(Bf)/P] x 100**

en la que Bf es el peso del oligosacárido soluble en agua (filtrado y) y P es el peso total del residuo y el filtrado.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para fabricar un vendaje para herida, que comprende:

proporcionar una solución que tiene sustancialmente disuelto en su interior un polímero de celulosa soluble en agua o hinchable con agua,

5 proporcionar una tela que tiene una primera superficie y una segunda superficie, opuesta a dicha primera superficie, comprendiendo dicha tela fibras y que tiene flexibilidad, resistencia y porosidad eficaz para su uso como un hemostático, comprendiendo dicho sustrato de tela una celulosa oxidada con carboxílico y un 3 por ciento en peso o más de oligosacáridos solubles en agua,

poner en contacto dicha solución con dicha tela en condiciones eficaces para distribuir sustancial y homogéneamente dicha solución sobre dicha primera y segunda superficies y a través de dicha tela,

10 liofilizar dicha tela que tiene dicha solución distribuida sobre dicha primera y segunda superficies y a través de la misma, proporcionando de esta manera una matriz polimérica porosa que comprende dicho polímero de celulosa soluble en agua o hinchable con agua distribuido sustancial y homogéneamente sobre dicha primera y segunda superficies y a través de dicha tela.

15 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha tela comprende celulosa regenerada oxidada con carboxílico.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicha celulosa soluble en agua o hinchable con agua se selecciona entre el grupo que consiste en metilcelulosa, hidroxialquil celulosa, sales de carboximetil celulosa, carboximetil celulosa y carboxietil celulosa.

20 4. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicha matriz polimérica porosa comprende carboximetil celulosa sódica.

5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que dicha tela comprende del 3 al 30 por ciento en peso de dichos oligosacáridos solubles en agua.

6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que dicha tela comprende del 8 al 20 por ciento en peso de dichos oligosacáridos solubles en agua.

25 7. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que dicha tela comprende del 9 al 12 por ciento en peso de dichos oligosacáridos solubles en agua.

8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la proporción en peso de dicha carboximetil celulosa sódica a dicha tela es de 1:99 a 20:80.

30 9. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la proporción en peso de dicha carboximetil celulosa sódica a dicha tela es de 3:97 a 10:90.

10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha tela comprende del 3 al 20 por ciento en peso de agua.

11. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que dicha tela comprende del 7 al 13 por ciento en peso de agua.

FIG. 1

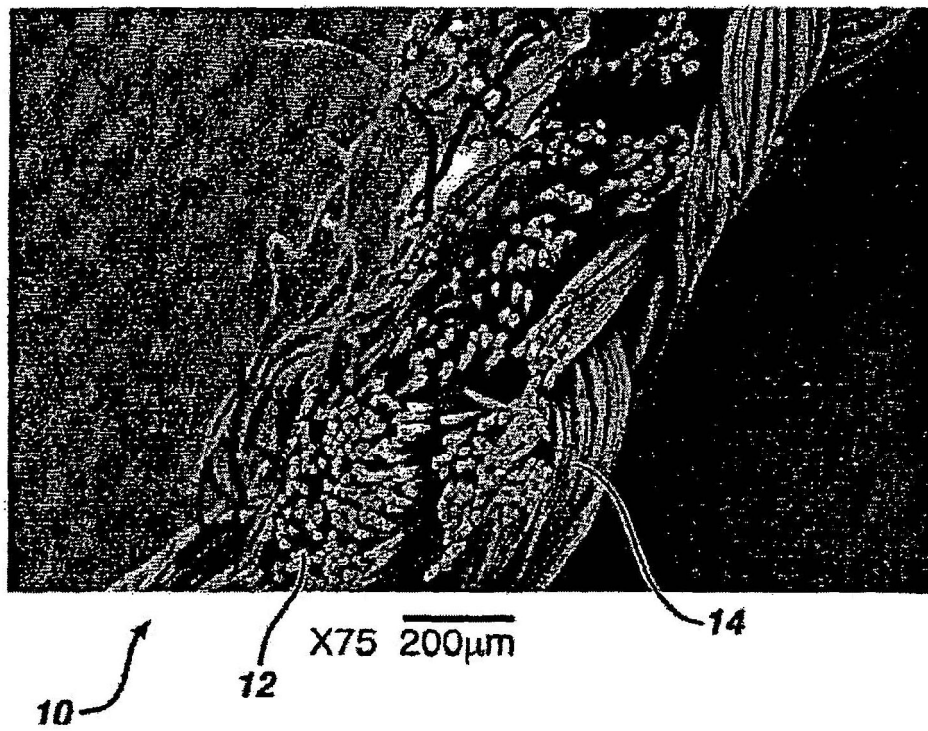


FIG. 2

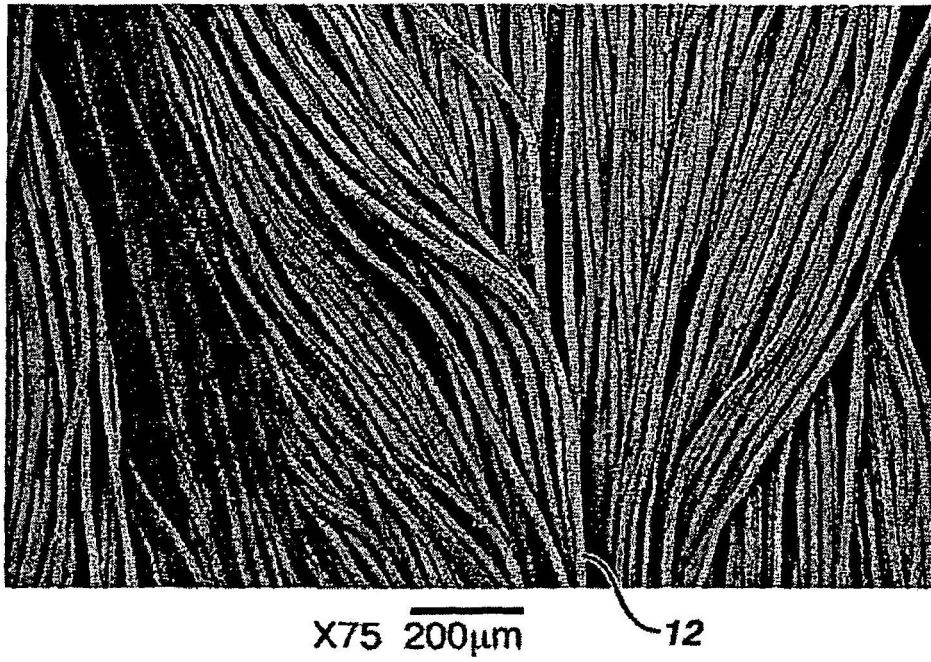


FIG. 3

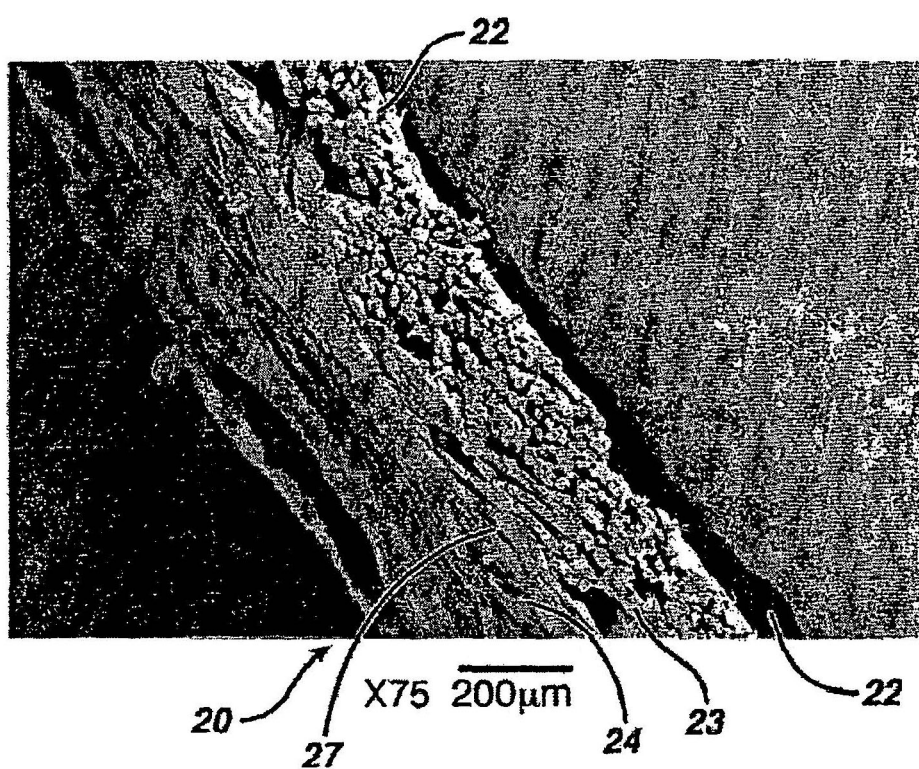


FIG. 4

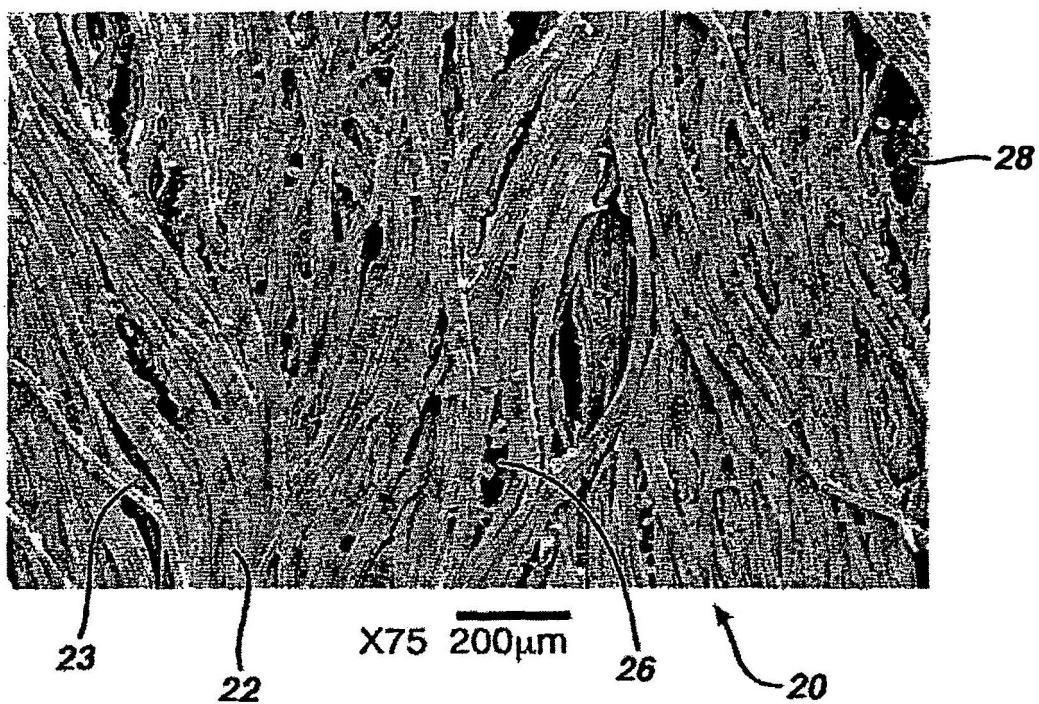


FIG. 5

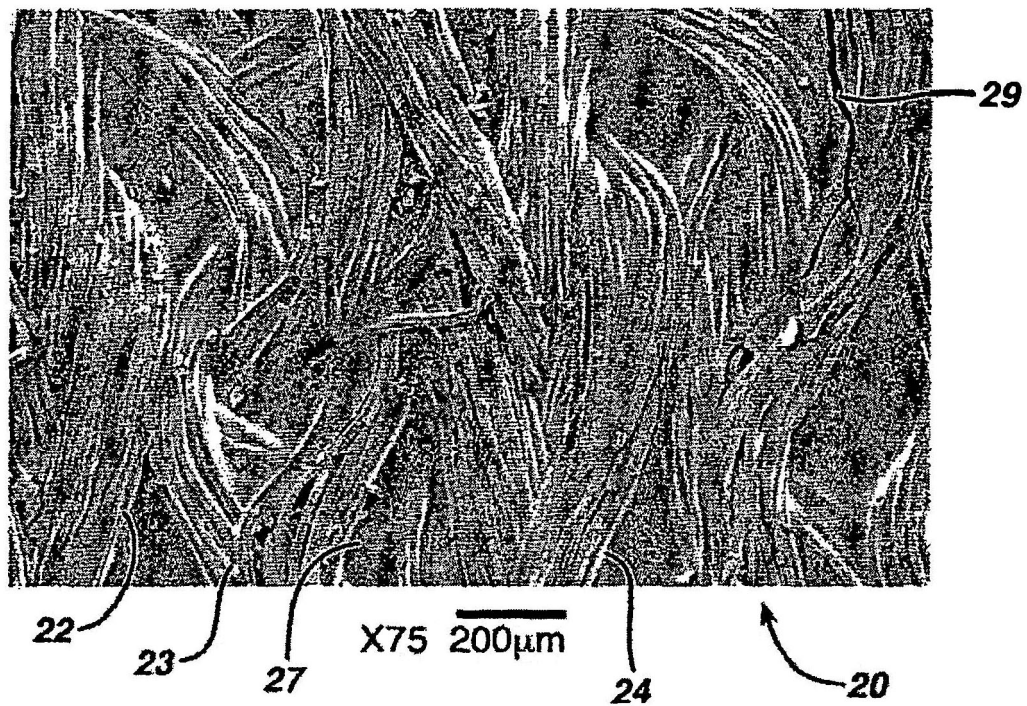


FIG. 6

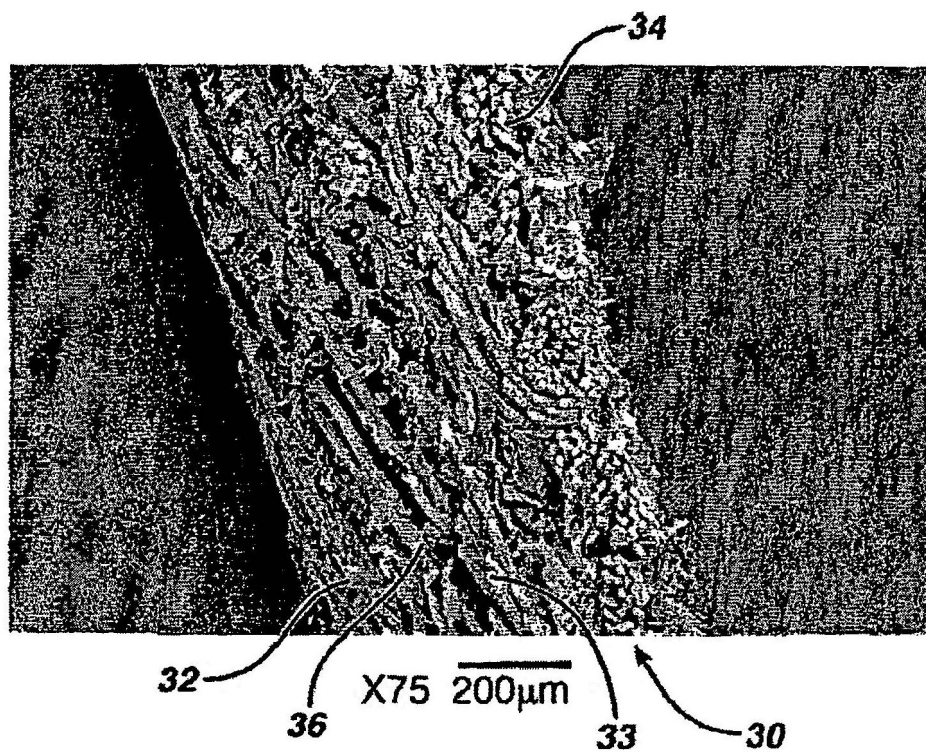


FIG. 7

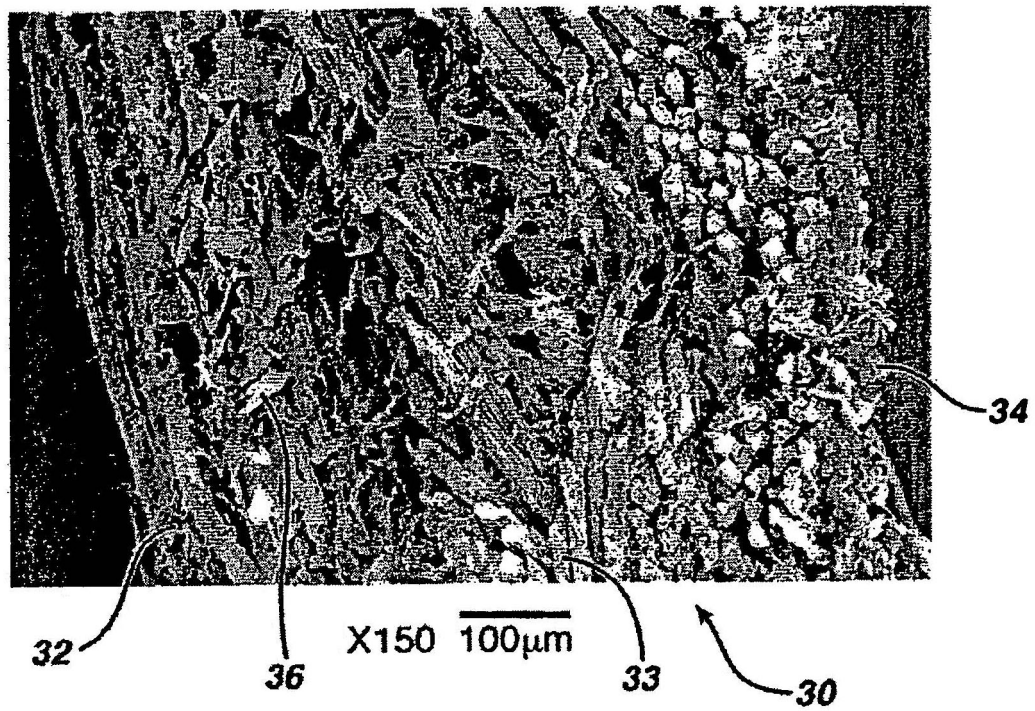


FIG. 8

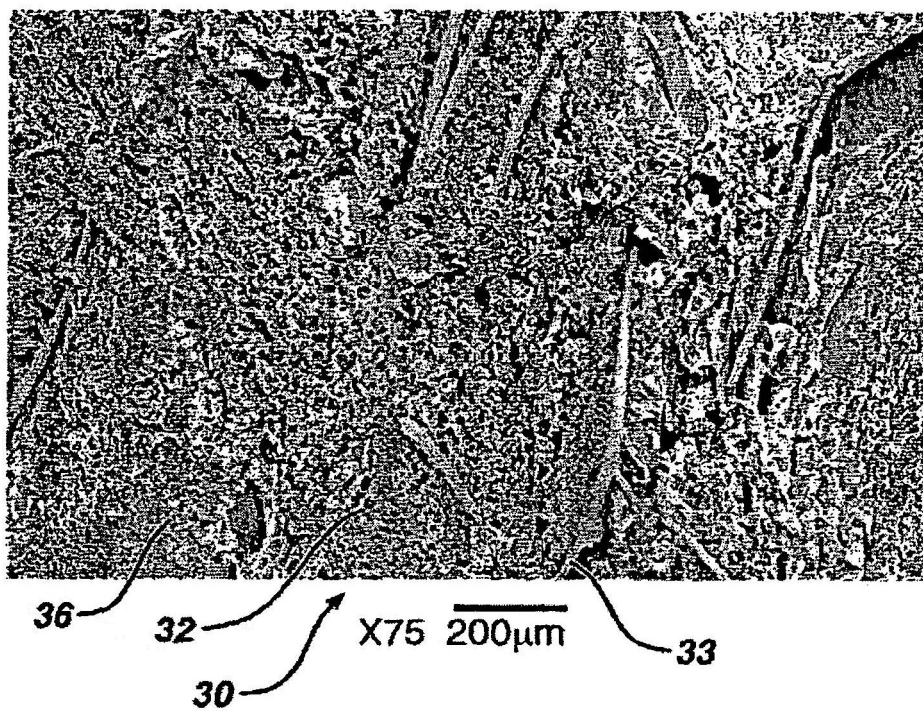


FIG. 9

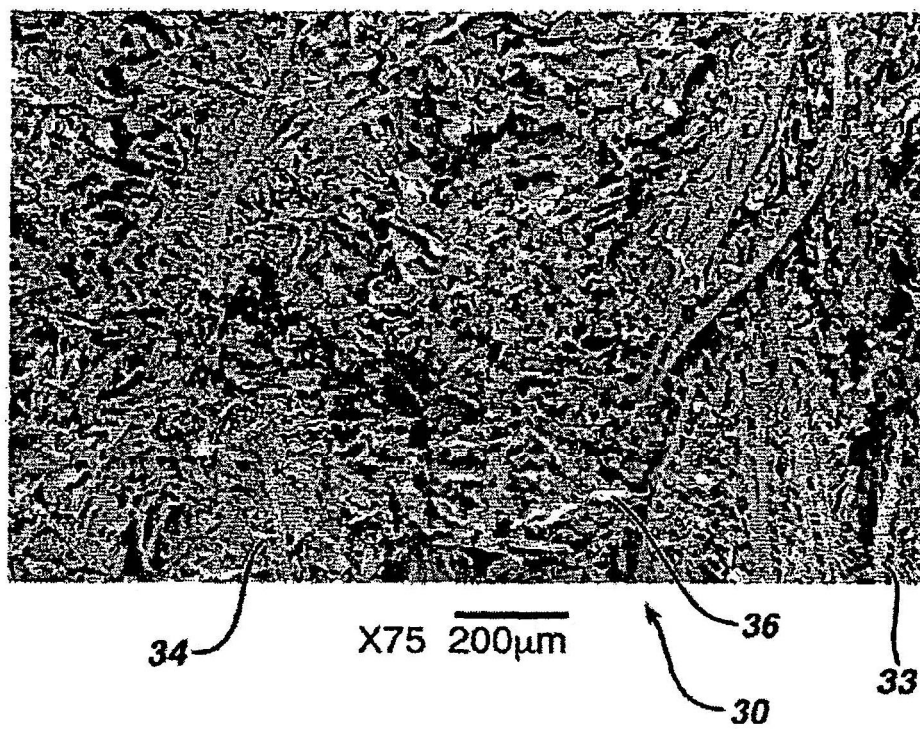


FIG. 10

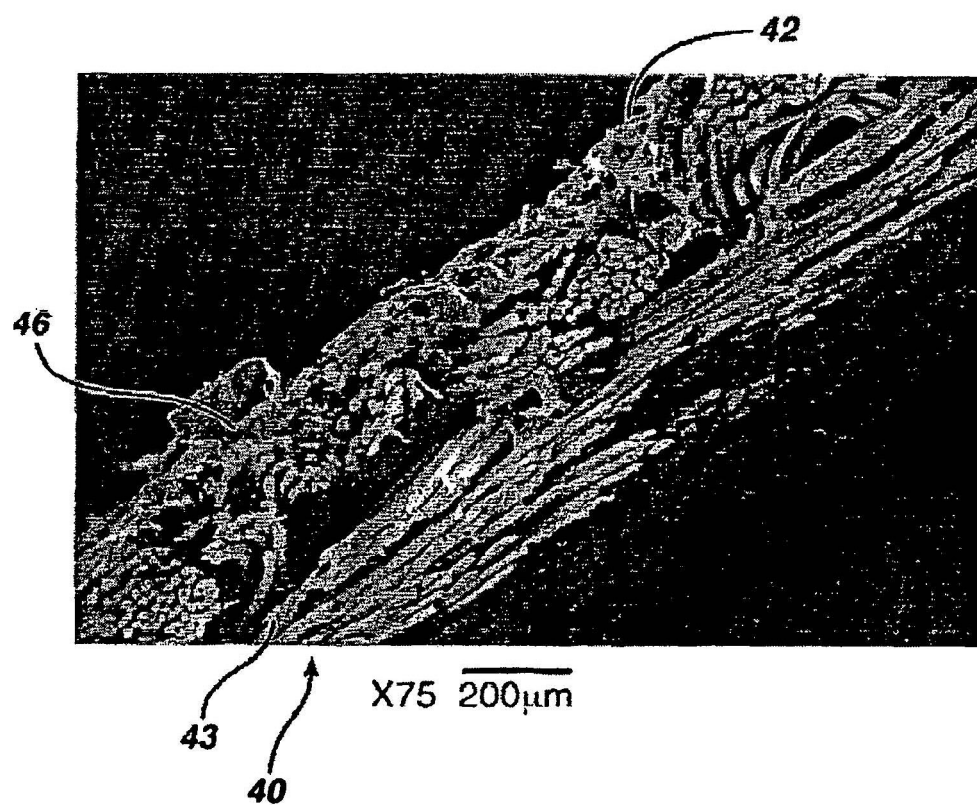


FIG. 11

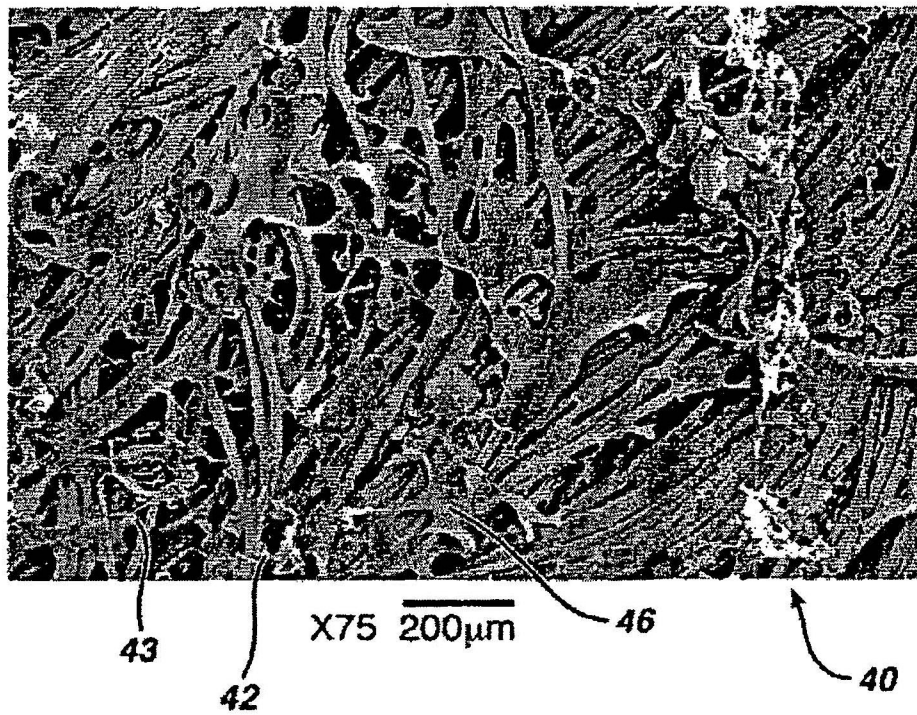


FIG. 12

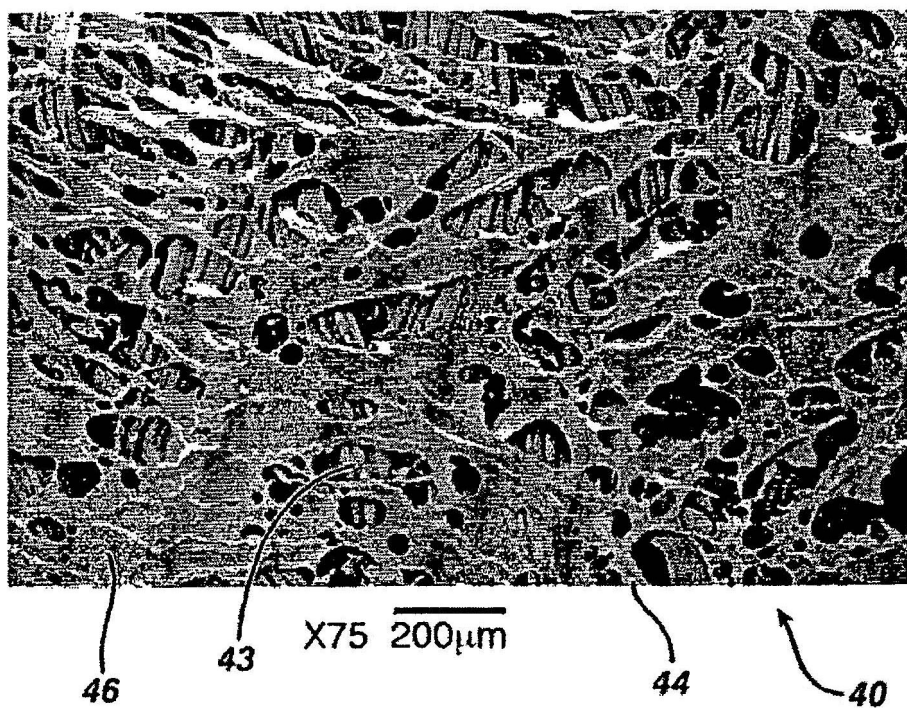


FIG. 13

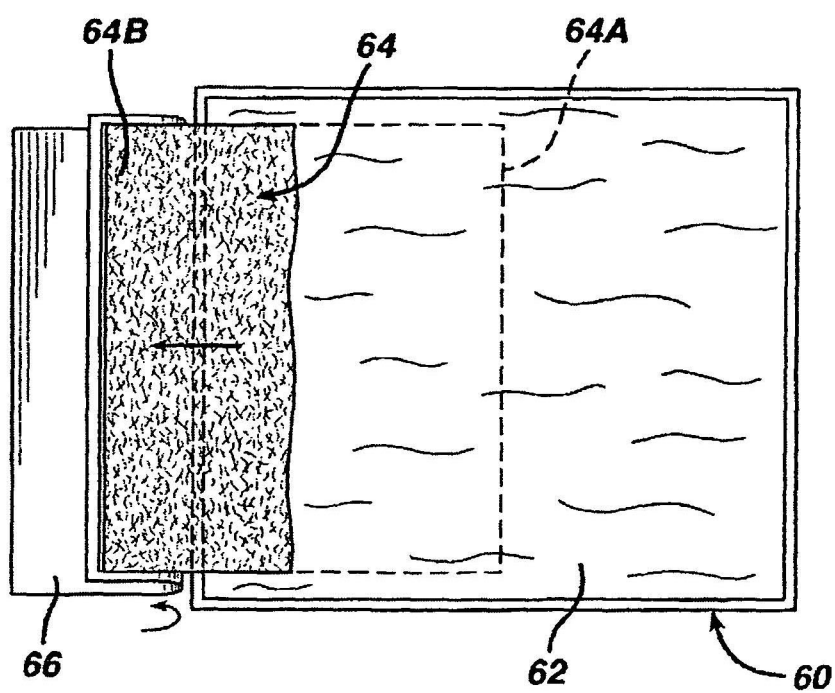


FIG. 14

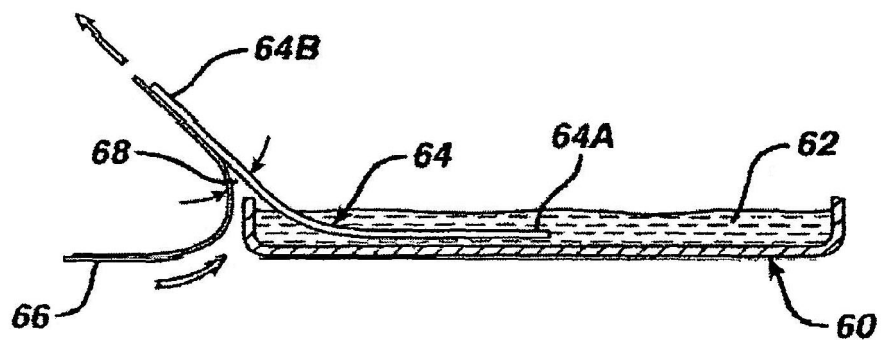


FIG. 15

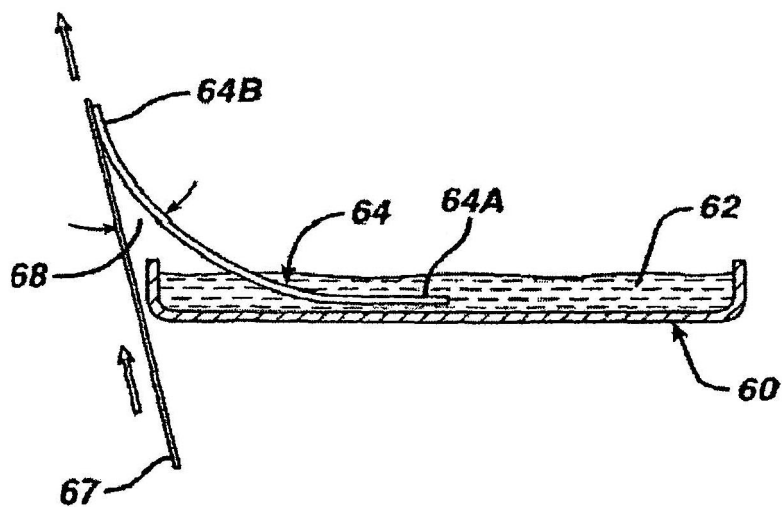


FIG. 16A

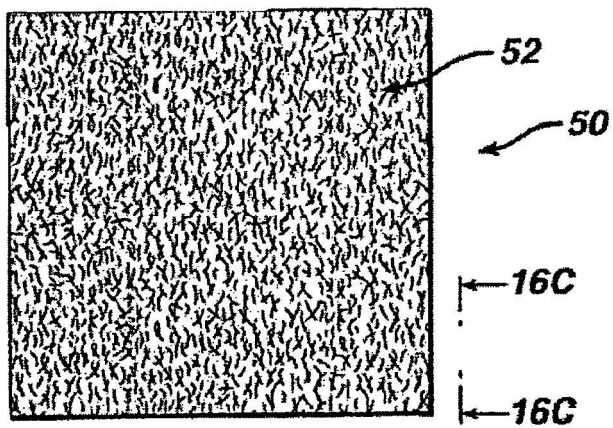


FIG. 16B

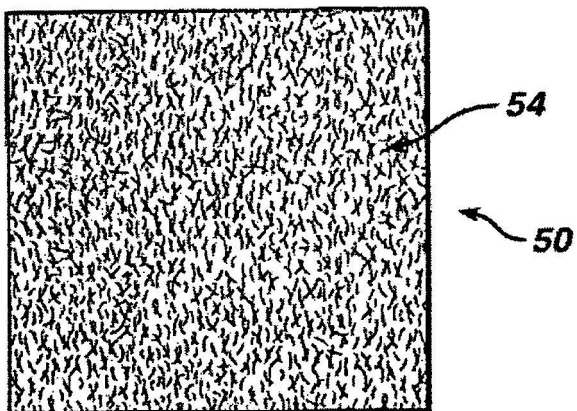


FIG. 16C

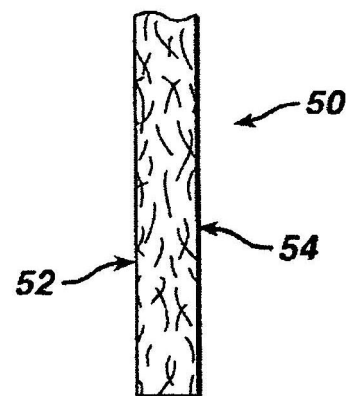


FIG. 17A

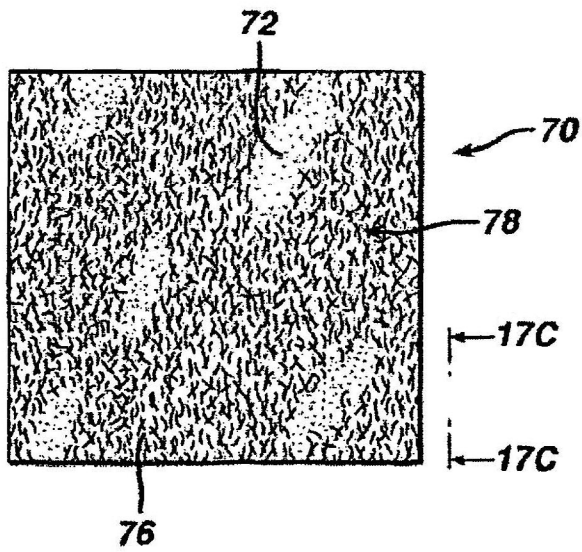


FIG. 17B

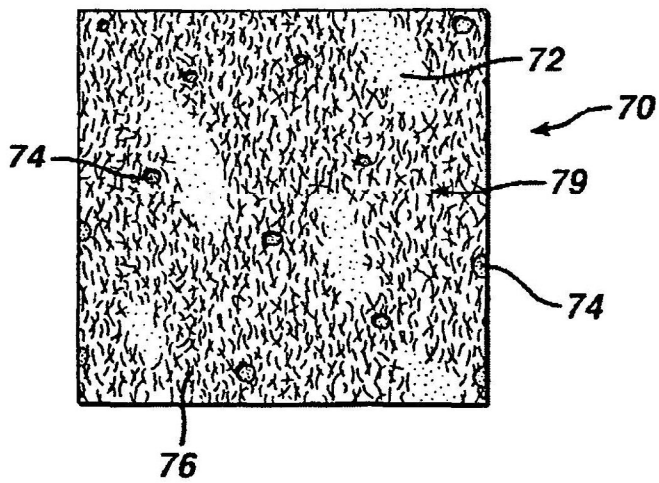


FIG. 17C

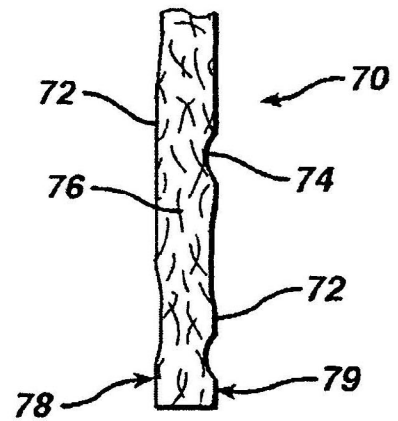


FIG. 18A

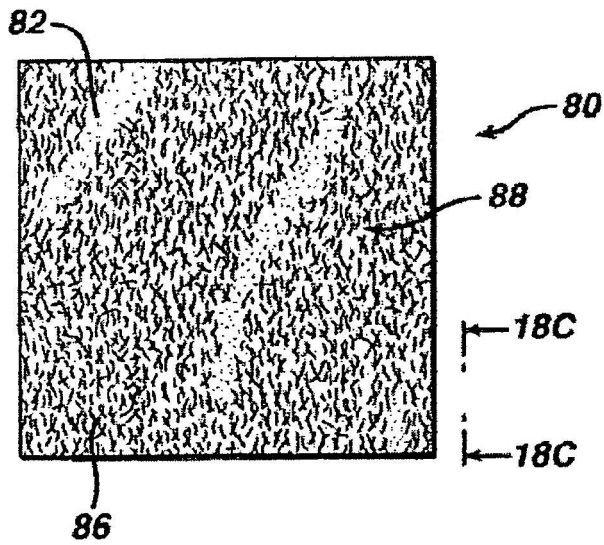


FIG. 18B

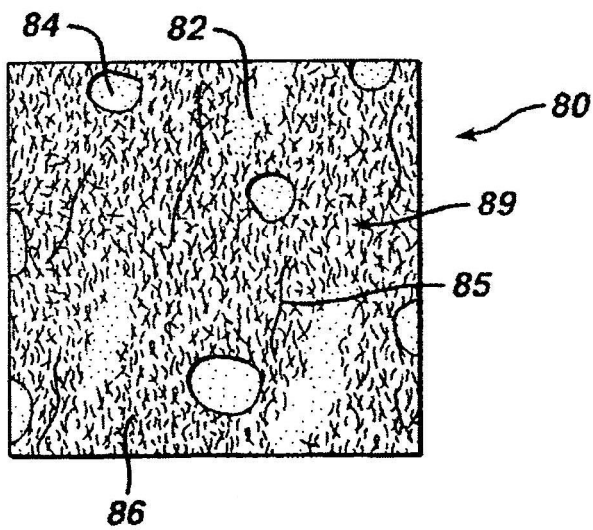


FIG. 18C

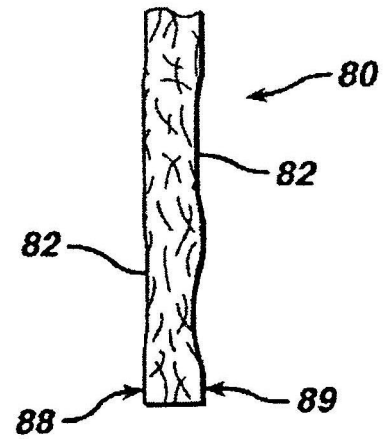


FIG. 19A

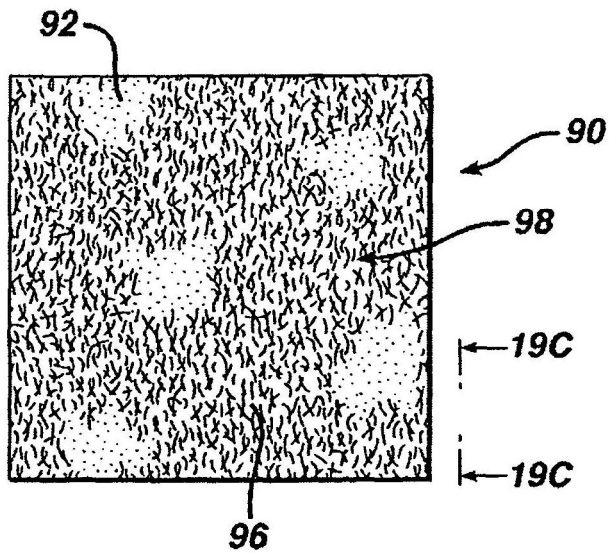


FIG 19B

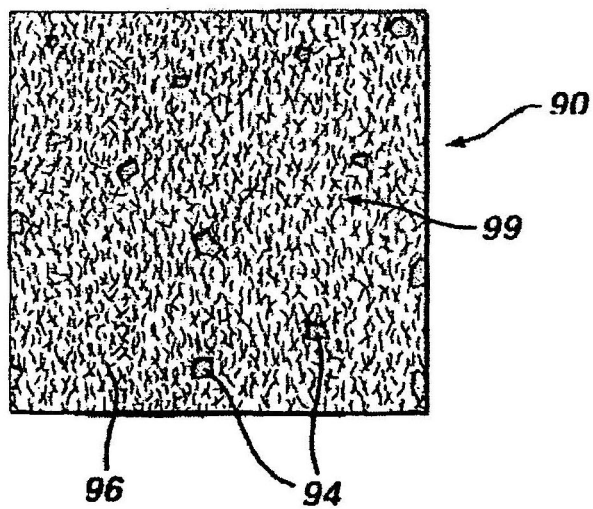


FIG 19C

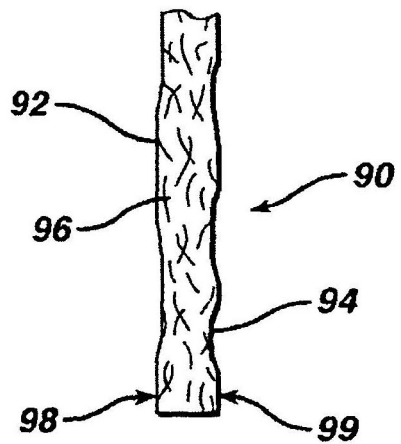


FIG. 20

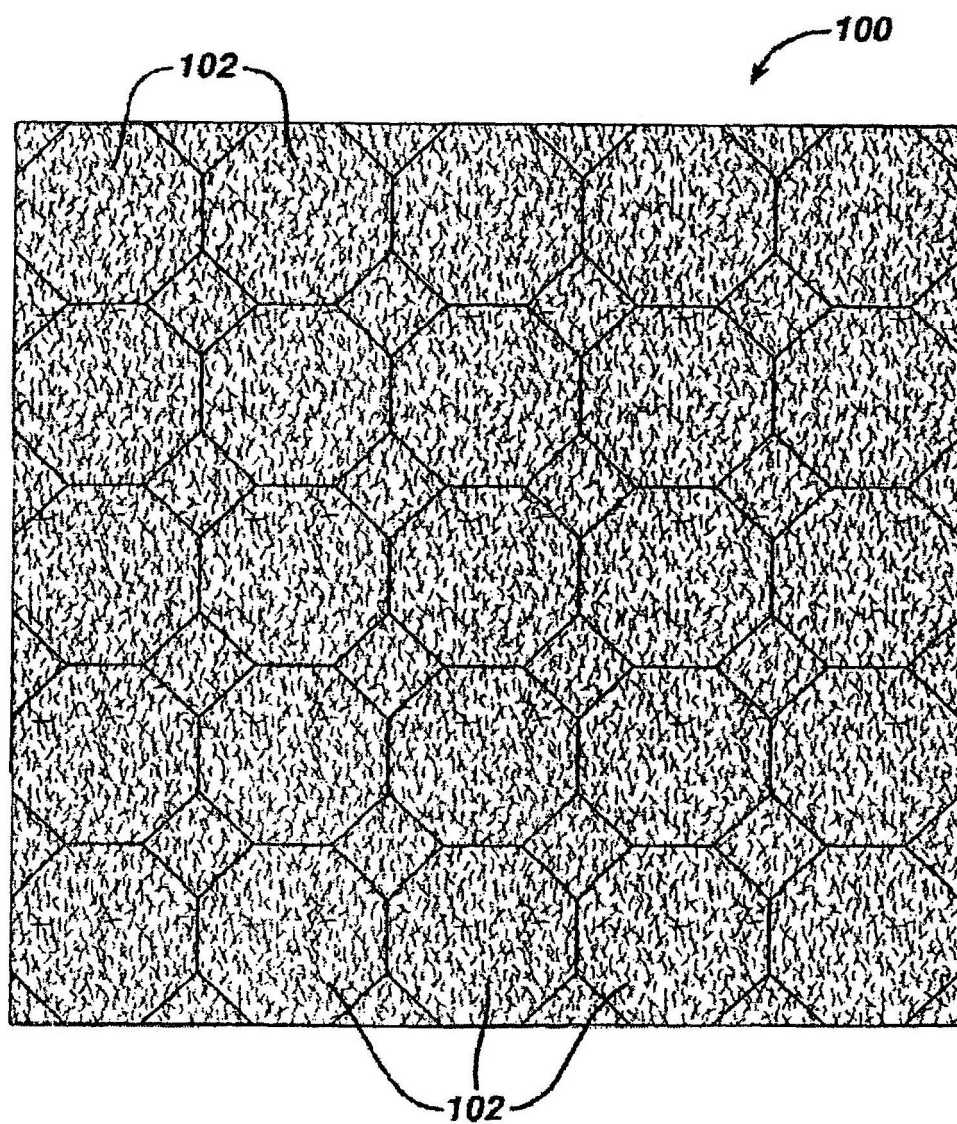


FIG. 21

