

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 350**

51 Int. Cl.:

A61F 2/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04718346 .2**

96 Fecha de presentación: **08.03.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1601309**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.12.2005**

54 Título: **Fibras para el tratamiento de heridas**

30 Prioridad:
07.03.2003 GB 0305260

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2012

73 Titular/es:
**MEDLOCK MEDICAL LIMITED
TUBITON HOUSE MEDLOCK STREET
OLDHAM OL1 3HS, GB**

72 Inventor/es:
**MIRAFYAB, Mohsen;
KENNEDY, John Frederick;
GROOCOYK, Melanie Rachel y
SMART, Gill**

74 Agente/Representante:
Aznárez Urbietta, Pablo

ES 2 379 350 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

Fibras para el tratamiento de heridas.

La presente invención se refiere a fibras para el tratamiento de heridas.

Las fibras son particularmente convenientes para producir materiales destinados al tratamiento de heridas, ya que poseen una gran área superficial, un buen grado de plasticidad y se elaboran fácilmente de muchas formas diferentes en productos. Las fibras hechas a partir de fuentes naturales, en especial de polisacáridos, se consideran los materiales más prometedores debido a su excelente biocompatibilidad. Se elaboran numerosos productos comerciales para el tratamiento de heridas (apósitos tejidos y no tejidos, así como hidrogeles) a partir de estos polímeros naturales y de sus derivados. En los siguientes documentos se citan ejemplos de tales productos: -Kennedy, J.F., Paterson, M., Knill, C.J. y Lloyd, L.L., The diversity of properties of polysaccharides as wound management aids, and characterisation of their structures, en: Proceedings of the 5th European Conference on Advances in Wound Management, Cherry, G.W., Gottrup, F., Lawrence, J.C., Moffatt, C.J. and Turner, T.D. (Eds.), Macmillan Magazines Ltd., London, 1996, pp. 122-126; Lloyd, L.L., Kennedy, J.F., Methacanon, P., Paterson, M. and Knill, C.J., Carbohydrate polymers as wound management aids, Carbohydr. Polym., Special Issue - Gluportwo, 1998, 37, 315-322; y Kennedy, J.F., Knill, C.J. and Thorley, M., Natural polymers for healing wounds, en: Recent Advances in Environmentally Compatible Polymers, Kennedy, J.F., Phillips, G.O. and Williams, P.A. (Eds.), Woodhead Publishing Ltd., Cambridge, 2001, pp. 97-104. Los tipos más sencillos de materiales para tratar heridas son los apósitos de retención, vendas de sujeción y compresión, absorbentes, gasas, apósitos de tul y almohadillas de apósitos para heridas producidas a partir de fibras de celulosa tejidas (algodón y viscosa). Los apósitos comerciales obtenidos a partir de derivados de celulosa incluyen Aquacel® (carboximetilcelulosa, ConvaTec), Comfeel® (carboximetilcelulosa, Coloplast, disponible en forma de lámina, polvo y almohadilla), Surgicel® (celulosa regenerada, Johnson & Johnson) e Hydrofibre® (carboximetilcelulosa, Courtaulds). Los apósitos comerciales basados en alginato incluyen Algisite® M (fibra no tejida de alginato de calcio, Smith & Nephew), Algosteril® (alginato de calcio, Beiersdorf), Kaltocarb® (fibra de alginato de calcio, ConvaTec), Kaltocel® (fibra gelificante de alginato de calcio/sodio, ConvaTec), Kaltostat® (fibras de alginato de calcio en almohadillas no tejidas, ConvaTec), Melgisorb® (fibra gelificante de alginato de calcio/sodio, Molnlycke), Seasorb® (fibra gelificante de alginato de calcio/sodio, Coloplast), Sorbalgon® (alginato de calcio, Harhnan), y Sorbsan® (fibras de alginato de calcio en almohadillas no tejidas, Maersk). Todos ellos se citan en Kennedy, J.F., Knill, C.J. y Thorley, M., Natural polymers for healing wounds, en: Recent Advances in Environmentally Compatible Polymers, Kennedy, J.F., Phillips, G.O. and Williams, P.A. (Eds.), Woodhead Publishing Ltd., Cambridge, 2001, pp. 97-104; and British National Formulary, Pharmaceutical Press, London, 41, Marzo 2001.

Entre los diversos productos fibrosos y de hidrogel, actualmente aquellos de alginato son los productos más populares a utilizar en el tratamiento de heridas. Por ejemplo, Jarvis P.M., Galvin D.A. J., Blair S.D. and McCollum C.N., Thromb. Haemostas., 1987, 58, 80; y Atwood, A.I., Br. J. Plastic Surg., 1989, 42, 373-379 describen que los productos de alginato tienen propiedades hemostáticas y pueden mejorar la velocidad de cicatrización de las heridas de la piel.

Otro tipo de polisacárido natural que ha llamado la atención de las instituciones académicas y de la industria es la quitina y su derivado parcialmente desacetilado, el quitosano. Por ejemplo, Balassa, L.L. y Prudden, J.F., Applications of chitin and chitosan in wound-healing acceleration, en: Proceedings of The First International Conference on Chitin/Chitosan, Muzzarelli, R.A.A. y Pariser, E.R. (Eds.), Massachusetts Institute of Technology Sea Grant Report, 1978, MITSG 78-7, pp. 296-305; Technical textiles, a special survey, Textile Horizons, Octubre, 1995, 26-33; y Muzzarelli, R.A.A., Mattioli-Belmonte, M., Pugnali, A. y Biagini, G., Biochemistry, histology and clinical uses of chitins and chitosans in wound management, en: Chitin and Chitinases, Jollès, P. y Muzzarelli, R.A.A. (Eds.), Birkhäuser Verlag, Basel, 1999, pp. 251-264, indican que la presencia de quitina/quitosano en un apósito puede favorecer el crecimiento de fibroblastos y acelerar el proceso de curación de las heridas, lo que hace que estos materiales sean los más prometedores de entre los productos para tratar heridas. Las quitinas y los quitosanos se utilizan en una amplia variedad de áreas comerciales de aplicación tales como la cosmética, agentes hemostáticos, vehículos de liberación de fármacos, apósitos para heridas, etc., tal como se ilustra en Skjak-Braek, G., Anthonsen, T. y Sandford, P. (Eds.), Chitin and Chitosan: Sources, Chemistry, Biochemistry, Physical Properties and Applications, Elsevier Applied Science, New York, 1989; Chitin and Chitosan, Reports Group, Technical Insights, Wiley, Englewood, New Jersey, 1989; y Muzzarelli, R.A.A., Biagini, G., Damadei, A., Pugnali, A. y Da Lio, J., Chitosans and other polysaccharides as wound dressing materials, en: Biomedical and Biotechnological Advances in Industrial Polysaccharides, Crescenzi, V., Dea, I.C.M., Paoletti, S., Stivala, S.A. and Sutherland, I.W. (Eds.), Gordon and Breach, Amsterdam, 1989, pp. 77-88.

Sin embargo, debido al alto coste de las materias primas, los productos para apósitos para heridas elaborados a partir de fibras de quitosano puro no son viables comercialmente, en particular las adecuadas materias primas de alta pureza. Además, las desfavorables propiedades del procesamiento textil de las fibras resultantes es un problema de gran importancia, aunque recientemente se han hecho algunos esfuerzos en la producción y aplicación de apósitos fibrosos para heridas preparados con quitosano mediante un proceso de mateado en húmedo. La producción de fibras de quitosano/alginato no puede realizarse por los métodos directos estándar de mezcla de polímeros, ya que el quitosano y el alginato forman geles cuando se mezclan conjuntamente en solución.

Tamura, H. y col., Mat. Sci. Eng., 2002, C20, 1-2, 143-147, por ejemplo, han intentado aprovechar las propiedades de los materiales tanto de alginato como de quitina/quitosano. Este documento describe la preparación de filamentos de

5 alginato recubiertos de quitosano. El método de preparación implica pasar las fibras por un baño de coagulación que comprende quitosano y cloruro de calcio. Se utiliza etanol para secar el filamento recubierto resultante. El quitosano es conocido por precipitar en la solución en presencia de iones calcio, proporcionando este método conocidos filamentos de alginato que normalmente están recubiertos por cantidades insignificantes de quitosano. Por tanto, las propiedades físicas de los filamentos recubiertos descritos por Tamura son escasas y su eficacia biológica se ve muy reducida.

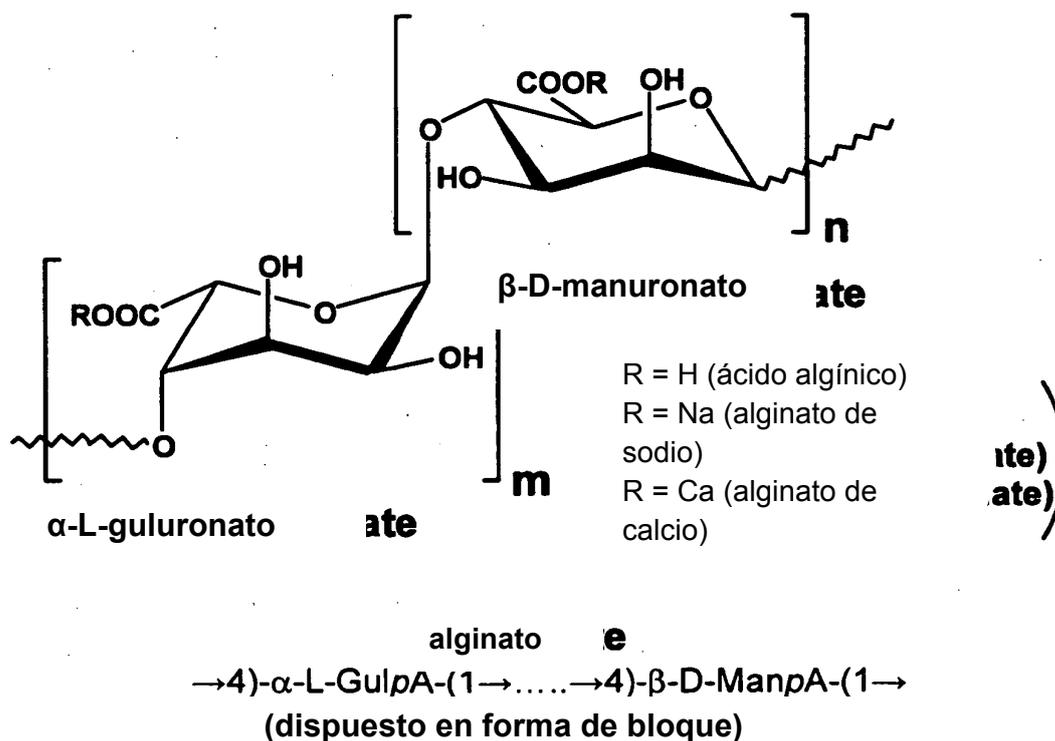
Un objeto de la presente invención consiste en mejorar la incorporación de quitosano a modo de recubrimiento/absorción en fibras base tales como de alginato.

10 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una fibra para el tratamiento de heridas que comprende una fibra base con un material de quitosano asociado a la misma, caracterizada porque la fibra para tratar las heridas contiene del 1 al 30% en peso de quitosano, quitina o quitano asociado a la misma, rompiéndose el quitosano, la quitina o el quitano para proporcionar fragmentos de quitosano, quitina o quitano de menor peso molecular, y porque la fibra para tratar heridas es capaz de liberar el quitosano, la quitina o el quitano.

15 Ventajosamente, las fibras para el tratamiento de heridas aquí descritas tienen propiedades físicas mejoradas. Además, las fibras para tratar heridas aquí descritas presentan un mayor contenido en quitosano en comparación con los sistemas de la técnica anterior y tendrán una mayor eficacia biológica en relación a dichos sistemas de la técnica anterior.

Las fibras para el tratamiento de heridas descritas aquí pueden fabricarse en forma de una amplia variedad de materiales para el tratamiento de heridas, tales como apósitos, gasas, almohadillas de apósitos para heridas y similares.

20 La fibra base de la presente invención puede comprender cualquier material polimérico biodegradable, preferentemente comprende un polímero de alginato. El alginato se compone de unidades monoméricas manuronato (M) y guluronato (G), tal como se muestra a continuación.



25 Por quitosano se entiende quitosano *per se*, quitina (totalmente N-acetilada, sólo n unidades como en la figura de quitina más abajo) y quitano (totalmente N-acetilado, sólo m unidades como en la figura de quitosano más abajo) así como derivados cercanos y sales de los mismos. Las unidades monoméricas de la quitina y del quitosano se muestran a continuación.

Para que la fibra base tenga el quitosano suficiente asociado a la misma, esta fibra base se trata con un material de quitosano cuya concentración de quitosano preferentemente se encuentra en el rango del 2,5 al 5,0% en peso/volumen y especialmente en el rango del 3,0 al 4,0% en peso/volumen.

5 Los diversos aspectos de la invención pueden estar en cualquier combinación y la fibra base puede ser cualquier alginato u otro polímero carbohidrato conveniente.

10 En una realización preferente, la fibra para el tratamiento de heridas de la presente invención se prepara en una extrusora multifuncional de laboratorio. La extrusora comprende esencialmente una extrusora vertical en húmedo que incluye múltiples baños situados uno encima de otro. La fibra base de alginato se prepara a partir de un aditivo de hilatura que es bombeado, bajo presión, a través de una esprea. La esprea se encuentra en un primer baño, esto es en un baño de coagulación que contiene una solución acuosa de ácido clorhídrico. Las fibras de alginato se estiran desde la esprea mediante un primer conjunto de rodillos. La coagulación de las fibras se produce a medida que se estiran las fibras sumergidas en la solución acuosa de ácido clorhídrico. Desde el primer baño, las fibras pasan a un segundo baño que contiene agua mediante un segundo conjunto de rodillos. El agua simplemente limpia todo residuo ácido de la fibra. Desde el segundo baño, las fibras pasan, a través de un tercer conjunto de rodillos, a un tercer baño que contiene quitosano. El quitosano puede haber experimentado o no un proceso de despolimerización antes de la adición al tercer baño. Las fibras pasan por el tercer baño y por un cuarto conjunto de rodillos con el fin de eliminar el exceso de líquido. Finalmente, las fibras se secan por extracción acuosa/evaporación del disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente lo suficientemente volátil, por ejemplo acetona. Después del secado, la fibra se enrolla para su transporte y/o posterior procesamiento.

20 En una realización alternativa, el primer baño comprende además cloruro de calcio para producir la sal cálcica del alginato. Estos iones calcio permanecen unidos iónicamente a la fibra de alginato, pero toda migración de los mismos desempeñaría un papel en cualquier etapa posterior del proceso.

Los múltiples baños se pueden disponer en cualquier orientación adecuada.

25 Las propiedades físicas de las fibras para el tratamiento de heridas aquí descritas se pueden cuantificar con referencia al coeficiente de estiramiento, a su elongación y a su tenacidad.

El coeficiente de estiramiento (o coeficiente de alargamiento) es la proporción entre las velocidades de los rodillos primero y segundo, tal como se hace referencia en la figura 1. El coeficiente de estiramiento da una indicación de la cantidad de alargamiento que experimenta una fibra durante su producción, definiéndose como:

$$DR = \left(\frac{S_2}{S_1} \right)$$

30 donde:

DR = Coeficiente de Estiramiento

S₁ = velocidad del 1er rodillo

S₂ = velocidad del 2º rodillo

(evidentemente S₁ y S₂ deben encontrarse en las mismas unidades de velocidad).

35 La extensión o elongación describe la longitud sobre la que se extiende una fibra cuando se aplica una carga. A medida que se incrementa la carga, aumenta la elongación hasta que la fibra se rompe (bajo una carga específica). El % de elongación se determina a partir del coeficiente de longitud hasta rotura con respecto a la longitud original, tal como se indica a continuación:

$$\% \text{ Elongación } ion = \left(\frac{l_b}{l_0} \right) \times 100$$

40 donde:

l_b = longitud hasta rotura

l₀ = longitud original

(Evidentemente, l_b y l₀ deben encontrarse en las mismas unidades de longitud).

La tenacidad define la resistencia de la fibra con respecto a su densidad lineal:

$$\text{Tenacidad} = \left(\frac{L_b}{D_L} \right)$$

donde:

L_b = carga de rotura (N)

5 D_L = densidad lineal (tex)

La densidad lineal se describe en unidades tex, el peso de la fibra en g por 1.000 m de longitud. Así, 1 dtex es el peso en g por 10.000 m de longitud de fibra.

Preferentemente, la tenacidad de las fibras aquí descritas se encuentra en el rango de 1-6 cN/dtex.

A continuación se describe la presente invención además mediante ejemplos y con referencia a las siguientes figuras:

- 10 Fig. 1: representación esquemática de una realización del método de la presente invención;
- Fig. 2: gráfico que muestra el efecto de la concentración del baño de quitosano y el tiempo de hidrólisis en el contenido medio de quitosano en la fibra base;
- Fig. 3: representación del análisis microscópico que muestra el grado al cual el quitosano ha penetrado en una fibra base;
- 15 Fig. 4: gráfico que muestra cómo el quitosano se libera de una fibra en distintos períodos de incubación.

La Fig. 1 muestra una extrusora de laboratorio 1 que comprende un primer 2, un segundo 3 y un tercer 4 baños situados sustancialmente uno encima de otro. La extrusora 1 comprende además un tanque de aditivo 5 que contiene un aditivo de hilatura de la fibra base. El aditivo de hilatura se bombea, bajo presión, a través de una esprea 6 situada en el primer baño 2. Se retiran las fibras base 7 de la esprea 6 mediante un conjunto de rodillos 8, estando situados dichos rodillos también en el primer baño 2. A medida que se extraen las fibras, pasan por un medio ácido 9 presente en el primer baño 2. Las fibras 7 se desplazan desde el primer baño 2 al segundo baño 3 de forma esencialmente vertical mediante un segundo conjunto de rodillos 10. Las fibras 7 atraviesa el segundo baño 3, conteniendo este segundo baño 3 agua. El paso de las fibras 7 por el segundo baño 3 es facilitado por los rodillos 11a y 11b situados en el baño 3. Las fibras 7 se desplazan desde el segundo baño 3 a un tercer baño 4 mediante un tercer conjunto de rodillos 13. Las fibras 7 pasan por el tercer baño 3, que contiene una solución de quitosano 14. El paso de las fibras 7 por el tercer baño 4 es facilitado por los rodillos 12a y 12b situados en el baño 4. Las fibras 7 abandonan entonces el tercer baño 4 y pasan por un cuarto conjunto de rodillos 15 con el fin de eliminar el líquido en exceso. Tras haber pasado por el cuarto conjunto de rodillos 15, las fibras 7 se secan (no se muestra).

La Fig. 2 muestra el efecto de la concentración del baño de quitosano y el tiempo de hidrólisis en el contenido medio de quitosano de la fibra. Se puede observar que un tiempo de hidrólisis de entre 3 y 15 horas resulta en que el quitosano se asocia con la fibra. Sin embargo, la concentración del quitosano utilizado para tratar la fibra base también es importante. Para obtener un contenido medio en quitosano superior al 8% en peso/volumen, la concentración de quitosano debe ser superior al 2% en peso/volumen y el tiempo de hidrólisis debe ser de al menos 6 horas.

La Fig. 3 muestra que, después del tratamiento con una solución de quitosano con una concentración de quitosano del 9% en peso/volumen y donde el quitosano ha experimentado una hidrólisis durante 12 horas, la fibra 16 está totalmente impregnada de quitosano 17.

La Fig. 4 muestra cómo las fibras base producidas con una solución de quitosano donde la concentración de quitosano es del 3,0% en peso/volumen y donde el quitosano ha sido hidrolizado durante 3 a 15 horas liberan el quitosano asociado a las mismas después de un período de incubación de entre 1 y 48 horas.

40 La extrusora de laboratorio de la presente invención no se limita a la orientación anterior, por ejemplo los baños pueden situarse uno al lado del otro de forma sustancialmente horizontal.

A continuación se describe ahora la presente invención además a modo ilustrativo y con referencia a los siguientes ejemplos.

45 Los Ejemplos 1 a 4 describen las técnicas y los parámetros de procesamiento de fibras utilizados para producir las fibras de la presente invención. La Tabla 1 muestra los materiales poliméricos empleados para producir las fibras.

Ejemplo 1: Condiciones de hilatura de la fibra unificada

La hilatura de la fibra se lleva a cabo mediante técnicas convencionales de hilatura en húmedo (tal como se detalla en la Figura 4 y se ha descrito anteriormente). La solución del aditivo de hilatura de alginato de sodio (1-6% según el tipo y la viscosidad) o de cualquier otro alginato soluble en agua, es extruida en un baño de coagulación que contiene ácido clorhídrico (0,2M) y/o cloruro de calcio (1-3% peso/volumen) para dar las correspondientes fibras de ácido alginico y/o alginato de calcio. Las fibras resultantes pasan entonces por una serie de baños de lavado con agua, antes de pasar por un baño de tratamiento que contiene quitosano (0-5% peso/volumen, hidrolizado o no hidrolizado (se detalla más abajo en el Ejemplo 2 el procedimiento de hidrólisis)). La fibra resultante de alginato/quitosano se exprime para eliminar el líquido en exceso y luego se trata con soluciones de acetona a concentraciones de acetona crecientes (50-100% volumen/volumen) para eliminar el agua. Las fibras resultantes se separan a mano y se acondicionan a temperatura ambiente durante 24 horas.

Ejemplo 2: Producción de un hidrolizado de quitosano

Se disuelve el quitosano (6,1 g, humedad excl.) en agua desionizada (150 ml) y ácido acético (1,5 ml). Se agita la solución hasta obtener una solución transparente viscosa (~ 3-4 horas). Se añade ácido clorhídrico (5 ml) y se aplica una fuerte agitación hasta obtener una solución homogénea. Se calienta la solución resultante bajo reflujo (2-24 horas), se enfría, se filtra para eliminar cualquier material insoluble y ya está lista para su utilización en un baño de coagulación (esta solución es al 3,9% en peso/volumen con respecto a la carga inicial de quitosano). Los contenidos del baño de coagulación a distintas concentraciones de quitosano se preparan simplemente cambiando la cantidad inicial de quitosano utilizado de forma correspondiente. Se emplean proporciones similares de materiales para la producción de volúmenes más importantes.

Ejemplo 3: Condiciones óptimas de hilatura de las fibras

La solución de aditivo de hilatura de alginato de sodio (6% en peso/volumen) es extruida en un baño de coagulación que contiene ácido clorhídrico (0,2M) para proporcionar la fibra de ácido alginico correspondiente. Las fibras resultantes pasan entonces por un baño de lavado con agua antes de pasar por un baño de tratamiento que contiene quitosano hidrolizado (3,9% en peso/volumen). La fibra resultante de quitosano/ácido alginico es exprimida para eliminar el líquido en exceso, luego se lava con una solución de acetona a concentración de acetona incremental (50-100% en volumen/volumen) para eliminar el agua. Se deja que la fibra se acondicione a temperatura ambiente durante 24 horas.

Ejemplo 4: Análisis/caracterización de las fibras

Todas las fibras producidas se sometieron a una serie de análisis para determinar su composición, propiedades mecánicas y eficacia antibacteriana. Se determinaron los contenidos en humedad, cenizas, sodio (y en algunos casos, calcio) así como en nitrógeno de todas las fibras (con respecto al % en peso). Ello permitió determinar el contenido en quitosano de cada fibra a partir de su contenido en nitrógeno (en base a un contenido en nitrógeno del 100% para las fibras de alginato y quitosano utilizadas en su producción). Las propiedades físicas medidas fueron el % de estiramiento y la tenacidad.

La Tabla 1 muestra los diversos materiales utilizados para producir las fibras descritas en los ejemplos.

Tabla 1

Código	Material	Suministrador	Viscosidad (mPa·s, 1% sol.)	Comentarios
Alginatos de Sodio				
A1	Protanal LF 10/60	Pronova	espec. 20-70 lote ~ 34	ManA 2535% GulA 65-75%
A2	Manucol® DH	ISP Alginates	40-90	-
A3	Manugel® GMB	ISP Alginates	110-270	-
Quitosanos				
C1	TM 370	Primex	150 (en 1% AcOH)	DD 88%
C2	Seacure 443	Pronova	-	-
C3	Seacure CL 310	Pronova	200-800	quitosano. HCl
C4	Kate II	Kate Int.	50-100 (en 1% AcOH)	DD > 85%

A modo ilustrativo de los ejemplos anteriores, se proporcionan y exponen varios datos específicos de dichos ejemplos.

5 Los datos de la Tabla 2 para fibras de alginato de calcio/quitosano preparadas mediante la metodología de la técnica anterior (muestras 1 y 2) están totalmente de acuerdo con los establecidos en la técnica anterior. Sin embargo, las fibras de alginato/quitosano producidas mediante la metodología aquí detallada muestran un nivel significativamente más alto de incorporación no interrumpida de quitosano (muestra 3). Las muestras 4 y 5 son fibras de control preparadas a partir de un 100% de alginato y quitosano respectivamente.

Los resultados mostrados en la Tabla 2 demuestran que el método de la presente invención resulta en un incremento significativo de la incorporación no interrumpida de quitosano en comparación con la técnica anterior.

10

Tabla 2

Muestra	Aditivo	Coef. Estiram.	1° Baño	2° Baño	3° Baño	Humedad (% p/p)	Cenizas (% p/p)	Na (% p/p)	Ca (% p/p)	Quitosano (% p/p)	Elong. (%)	Tenacidad (cN/dtex)
1	A1 (1%)	1,18	CaCl ₂ (3%) + C4 (0,014%)	CaCl ₂ (3%)	-	12,8	22,0	0,04	8,4	< 0,2	4,5	1,9
2	A1 (1%)	1,18	CaCl ₂ (3%) + C4 (0,067%)	CaCl ₂ (3%)	-	12,6	22,7	0,03	8,6	< 0,2	3,6	2,5
3	A1 (6%)	1,27	HCl (0,2M)	agua	Cl (3,9%)	10,2	1,7	0,05	-	10,4	16,8	2,1
4	A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	agua	-	5,4	1,4	0,08	-	0	20,4	2,2
5	C1 (6%)	1,22	NaOH (2%)	-	-	1,0	< 1	0,02	-	100	16,2	2,2

5 Los distintos materiales de partida de alginato de sodio y quitosano obtenidos (en términos de viscosidad, peso molecular, composición, etc.) (tal como se detallan en la Tabla 1) se utilizaron para producir un rango de fibras de ácido alginico, que fueron sometidas posteriormente a distintos tratamientos con quitosano. Las variables incluían el tipo de alginato de sodio, el método de producción de las fibras de ácido alginico (lavadas y no lavadas) y el tipo no interrumpido de quitosano. Los resultados de los análisis (químico y físico) de estas fibras se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3

Aditivo (% p/p)	Coef. Estiram.	1° Baño	2° Baño	3° Baño	Humedad (% p/p)	Cenizas (% p/p)	Na (ppm)	Quitosano (% p/p)	Elong. (%)	Tenacidad (cN/dtex)
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	agua	C2 (2%)	11,2	1,6	720	0,7	29,1	1,4
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	agua	C3 (3,2%)	12,5	0,7	540	2,1	23,4	2,0
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	-	C2 (2%)	11,6	1,0	710	1,1	12,5	1,0
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	-	C3 (3,2%)	12,3	0,4	490	1,1	15,0	1,0
A2 (6%)	1,09	HCl (0,5M)	agua	C2 (2%)	11,2	1,0	500	1,7	4,8	0,6
A2 (6%)	1,09	HCl (0,5M)	agua	C3 (3,2%)	11,6	0,8	530	5,5	Tb	tb
A2 (6%)	1,09	HCl (0,5M)	-	C2 (2%)	11,3	0,8	890	2,3	10,9	1,1
A2 (6%)	1,09	HCl (0,5M)	-	C3 (3,2%)	11,4	0,7	750	0,9	Tb	tb
A3 (4%)	1,09	HCl (0,2M)	agua	C2 (2%)	11,4	1,1	520	2,3	10,5	0,7

A3 (4%)	1,09	HCl (0,2M)	agua	C3 (3,2%)	12,4	1,2	350	2,8	Tb	tb
A3 (4%)	1,09	HCl (0,2M)	-	C2 (2%)	12,3	0,9	780	0	Tb	tb
A3 (4%)	1,09	HCl (0,2M)	-	C3 (3,2%)	12,1	0,8	720	1,1	Tb	tb

(tb = demasiado frágil para someter a prueba)

5 Las fibras de quitosano/alginato producidas a partir de alginato A1 tenían propiedades físicas significativamente mejores que aquellas producidas a partir de A2 y A3. Ello se debe a que A2 necesitaba una resistencia al ácido más alta para producir una fibra (0,5M en comparación con 0,2M para A1 y A3), A3 tuvo que utilizarse a una concentración del 4% (ya que un 6% era demasiado viscoso para su uso) y las fibras tanto A2 como A3 tuvieron que producirse a un coeficiente de estiramiento de 1,09 (en comparación con 1,18 para A1) para evitar la rotura del filamento fibroso. En general, el lavado con agua resultó en mejores fibras (en términos tanto de propiedades físicas como de contenido en quitosano).

10 Se postuló que la utilización de un quitosano interrumpido puede resultar en niveles más altos de incorporación de quitosano en la fibra de alginato, ya que los fragmentos (es decir moléculas de menor tamaño molecular que las moléculas parentales de quitosano no interrumpido) deberían poder penetrar más fácilmente en la estructura de las fibras de alginato. Inicialmente, se sometió un único quitosano (C1) a hidrólisis controlada (anteriormente detallada en el Ejemplo 2). Las fibras de ácido algínico (producidas a partir del alginato A1) se pasaron por un baño de coagulación que contenía el quitosano interrumpido (C1, 3,9%). Los resultados de los análisis (químico y físico) de estas fibras se detallan en la Tabla 5.

15

Tabla 4

Aditivo (% p/p)	Coef. Estiram.	1º Baño	2º Baño	3º Baño	Humedad (% p/p)	Cenizas (% p/p)	Na (ppm)	Quitosano (% p/p)	Elong. (%)	Tenacidad (cN/dtex)
A1 (6%)	1,27	HCl (0,2M)	agua	Hidról. C1 (3,9%)	7,9	1,2	100	13,7	14,8	2,4
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	agua	Hidról. C1 (3,9%)	6,4	< 1	130	15,4	20,6	2,6
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	-	Hidról. C1 (3,9%)	8,2	< 1	210	13,4	14,8	2,0

20 Los datos presentados en la Tabla 4 demuestran claramente que la utilización de quitosano interrumpido resulta en un incremento significativo del nivel de incorporación de quitosano en el interior de la fibra y en propiedades físicas mejoradas para ésta (en comparación con los datos correspondientes al quitosano no interrumpido presentado anteriormente en la Tabla 2). Con el quitosano hidrolizado, parece que la ausencia de lavado con agua resultó en una ligera reducción del contenido resultante en quitosano de la fibra.

El tratamiento con quitosano interrumpido resulta en incrementos significativos tanto en la tenacidad de la fibra, y lo que es más, como en el contenido en quitosano de la fibra.

25 Una selección de distintos quitosanos fue hidrolizada posteriormente (C2-4) en las mismas condiciones y se utilizó para tratar un rango de fibras de ácido algínico producidas a partir de las tres muestras diferentes de alginato de sodio indicadas anteriormente (A1-3). Por tanto, las variables incluían el tipo de alginato de sodio, el método de producción de fibra de ácido algínico (concentración de ácido, lavado con agua y no lavado), así como el tipo de quitosano interrumpido y la concentración. Los resultados de los análisis (químico y físico) de estas fibras se detallan en la Tabla 5.

30 Se produjeron y evaluaron también varios otros quitosanos hidrolizados, a saber a partir de Kitosan (A. & E Connock, Cosmetic Grade), quitosano de Tipo 222 (France-Chitine, alta viscosidad) y quitosano de Tipo 242 (France-Chitine, alta pureza). Sin embargo, la totalidad de las fibras producidas utilizando estos quitosanos hidrolizados eran demasiado débiles/frágyles para las muestras físicas.

Las mejores fibras (en términos tanto de incorporación de quitosano como de propiedades físicas) se produjeron utilizando fibras de ácido alginico producidas a partir de alginato de sodio A1 (6%) utilizando un baño de coagulación de ácido clorhídrico (0,2M) y un coeficiente de estiramiento de 1,18 así como el tratamiento posterior de las fibras producidas con quitosano interrumpido C4 (3,9%).

5 Localización del quitosano

Para establecer cómo se incorpora el quitosano dentro de las fibras base, se utilizó una tinción con ninhidrina para detectar la presencia de quitosano en las fibras producidas. Se observa que la intensidad de la tinción tiende a aumentar con una mayor concentración de quitosano. Se estudiaron secciones transversales de fibras producidas con una solución de quitosano a una concentración en quitosano del 3 al 4% en peso/volumen.

- 10 Con soluciones de quitosano a una concentración en quitosano del 3% en peso/volumen y utilizando 3 horas de hidrólisis, apenas signo de tinción, si es que lo hay, está presente para indicar que algo de quitosano, si es que lo hubiere, penetra en la fibra. Con 6 horas de hidrólisis, parece que tiene lugar la rotura de las moléculas de quitosano en fragmentos más pequeños y parece que tiene lugar la penetración del quitosano dentro del núcleo alginato. Con 9 horas de hidrólisis, las secciones transversales muestran progresivamente una tinción más notable y en algunas partes las secciones transversales enteras están totalmente teñidas, indicando que depósitos superficiales son notables en algunas fibras pero que ha tenido lugar en otras una penetración completa. Una vez llevada la hidrólisis hasta 12 ó 15 horas, la tinción es menos efectiva y se detectan ligeramente menos depósitos de quitosano en las secciones transversales de las fibras. Sin embargo, algunas fibras siguen mostrando una penetración total tal como se ilustra en la Fig. 3.

20 Liberación del quitosano de la fibra

Para determinar cómo las fibras que han sido impregnadas de quitosano liberan éste después, se realizaron experimentos de incubación. Las fibras base producidas con una solución de quitosano a una concentración en quitosano del 3% en peso/volumen y donde el quitosano fue hidrolizado durante 3 a 15 horas se incubaron durante 1 a 48 horas. La cantidad de quitosano liberado de las mismas se calculó como porcentaje del peso original de la fibra, se muestran los resultados en la Fig. 4.

25 La Figura 4 muestra que las fibras producidas a partir de condiciones de hidrólisis progresivas liberan quitosano más fácilmente. Puede resultar un fenómeno interesante para un apósito para heridas donde se desee aportar quitosano a la herida por sus propiedades antibacterianas u otras propiedades.

Tabla 5

Aditivo (% p/p)	Coef. Estiram.	1º Baño	2º Baño	3º Baño	Humedad (% p/p)	Cenizas (% p/p)	Na (ppm)	Quitosano (% p/p)	Elong. (%)	Tenacidad (cN/dtex)
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	agua	Hidról. C2 (2%)	11,7	0,1	0,026	11,9	29,3	2,7
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	agua	Hidrol. C3 (3,2%)	11,9	0,3	0,033	7,4	20,5	2,5
A2 (6%)	1,18	HCl (0,5M)	agua	Hidrol. C2 (2%)	11,7	0,3	0,032	16,3	10,9	1,8
A2 (6%)	1,18	HCl (0,5M)	agua	Hidrol. C3 (3,2%)	11,8	0,3	0,045	9,6	5,6	1,2
A3 (4%)	1,09	HCl (0,2M)	agua	Hidrol. C2 (2%)	11,4	0,4	0,026	10,1	6,0	0,7
A3 (4%)	1,09	HCl (0,2M)	agua	Hidrol. C3 (3,2%)	11,8	0,4	0,030	8,8	7,3	0,8
A2 (6%)	1,18	HCl (0,5M)	agua	Hidrol. C4 (1%)	10,9	0,5	-	20,7	tw	tw

A2 (6%)	1,18	HCl (0,5M)	agua	Hidrol. C4 (2%)	11,4	0,6	-	15,5	tw	tw
A2 (6%)	1,18	HCl (0,5M)	agua	Hidrol. C4 (3,9%)	11,9	0,1	-	22,0	10,1	1,4
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	agua	Hidrol. C4 (1%)	10,5	0,5	0,040	2,0	25,0	2,1
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	agua	Hidrol. C4 (2%)	9,9	0,7	0,060	5,4	15,5	1,5
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	agua	Hidrol. C4 (3%)	10,7	0,4	0,030	14,7	19,2	1,5
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	agua	Hidrol. C4 (3,9%)	10,5	0,9	0,030	21,2	35,6	1,8
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M)	agua	Hidrol. C4 (5,0%)	10,1	1,0	0,030	25,2	tb	tb

(tw = demasiado débil para someter a prueba); (tb = demasiado frágil para someter a prueba)

5 Se produjo y analizó también un amplio rango de fibras de control. Éstas incluían fibras de ácido algínico puro y de alginato de calcio (producidas a partir de A1-A3), fibras de quitosano puro (producidas a partir de C1-C4) y un rango de fibras de ácido algínico tratadas con clorhidrato de glucosamina (GlcN·HCl, 3,9%), N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc, 3,9%), un baño de quitosano al 0% (es decir, reactivos de hidrólisis) y un quitosano dializado hidrolizado (es decir, reactivos de hidrólisis eliminados).

10 Se utilizó también quitosano hidrolizado (C4, 3,9%) para fibras de alginato de calcio producidas con un baño de coagulación de cloruro de calcio y fibras de ácido algínico/alginato de calcio producidas con un baño de coagulación de ácido clorhídrico/cloruro de calcio. En la Tabla 6 se muestran los resultados de los análisis de estas fibras. Estos resultados muestran que la presencia de calcio/ausencia de HCl en el 1er baño de coagulación reduce el nivel de incorporación de quitosano dentro de la fibra (Tabla 5: la fibra producida utilizando los mismos materiales/condiciones excepto sin calcio en el 1er baño tiene un nivel de quitosano de ~ 21% peso/peso).

Tabla 6

Aditivo (% p/p)	Coef. Estiram.	1º Baño	2º Baño	3º Baño	Humedad (% p/p)	Cenizas (% p/p)	Na (% p/p)	Ca (% p/p)	Quitosano (% p/p)	Elong. (%)	Tenacidad (cN/dtex)
A1 (6%)	1,18	CaCl ₂ (2%)	agua	Hidrol. C4 (3,9%)	12,8	8,6	0,03	3,32	0,0	7,2	4,4
A1 (6%)	1,18	HCl (0,2M) CaCl ₂ (1%)	agua	Hidrol. C4 (3,9%)	10,9	2,9	0,04	1,02	3,8	10,3	1,8

15 Se llevó a cabo la caracterización de los distintos materiales quitosano de partida utilizados y el quitosano interrumpido producido (en términos de tamaño molecular y grado de acetilación) con el fin de explicar de forma más completa los resultados observados presentados aquí. La información obtenida seleccionada se proporciona en la Tabla 7. A partir de estos datos (y de los datos de las tablas anteriores), los resultados obtenidos con distintos quitosanos interrumpidos y no interrumpidos sugieren que los quitosanos con alta DD (> 70%) producen mejores fibras.

20

Tabla 7

Quitosano	M _p (kDa)	M _n (kDa)	M _w (kDa)	M _z (kDa)	d	DA
Quitosanos no hidrolizados:						
C2	888	210	1215	2938	5,8	0,33
C3	448	134	698	1921	5,2	-
C4	697	144	993	2667	6,9	0,20
Quitosanos hidrolizados:						
C2	14,8	6,6	18,1	36,9	2,7	0,26
C3	5,5	4,1	8,4	16,4	2,0	-
C4	17,7	7,3	32,3	121,2	4,4	0,14

- M_p es simplemente el peso molecular pico. M_n es el número que expresa el peso molecular medio y es el promedio aritmético, es decir, la suma de los pesos moleculares de todas las moléculas dividida entre el número total de moléculas. M_w es el peso molecular medio en peso, es decir el promedio ponderado, siendo la suma del peso molecular elevado al cuadrado de todas las moléculas dividida entre el peso molecular total de todas las moléculas. Otro incremento de la ponderación del promedio da lugar al promedio z. M_n, M_w, M_z y *d* (polidispersidad) son definidas por las ecuaciones detalladas más abajo. w_i es el peso de la molécula *i* con peso molecular M_i, N_i es el número iésimo de moléculas con peso molecular M_i, y *a* es el exponente de la ecuación de Mark-Houwink. Por definición, M_n < M_w < M_z. Un valor *d* cercano a la unidad indica que el polímero tiene una estrecha distribución de pesos moleculares.

$$M_n = \frac{\sum w_i}{\sum N_i} = \frac{\sum (N_i M_i)}{\sum N_i} \quad M_w = \frac{\sum (w_i M_i)}{\sum w_i} = \frac{\sum (N_i M_i^2)}{\sum (N_i M_i)}$$

$$M_z = \frac{\sum (N_i M_i^3)}{\sum (N_i M_i^2)} \quad d = \frac{M_w}{M_n}$$

- También se estudiaron las propiedades antibacterianas de las fibras seleccionadas, se detallan en la Tabla 8, ya que el objetivo de la incorporación significativa de quitosano dentro de la fibra de alginato consiste en dotar de actividad antibacteriana a la fibra. Se realizaron pruebas en matraz vibrante (de acuerdo con ASTM E2149-01 Standard Test Method for Determining the Antimicrobial Activity of Immobilized Antimicrobial Agents under Dynamic Contact Conditions). La reducción bacteriana (en términos de recuento de células bacterianas vivas) después de la inoculación con *Staphylococcus aureus* (bacteria Gram-positiva bien conocida de las heridas colonizadas o infectadas) se midió durante un período de 0-24 horas en:

- (i) matraces que contenían fibras suspendidas en un tampón
- (ii) matraces de (i) cuyas fibras habían sido eliminadas después de las pruebas iniciales
- (iii) matraces que contenían un tampón fresco con fibras secas eliminadas de

- Los resultados muestran que las fibras de ácido algínico tratadas con una solución en baño de quitosano hidrolizado al 3% produjeron la mayor y más eficaz reducción bacteriana al uso inicial (es decir, probablemente cuando se aplica la primera vez a una herida). Sin embargo, las fibras de ácido algínico tratadas con una solución en baño de quitosano hidrolizado al 1% son casi tan eficaces inicialmente que al 3%, y son más eficaces para la lixiviación de los componentes antibacterianos, probablemente fragmentos de quitosano hidrolizado (condición de la prueba (ii)). Todas las fibras reutilizadas siguen siendo capaces de impartir buenas propiedades antibacterianas (condición de la prueba (iii)). Las propiedades antibacterianas más lentas asociadas a la fibra tratada con el baño de quitosano al 0% (en comparación con las fibras tratadas con quitosano hidrolizado) serán debidas a la acidez de las fibras. En comparación, el quitosano y las soluciones de quitosano hidrolizado que han sido dializadas hasta neutralidad muestran claramente el efecto antibacteriano de la liberación con el tiempo de quitosano. El efecto antibacteriano del quitosano dializado

hidrolizado es más rápido que el del quitosano no hidrolizado, probablemente porque las bacterias deben romper en primer lugar el último material.

Las fibras de ácido algínico tratadas con la solución de quitosano hidrolizado (1-5% peso/volumen) tienen excelentes propiedades antibacterianas inmediatas y continuas.

5

Tabla 8

Muestra Tiempo de Incubación	(i) Fibras originales (% de reducción)	(ii) Sol. reutilizada tras eliminar fibras (% de reducción)	(iii) Reutilización de las fibras (% de reducción)
Ácido algínico + hidrol. fibra quitosano (0%)			
1 hora	95,87	> 99,90	99,30
3 horas	> 99,86	> 99,90	> 99,97
6 horas	> 99,99	> 99,90	> 99,97
24 horas	> 99,99	> 99,90	> 99,97
Ácido algínico + hidrol. fibra quitosano (1%)			
1 hora	99,61	> 99,92	99,52
3 horas	> 99,99	> 99,92	> 99,97
6 horas	> 99,99	> 99,92	> 99,97
24 horas	> 99,99	> 99,92	> 99,97
Ácido algínico + hidrol. fibra quitosano (2%)			
1 hora	99,91	> 99,87	98,57
3 horas	> 99,99	> 99,87	> 99,97
6 horas	> 99,99	> 99,87	> 99,97
24 horas	> 99,99	> 99,87	> 99,97
Ácido algínico + hidrol. fibra quitosano (3%)			
1 hora	99,98	> 99,84	99,09
3 horas	> 99,99	> 99,84	> 99,97
6 horas	> 99,99	> 99,84	> 99,97
24 horas	> 99,99	> 99,84	> 99,97
Ácido algínico + hidrol. fibra quitosano (5%)			
1 hora	92,33	91,39	96,60
3 horas	> 99,99	> 99,98	99,94
6 horas	> 99,99	> 99,98	> 99,97
24 horas	> 99,99	> 99,98	> 99,97

ES 2 379 350 T3

Muestra Tiempo de Incubación	(i) Fibras originales (% de reducción)	(ii) Sol. reutilizada tras eliminar fibras (% de reducción)	(iii) Reutilización de las fibras (% de reducción)
Sol. quitosano dializada			
1 hora	78,08		
3 horas	86,76		
6 horas	89,37		
48 horas	99,99		
Solución de quitosano dializada hidrolizada			
1 hora	88,48		
3 horas	98,32		
6 horas	99,47		
48 horas	99,99		

Pruebas en Matraz Vibrante de Fibras de Alginato con Quitosano contra *S. aureus*

Inóculo inicial en cada matraz de *S. aureus* a 0 horas = 660.576 (618) = $4,64 \times 10^6$.

5

Tabla 9

Producto	Tiempo	Media microorganismos remanentes en matraz 1 y 2 (cfu/matraz)	Porcentaje de Reducción/ Matraz
Fibras Alginato Quitosano - 3,9% de quitosano (Hidrólisis de 3 h) (SHB1/196)	1 h	$1,99 \times 10^5$	95,71%
	3 h	$1,82 \times 10^4$	99,61%
	6 h	562,5	99,99%
	24 h	< 375	> 99,99%
Fibras Alginato Quitosano - 3,9% de quitosano (Hidrólisis de 6 h) (SHB1/200)	1 h	$1,09 \times 10^6$	76,51%
	3 h	$2,12 \times 10^5$	95,43%
	6 h	$1,13 \times 10^4$	99,76%
	24 h	< 375	> 99,99%
Fibras Alginato Quitosano - 3,9% de quitosano (Hidrólisis de 9 h) (SHB1/204)	1 h	$1,37 \times 10^5$	97,04%
	3 h	< 375	> 99,99%
	6 h	< 375	> 99,99%
	24 h	< 375	> 99,99%
Fibras Alginato Quitosano - 3,9% de quitosano (Hidrólisis 12 h) (SHB1/208)	1 h	$6,13 \times 10^5$	86,79%
	3 h	$8,81 \times 10^3$	99,81%
	6 h	< 375	> 99,99%

ES 2 379 350 T3

	24 h	< 375	> 99,99%
Fibras Alginato Quitosano - 3,9% de quitosano (Hidrólisis 15 h) (SHB1/212)	1 h	$7,84 \times 10^5$	83,10%
	3 h	$6,00 \times 10^4$	98,71%
	6 h	$2,44 \times 10^3$	99,95%
	24 h	< 375	> 99,99%

Conclusión: Las fibras de alginato-quitosano que incorporan quitosano sometidas a 9 horas de hidrólisis permiten la erradicación microbiana más eficaz.

5 Se debe entender por supuesto que no se pretende limitar la presente invención a las realizaciones anteriores que se describen sólo a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Fibra para el tratamiento de heridas que comprende una fibra base que presenta un material de quitosano, quitina o quitano asociado a la misma, caracterizada porque la fibra para el tratamiento de heridas tiene del 1 al 30% en peso de quitosano, quitina o quitano asociado a la misma, rompiéndose el quitosano, la quitina o el quitano para proporcionar fragmentos de quitosano, quitina o quitano de menor peso molecular, y porque la fibra para el tratamiento de heridas es capaz de liberar quitosano, quitina o quitano.
2. Fibra para el tratamiento de heridas según la reivindicación 1, caracterizada porque la fibra base comprende un material polimérico biodegradable.
- 10 3. Fibra para el tratamiento de heridas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la fibra base comprende un polímero de alginato.
4. Fibra para el tratamiento de heridas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el quitosano tiene un grado de desacetilación superior al 70%.
5. Fibra para el tratamiento de heridas según la reivindicación 4, caracterizada porque los fragmentos de quitosano tienen un peso molecular reducido en el rango de 1 a 150 kDa.
- 15 6. Fibra para el tratamiento de heridas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el quitosano proporciona una capa de revestimiento exterior para la fibra base.
7. Fibra para el tratamiento de heridas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el quitosano penetra en la fibra base hasta al menos cierto punto.
- 20 8. Fibra para el tratamiento de heridas según la reivindicación 7, caracterizada porque la fibra está totalmente impregnada de quitosano.
9. Método para la producción de una fibra para el tratamiento de heridas que comprende las etapas: extrusión de una fibra base, tratamiento de la fibra base con un material de quitosano, quitina o quitano para que el material de quitosano, quitina o quitano forme una asociación con la fibra base, caracterizado porque el quitosano, la quitina o el quitano se rompe antes del tratamiento de la fibra base de modo tal que el quitosano, la quitina o el quitano comprende fragmentos de quitosano, quitina o quitano de peso molecular reducido.
- 25 10. Método según la reivindicación 9, caracterizado porque, antes de la extrusión, la fibra base se prepara mediante la precipitación en ácido en ausencia de iones calcio.
11. Método según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, caracterizado porque la fibra base se trata con un material de quitosano cuya concentración se sitúa en el rango del 2,5 al 5,0% peso/volumen.
- 30 12. Método según la reivindicación 11, caracterizado porque el material de quitosano, quitina o quitano tiene una concentración en el rango del 3,0 al 4,0% en peso/volumen.
13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque el quitosano, la quitina o el quitano está interrumpido por medios biológicos, radiolíticos o químicos.
- 35 14. Método según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque el quitosano, la quitina o el quitano está interrumpido por medios hidrolíticos.
15. Método según la reivindicación 14, caracterizado porque el tiempo empleado en la hidrólisis se sitúa en el rango de 3 a 15 horas.
16. Utilización de las fibras para el tratamiento de heridas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de apósitos, gasas y vendajes médicos
- 40 17. Apósito, gasa o vendaje médico que comprende una fibra para el tratamiento de heridas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

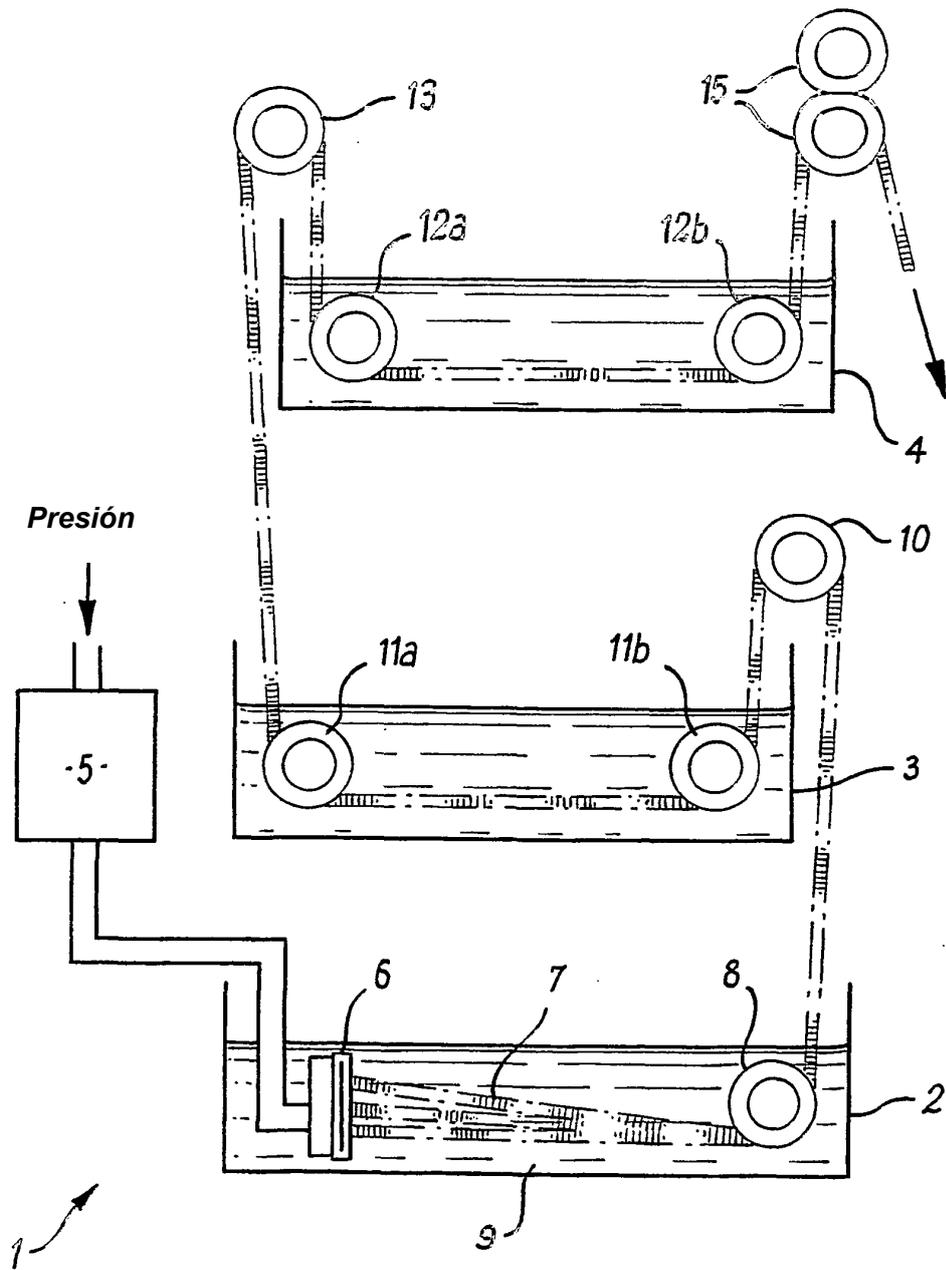


Fig. 1

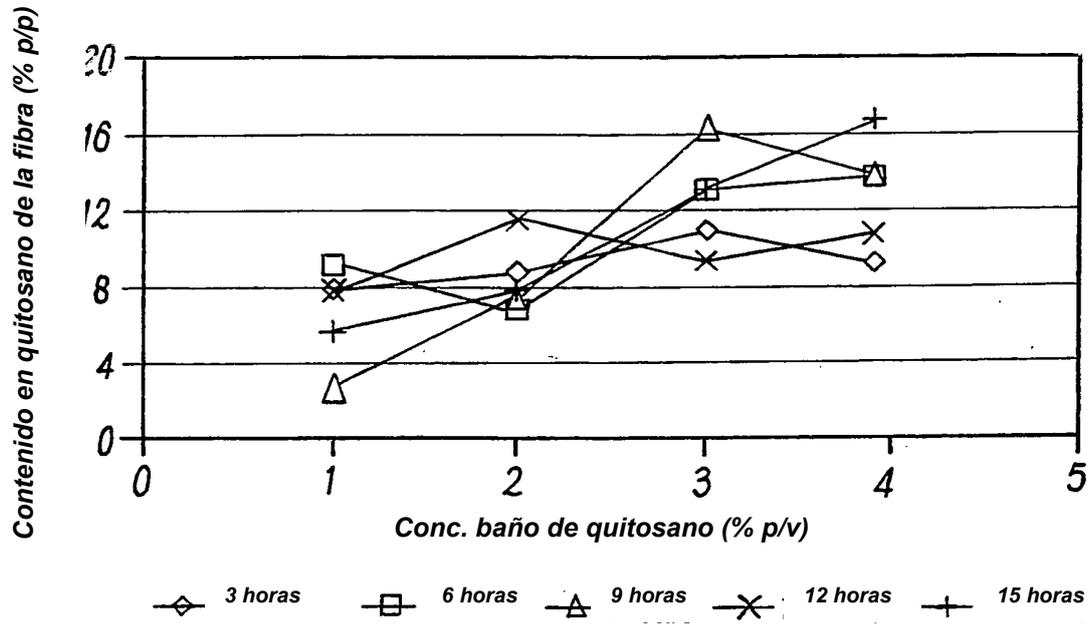


Fig. 2

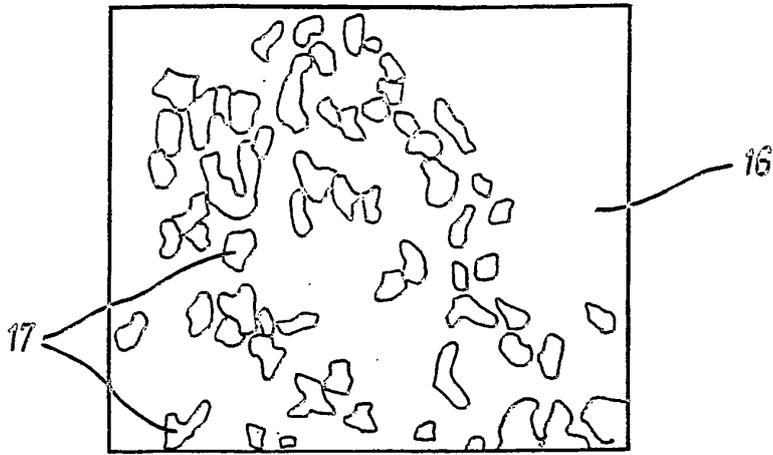


Fig. 3

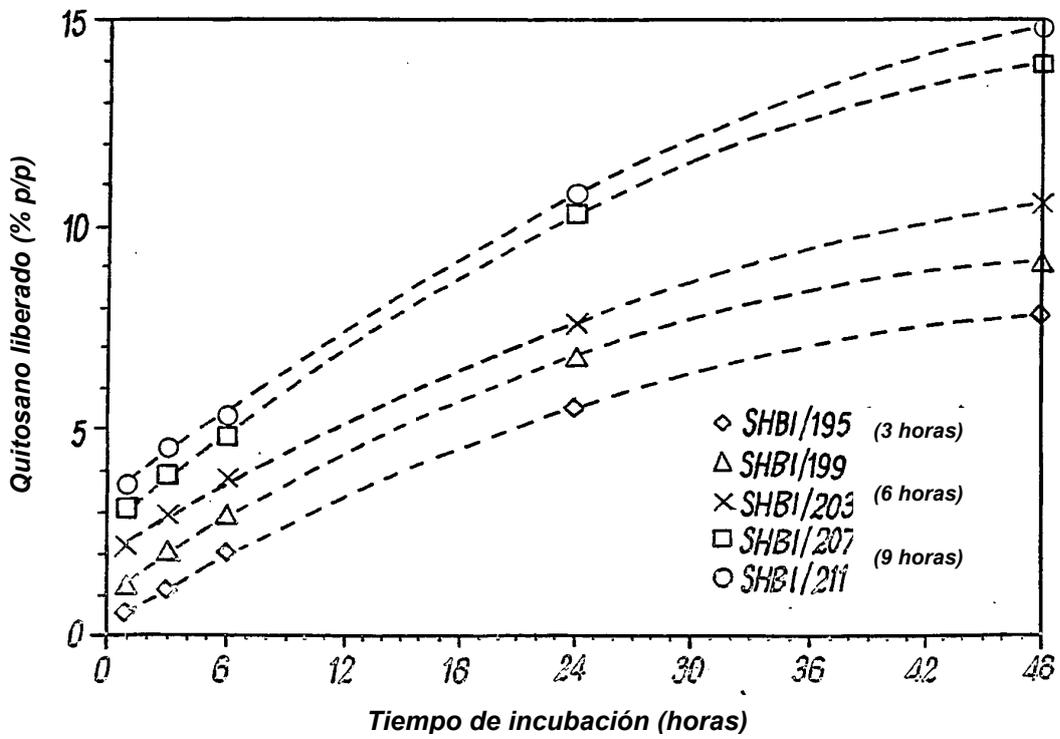


Fig. 4