

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 945**

51 Int. Cl.:

**D01D 5/18** (2006.01)  
**D01D 5/00** (2006.01)  
**D01D 10/00** (2006.01)  
**D01F 1/10** (2006.01)  
**A61L 15/32** (2006.01)  
**A61K 38/48** (2006.01)  
**A61K 38/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2007 E 07700582 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 1998798**

54 Título: **Método de manufactura de apósitos hemostáticos fibrosos**

30 Prioridad:

**28.03.2006 US 743866 P**

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

**04.06.2013**

73 Titular/es:

**LNK CHEMSOLUTIONS, LLC. (100.0%)  
2411 Winchester South  
Lincoln, NE 68512 , US**

72 Inventor/es:

**GUSTAVO LARSEN;  
RUBEN SPRETZ y  
RAFFET VELARDE-ORTIZ**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 405 945 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

Método de manufactura de apósitos hemostáticos fibrosos

## CAMPO TÉCNICO

5 Esta invención se refiere a un método de manufactura de composiciones hemostáticas útiles para reducir y detener la hemorragia de heridas de guerra, de procedimientos quirúrgicos y de traumatismos.

## ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

Esta invención complementa otra invención titulada "Métodos para fabricar una venda hemostática multicomponente", descrita en la solicitud de patente PCT/IB2006/053526 presentada el 27 de septiembre de 2006.

10 Esa invención describe un método para producir una venda hemostática bioabsorbible, flexible y fibrosa en el que uno de los pasos del proceso supone la formación de fibras a partir de la mezcla homogénea, que es esencialmente el paso en el que se crea la base fibrosa del apósito, también denominado soporte o esqueleto de la venda. La presente invención describe un nuevo método de formación de fibras compatible con esta invención anterior. Además, la presente invención puede usarse independientemente para manufacturar un apósito hemostático multicomponente. Del mismo modo, la presente invención hace posible la manufactura de un apósito con una  
15 elevada área superficial por unidad de peso de los principios activos expuestos para provocar una rápida coagulación sanguínea en una herida.

Las composiciones hemostáticas de la presente invención también se denominan generalmente apósitos o vendas para heridas. Durante las tres décadas que precedieron a esta invención, la comprensión de los riesgos de propagación de la hepatitis y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) derivados del uso de sangre y derivados sanguíneos no purificados impidió el desarrollo seguro de apósitos hemostáticos basados en fibrinógeno humano. Sin embargo, las mejoras posteriores en las tecnologías del fibrinógeno recombinante y de factores sanguíneos recombinantes, así como en las técnicas de purificación plasmática, reabrieron las oportunidades para el desarrollo de apósitos hemostáticos.

25 Las fibras para apósitos se preparan normalmente por métodos tales como fusión-soplado, extrusión, otras técnicas de trefilado de fibras e hilado electrostático, o simplemente electrohilado. En este último método, se disuelve un polímero en un disolvente o se funde y se coloca en una pipeta de vidrio como un precursor líquido, es decir, una composición líquida que forma una fibra utilizada para producir las fibras. Se usa un orificio estrecho o una boquilla en un extremo del tubo para alargar o extraer un caudal líquido que forme una fibra. Se aplica un potencial de alta tensión de hasta 50 kilovoltios entre la solución polimérica y un colector cercano a la boquilla. Este proceso puede  
30 producir nanofibras con diámetros de tan solo 50 nanómetros, aunque la red recogida normalmente contiene fibras con diámetros que varían de 30 nanómetros a más de un micrón. La velocidad de producción de este proceso es lenta y normalmente se mide en cantidades que son menores de un gramo por hora por boquilla, y la resistencia de la fibra normalmente es baja, por lo cual se crea una fibra frágil.

35 Los métodos para electrohilar fibras para vendas que contienen proteínas de coagulación también son muy conocidos. Por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º 20060013863 A1 de S.W. Shalaby *et al.*, describe métodos de este tipo y la formación de vendas fibrosas, multicomponente, elastoméricas, elásticas y hemostáticas. Esta técnica anterior, sin embargo, no muestra un recubrimiento de las fibras a escala micrométrica o submicrométrica. Más bien, Shalaby muestra la manera de conseguir fibras bicomponente a través del control del peso molecular del polímero; el tipo de disolvente de hilado y, por tanto, la interacción entre el disolvente y el polímero; la concentración de los polímeros individuales; y los parámetros del electrohilado. Estas técnicas de fabricación de fibras son diferentes de la presente invención, y las fibras correspondientes al núcleo y la cubierta producidas no presentan dispersión del principio activo a nivel molecular o un nivel cercano a este, de modo que no se diferencian las regiones correspondientes al núcleo y la cubierta en las fibras producidas de acuerdo con la presente invención.

45 A pesar de esta técnica anterior, el electrohilado de soluciones proteicas acuosas es normalmente problemático porque la solución química compromete la estabilidad química o la validez de las proteínas. Un enfoque para superar este inconveniente es hilar el apósito justo sobre la herida cuando se necesita. La solicitud PCT WO/1998/003267 de R.A. Coffee es un ejemplo. Electrohilar un apósito directamente sobre una herida tenía el atractivo inicial de producir las fibras directamente a partir de proteínas de coagulación sanguínea, evitando un soporte fibroso y minimizando los problemas de validez o estabilidad proteica de los apósitos prefabricados. Sin embargo, los problemas prácticos al utilizar este enfoque en situaciones que suponen sangrado arterial son que requiere tiempo y un nivel de habilidad del que no suele disponerse en entornos tales como el campo de batalla. Para la aplicación directa por electrohilado de soluciones proteicas acuosas a las heridas, se hicieron evidentes dos problemas adicionales: este enfoque de electrohilado usa mucha más proteína que un simple recubrimiento de fibras poliméricas biocompatibles, tales como aquellas hechas a partir de ácido poliláctico; y, únicamente con que  
50 permanezca una traza de hidrocarburo fluorado en las fibras, el electrohilado de proteínas en hidrocarburos fluorados es citotóxico. La presente invención no produce una venda o un apósito en el momento en que se necesita

en la situación de emergencia. Más bien, es adecuado únicamente para producir la venda en una instalación de manufacturación, embalarla y enviarla para un uso posterior.

5 El método de la presente invención usa un disco rotatorio y no usa una boquilla para crear las fibras de un apósito. Estas fibras pueden formar el apósito entero o pueden usarse como el esqueleto o el soporte fibroso en otros pasos del procesamiento del apósito. Las vendas producidas de acuerdo con la invención se caracterizan por la proximidad de los diferentes componentes que favorecen la coagulación que de lo contrario reaccionarían prematuramente tras el contacto molecular. Las fibras creadas por el método son flexibles y mucho más resistentes que las que se obtendrían de otro modo para vendas eficaces. Otra característica importante de la presente invención es una velocidad de manufactura de las fibras sustancialmente mayor que en los métodos convencionales de electropulverizado y electrohilado con flujo a través de un orificio.

10 La presente invención ofrece la capacidad de incorporar, a escalas molecular, micrométrica y submicrométrica, especies que favorecen la coagulación, tanto naturales como sintéticas, en la composición líquida que forma la fibra utilizada para producir las fibras, y esto es una mejora deseable. Además, el fibrinógeno y/u otras especies de coagulación sanguínea se incorporan en un recubrimiento de las fibras de la venda a escala micrométrica o submicrométrica. Los recubrimientos de fibras a esta escala normalmente suponen un espesor de recubrimiento de alrededor de cinco a una centésima de micrómetro.

15 En la presente invención, el líquido que forma la fibra se introduce en o cerca del centro de un disco rotatorio de modo que las fibras salen despedidas del borde del disco, como consecuencia del giro, sin usar una boquilla. El uso de un dispositivo rotatorio asegura unas velocidades de producción del apósito adecuadas. Tal vez igual de importante es el hecho de que el dispositivo rotatorio equipado con múltiples líneas de alimentación permite una rápida personalización de las fibras en un soporte usando un aparato, simplemente mediante la desconexión de una línea de alimentación y la conexión de otra. Esto es importante porque permite un cambio rápido en la composición de la fibra para un único apósito, por ejemplo, en un modo secuencial, para incluir especies que favorecen la coagulación en un primer conjunto de fibras que de lo contrario reaccionarían químicamente o entrarían en conflicto con las especies que favorecen la coagulación de un segundo conjunto de fibras si se usaran conjuntamente.

20 Un componente significativo de la técnica anterior que incluye fibrinógeno u otras especies de coagulación sanguínea en una venda son los recubrimientos no fibrosos, pero que están normalmente en múltiples capas sobre todo el apósito, lo que es generalmente evidente a simple vista. Un recubrimiento a escala micrométrica o submicrométrica de las fibras supone una distribución más exhaustiva de las especies de coagulación sanguínea y no puede distinguirse a simple vista. En la técnica anterior, la superficie de cada capa de apósito diferente de este tipo expone las especies de coagulación sanguínea a la sangre y al aire circundante. Cada capa diferente de este tipo tiene una dimensión característica, tal como espesor y tamaño de grano, que es mayor que el diámetro de fibra medio y el espesor del recubrimiento de las especies de coagulación sanguínea sobre cualesquiera fibras de la presente invención.

25 En una desviación de la tecnología de las diferentes capas de apósito, la Patente de los Estados Unidos 6.056.970 de K.E. Greenawalt *et al.* muestra una venda fibrosa donde la proteína de coagulación se dispersa a lo largo de toda la composición hemostática, pero no en un recubrimiento a escala molecular del volumen de las fibras en la venda. Más bien, Greenawalt describe una dispersión dentro de las fibras de manera que se capturan dominios comparativamente mayores de la proteína dentro de la estructura de la fibra. Greenawalt también muestra como comprimir las fibras en composiciones similares al papel de modo que se prevenga la activación del fibrinógeno durante el procesamiento. La presente invención es una mejora en el sentido de que se captura la proteína tanto dentro de una fibra como en forma de un recubrimiento a escala micrométrica o submicrométrica de las fibras, de modo que aumenta significativamente el área superficial de exposición de la proteína de coagulación a la sangre.

30 El método de la presente invención ofrece una eficacia en la manufactura significativa al usar un único aparato para producir un apósito fibroso con fibras recubiertas. Evitar pasos del procesamiento que emplean un equipamiento diferente, proporciona una eficacia y una velocidad que no se pueden conseguir en el estado actual de la técnica.

35 El método de la presente invención ofrece flexibilidad en la manufactura en el sentido de que se pueden conseguir fácilmente diferentes niveles de recubrimiento para las especies de coagulación sanguínea con el mismo aparato. Esencialmente, lo que se requiere son líneas de alimentación separadas para introducir las diferentes especies de coagulación sanguínea en el centro del disco rotatorio. Además de flexibilidad, las líneas de alimentación separadas y los recubrimientos separados hacen posible la colocación de las proteínas de coagulación sanguínea en posiciones muy próximas entre sí, incluso cuando dichas proteínas no pueden coexistir juntas en solución o en contacto molecular íntimo. Por ejemplo, el fibrinógeno y la trombina pueden usarse en recubrimientos separados sin que haya una reacción significativa para dar fibrina.

40 Estas capacidades se traducen en un rendimiento sustancialmente mayor que el de los métodos convencionales de electropulverizado y electrohilado con flujo a través de un orificio. Tanto el soporte de la fibra como las especies de coagulación sanguínea pueden producirse y aplicarse secuencialmente sobre un único apósito usando el mismo aparato, y la flexibilidad para producir apósitos a medida para aplicaciones particulares se ve acentuada por la

posibilidad de elegir el orden en el que se introducen en el apósito la fibra y los niveles de recubrimiento de las especies de coagulación sanguínea.

5 Como ejemplo una aplicación secuencial de este tipo en un único apósito, la presente invención hace posible la formación de fibras biopoliméricas que contienen fibrinógeno y, una vez secas, la formación de fibras biopoliméricas que contienen trombina. Este apósito, por tanto, tiene dos capas secas de fibra que contienen diferentes especies que favorecen la coagulación. El apósito se genera usando una unidad de manufactura de apósito modular y único que opera de manera continua. Las fibras producidas en cada ciclo pueden hacerse tan finas como de varios micrómetros cada una. Otro ejemplo consiste en fibras biopoliméricas que primero se producen, a continuación se recubren con fibrinógeno, se vuelven a recubrir con un biopolímero que sirva como un recubrimiento de separación y después se recubren con trombina.

10 Tres elementos clave representan una mejora respecto a la técnica anterior relacionada con estructuras de apósitos con trombina y fibrinógeno fibrosas. Primero, la dispersión de los recubrimientos proteicos en el intervalo micrométrico y submicrométrico garantiza una elevada área superficial por unidad de peso expuesta a la sangre que brota de una herida arterial, lo que es esencial para la formación del coágulo en cuestión de segundos. En segundo lugar, las proteínas tales como la trombina y el fibrinógeno que, de lo contrario, iniciarían las reacciones en cascada de la coagulación sanguínea tras el contacto molecular, lo que por tanto reduciría significativamente la validez del apósito hemostático, se mantienen en recubrimientos separados pero, lo que es más importante, a unas distancias que varían de un micrón a un milímetro para asegurar una rápida interacción entre esas dos proteínas de la cascada de coagulación tras el contacto con sangre de una herida. En tercer lugar, el soporte de fibras biocompatibles ultrafino está diseñado para proporcionar un fuerte efecto de soporte durante la formación de un coágulo sanguíneo en el sitio de la herida arterial.

15 Hay varios agentes sintéticos que pueden mejorar potencialmente el rendimiento de los apósitos hemostáticos basados en fibrinógeno, aparte de los naturales tales como la trombina, pretrombina, factor XIIIa y otros factores de coagulación sanguínea. Muy recientemente, se ha descrito que el uso del galato de propilo y otros derivados de galato incrementa el rendimiento de las vendas hemostáticas basadas en fibrinógeno con soportes de venda hemostáticos, producidos, entre otras cosas, a partir de colágeno. La Patente de los Estados Unidos 6.891.077 de S.W. Rothwell *et al.*, es un ejemplo que describe este uso. El galato de propilo también se usa en la industria alimentaria como un aditivo antioxidante para aceites y grasas. La presente invención introduce de manera novedosa la opción de ocluir galato de propilo y sus derivados dentro de las fibras de la venda. La patente de Rothwell muestra un método para añadir una solución de galato de propilo a un apósito, pero no menciona el uso de galato de propilo dispersado en el volumen de las fibras.

20 El ejército de los Estados Unidos ha usado recientemente un apósito de fibrinógeno con un soporte de quitosano en el campo de batalla. Aparte del quitosano, que es un biopolímero derivado de la quitina de los crustáceos, se pueden considerar otros polímeros tales como, pero no limitados a, el ácido poliláctico y el ácido poliláctico-co-glicólico y combinaciones de estos, como buenos precursores de fibras de una venda para una herida que contiene fibrinógeno. El ácido poliláctico y el ácido poliláctico-co-glicólico son degradados *in vivo* por hidrólisis (actividad esterasa) para dar ácido láctico y ácido glicólico, respectivamente, los cuales son incorporados posteriormente al ciclo metabólico del ácido tricarbóxico. Aparte del ácido poliláctico y el ácido poliláctico-co-glicólico, se pueden usar otros polímeros bioabsorbibles tales como, pero no limitados a, la policaprolactona y copolímeros resultantes de combinaciones de esta, como precursores de fibras de vendas hemostáticas y la presente invención permite una total utilización de estos materiales mezclados completamente con las fibras del apósito.

25 El fibrinógeno ha sido procesado recientemente para dar fibras por electrohilado a partir de soluciones de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol. Aparte de ser hidrosolubles, las proteínas son a menudo solubles en alcoholes perfluorados tales como el 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol y 2,2,2-trifluoroisopropanol. La toxicidad aguda del 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol, sin embargo, está bien documentada. A pesar de los problemas de toxicidad aguda, en varias solicitudes de patente todavía se describen métodos para el electrohilado directo de soluciones proteicas en disolventes orgánicos para producir vendas para heridas y hemostáticas. Por ejemplo, dos de estas incluyen las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.<sup>os</sup> 20040037813 para colágeno electrohilado y 20040229333 para fibrina electroprocesada.

30 El vertido de un fluido en o cerca del centro de un disco rotatorio en presencia de campos eléctricos como forma de atomizar un líquido es muy conocido. Aparte de su uso tradicional para pulverizar pintura, Balachandran y Bailey, por ejemplo, (W. Balachandran y A.G. Bailey, "The Dispersion of Liquids Using Centrifugal and Electrostatic Forces", IEEE *Transactions on Industry Applications*, vol. 1A-20, N.º 3, 682-686 (1984)) describieron las maneras por las cuales aceites hidrocarbonados con valores de resistividad variables son acelerados desde el extremo del disco rotatorio hacia un electrodo contador anular.

35 Esta técnica anterior no muestra cómo manufacturar un apósito ni describe los elementos necesarios para crear un apósito hemostático funcional compuesto de fibras recubiertas o fibras multicomponente ensambladas en una venda. La presente invención utiliza un aparato de disco rotatorio con un innovador conjunto de condiciones de control para manufacturar un apósito hemostático fibroso con cualidades carentes en la técnica de la manufactura de vendas hemostáticas y necesarias para su mejora.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

PROBLEMA TÉCNICO

5 Se necesita una venda que esponga la sangre a una gran área superficial por unidad de peso de proteína de coagulación, dado que la utilización de grandes cantidades de proteínas de la cascada de coagulación en una venda hemostática tiene un coste prohibitivo para el desarrollo de un producto eficaz para usar tanto en el mercado militar como en el civil.

Se necesita un método de manufactura de fibras usadas en una venda hemostática que promueva la coagulación sanguínea de manera rápida y eficaz.

10 Se necesita un método de manufactura de fibras usadas en una venda hemostática que permita una rápida personalización de las fibras usando un aparato.

Se necesita un método de manufactura de apósitos que sea fiable y capaz de producir de manera continua fibras usadas en vendas hemostáticas.

Se necesita un método de manufactura de fibras usadas en una venda hemostática que haga posible la inclusión de especies de coagulación sanguínea dentro de las fibras.

15 Se necesita un método de manufactura de fibras usadas en una venda hemostática que permita el recubrimiento de las fibras con especies de coagulación sanguínea.

Se necesita un método de manufactura de fibras usadas en una venda hemostática que sean lo suficientemente robustas y flexibles para adaptarse a las variedades de sitios de las heridas.

SOLUCIÓN TÉCNICA

20 Un método de manufactura de una venda hemostática fibrosa flexible y robusta mediante la producción de fibras que espongan en grado máximo el área superficial por unidad de peso de los principios activos como una manera de facilitar el proceso de formación del coágulo y como una manera de minimizar el desaprovechamiento de los principios activos. Las fibras de la venda se recubren con, o contienen a escala molecular dentro de las fibras, especies que favorecen la coagulación biológicas o no biológicas activas. El método emplea un disco rotatorio rodeado por un colector entre los que hay una diferencia de potencial eléctrico. Se libera un precursor de fibras biocompatibles líquido en o cerca del centro del disco, el cual está rotando, preferentemente a una velocidad comprendida en el intervalo de alrededor de 300 a 100 000 revoluciones por minuto. El precursor de fibras líquido contiene opcionalmente una o más especies que favorecen la coagulación biológicas o no biológicas activas. El colector preferido está hecho de malla de alambre y el tamaño de la malla se determina de acuerdo con la textura deseada de la esterilla fibrosa. El precursor de fibras líquido que se libera en o cerca del centro del disco es acelerado hacia el extremo del disco por la acción combinada del campo eléctrico y las fuerzas centrífugas que actúan sobre el disco rotatorio. Una diferencia de potencial eléctrico preferida varía en el intervalo de 3 a 60 kilovoltios, y el intervalo preferido para el flujo varía entre alrededor de 5 y 5000 mililitros por hora para discos con diámetros comprendidos en el intervalo de 5 a 70 milímetros, y separaciones entre el borde del disco y el colector de entre 5 y 100 centímetros. A continuación, las fibras se recubren opcionalmente con especies de coagulación sanguínea. El paso del recubrimiento se lleva a cabo mediante una de las diferentes técnicas que incluyen (a) introducir las especies que favorecen la coagulación en el centro del objeto rotatorio de modo que dicho líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, y pueda recubrir las fibras; (b) pulverizar las fibras usando electropulverizado húmedo o en seco; (c) sumergir las fibras en una solución que contenga las especies que favorecen la coagulación, lo que provoca la impregnación húmeda de las fibras.

EFFECTOS VENTAJOSOS

45 La presente invención resuelve los problemas técnicos mencionados anteriormente. Hace posible la manufactura de un apósito con una elevada área superficial por unidad de peso de los principios activos expuestos para provocar una rápida coagulación sanguínea en las peores, tales como una herida caracterizada por sangrado arterial. Las vendas producidas de acuerdo con la invención se caracterizan por la proximidad de los diferentes componentes que favorecen la coagulación que, de lo contrario, reaccionarían prematuramente tras el contacto molecular.

50 La presente invención hace posible la manufactura de fibras usadas en una venda hemostática a una velocidad mayor de lo que es posible usando los métodos actuales de electrohilado basados en una boquilla u orificio y sus efectos de soporte en las esterillas de fibras ultrafinas son especialmente importantes para la formación de un coágulo sanguíneo en periodos de tiempo cortos.

La presente invención permite una rápida personalización de las fibras de una venda hemostática, usando opcionalmente un aparato, a la vez que previene la reacción adversa de las especies que favorecen la coagulación de un primer conjunto de fibras con las especies que favorecen la coagulación de un segundo conjunto de fibras del mismo soporte.

La presente invención proporciona una capacidad para manufacturar apósitos separados en una operación de manufactura continua que emplea dispositivos de manufactura de apósitos modulares. La modularidad garantiza que la invención pueda utilizarse en un marco de manufactura con líneas múltiples que operan de manera independiente para crear redundancia en la manufactura de apósitos y, por consiguiente, mejorar la eficacia y la operación continuada del proceso incluso cuando uno o más de los dispositivos experimentan problemas operativos.

La presente invención hace posible que las especies de coagulación sanguínea sean incluidas dentro de las fibras usadas en una venda hemostática. Hace posible el uso del galato de propilo, sus derivados y otros productos químicos adyuvantes de la coagulación no biológicos mediante la dispersión de esos productos químicos dentro de las fibras usadas en una venda hemostática.

La presente invención hace posible la manufactura de fibras poliméricas biocompatibles usadas en una venda hemostática que sean lo suficientemente robustas y flexibles para adaptarse a las variedades de sitios de heridas. Doblar una venda hemostática fibrosa con un grosor submilimétrico, preparada usando los métodos de la presente invención, podría dar lugar a un parche más grueso y más robusto para tratar una herida hemorrágica.

#### DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 es un diagrama de bloques de los pasos de las realizaciones preferidas de la invención.

La FIG. 2 ilustra el dispositivo usado en las realizaciones preferidas de la invención.

La FIG. 3 es una micrografía de las fibras creadas usando un método de la invención.

#### EL MEJOR MODO

Aunque esta invención acepta realizaciones de muchas formas diferentes, las realizaciones preferidas de la invención se muestran en los dibujos y se describirán en la presente con detalle, sobrentendiendo que la presente descripción se ha de considerar como una ejemplificación de los principios de la invención y no se pretende que limite el amplio alcance de la invención a las realizaciones ilustradas.

Las realizaciones de la invención descritas en la presente usan un precursor de fibras biocompatibles líquido, que se denomina también polímeros biocompatibles en solución, para producir las fibras que componen una venda hemostática. Se pretende que el término "líquido" tenga una definición amplia. Un líquido se obtiene normalmente suspendiendo o disolviendo uno o más precursores de fibras biocompatibles en un disolvente. El disolvente puede incluir compuestos terapéuticos y adyuvantes del procesamiento. Por tanto, el término "líquido" incluye una solución o suspensión de un precursor de fibras biocompatibles y también puede contener especies terapéuticas, o combinaciones de estos.

Las soluciones de disolventes típicas incluyen acetato de etilo, glicerol, etanol, agua, acetona, plastificantes, polietilenglicol, glicerol, otros polioles, albúmina, fluidos supercríticos o sus mezclas. Un ejemplo de un fluido supercrítico es el dióxido de carbono y agua. Tales disolventes y adyuvantes del procesamiento son conocidos en la técnica. Los disolventes más recientes de este tipo son los fluidos supercríticos, que han sido propuestos como disolventes para obtener fibras biocompatibles mediante el electrohilado, como muestran Tepper *et al.*, de Virginia Tech en "Supercritical CO<sub>2</sub>-Assisted Electrospinning" *The Journal of Supercritical Fluids*, 31(3), 329-334 (2005). Los fluidos supercríticos se producen normalmente a presiones muy altas y altas temperaturas, y se comportan como líquidos para los propósitos de la presente invención. Una ventaja tecnológica de usar fluidos supercríticos como disolventes es que después de producir las fibras, la cámara de procesamiento se despresuriza y el disolvente se elimina de las fibras por evaporación natural a presiones más bajas.

El precursor de fibras biocompatibles puede contener especies de coagulación sanguínea biológicas o no biológicas también denominadas especies que favorecen la coagulación o ingredientes que favorecen la coagulación. Las fibras producidas de acuerdo con la invención también pueden tener un recubrimiento a escala molecular de una especie que favorece la coagulación. Cuando una venda, que es producida a partir de fibras producidas de acuerdo con la invención, entra en contacto por primera vez con la sangre, la sangre es expuesta a un área por unidad de peso de especies que favorecen la coagulación sanguínea significativamente mayor de lo que es posible con las vendas actuales. El uso de cualesquiera de los procesos de la invención da como resultado una venda hemostática biocompatible y flexible de fibras que promueve la coagulación sanguínea cuando se aplica sobre una herida.

Los precursores de fibras biocompatibles preferidos son el ácido poliláctico, ácido poliláctico-glicólico, quitosano, quitina, policaprolactona, óxido de polietileno, polietilenglicol, polisacáridos modificados y no modificados, poliaminoácidos sintéticos modificados y no modificados, proteínas, ácido poli (beta-hidroxibutírico), ácido poli (beta-hidroxivalérico), polidioxanona, polifosfaceno, tereftalato de polietileno, ácido politartrónico, ácido polimálico, proteínas hemostáticas y combinaciones de estos. También se pueden usar los copolímeros en bloque y al azar que resultan de los polímeros enunciados en la frase anterior. También se pueden incluir otros agentes terapéuticos que no afecten de manera adversa la función hemostática de la venda.

Las especies biológicas de coagulación sanguínea son proteínas naturales extraídas de plasma sanguíneo animal o humano que inducen la coagulación sanguínea. Tales proteínas también se obtienen a partir de animales superiores transgénicos o a través de métodos de ingeniería genética y recombinante que usan microorganismos. Una proteína preferida de especies de coagulación sanguínea de este tipo es el fibrinógeno. El fibrinógeno plasmático humano está asociado molecularmente, de manera prácticamente invariante, con otro componente de la cascada de coagulación sanguínea, concretamente el factor XIII, de modo que un recubrimiento de fibras de fibrinógeno de origen humano en un apósito de acuerdo con la invención está acompañado por otra especie de coagulación sanguínea, por ejemplo, en un recubrimiento de fibras separado o mezclada en la estructura molecular de la fibra. Otras proteínas de especies de coagulación sanguínea que pueden ser usadas solas o en combinación, únicamente si la combinación no compromete la funcionalidad biológica de ninguno de los componentes proteicos de la mezcla cuando se aplica sobre una herida, son: la trombina, protrombina, pretrombina, el factor von Willebrand, factor XIII, factor XIIIa, fibronectina, fibrina, aptrotina, antiplasmina, alfa-2-macroglobulina, plasminógeno, alfa-1-antitripsina e inhibidores del activador de la plasmina, tales como, pero no limitados a, PAI-1 o PAI-2 y combinaciones de estos. La trombina cataliza la conversión del fibrinógeno en fibrina en presencia de humedad, que es esencialmente el esqueleto del coágulo sanguíneo. De modo que estas dos proteínas no pueden usarse juntas en la mezcla homogénea, ni en el precursor ni en la mezcla de recubrimiento, a menos que sus soluciones acuosas se manipulen a temperaturas por debajo de los cero grados Celsius, como se discute en la solicitud de patente WO2007/135492. Otras proteínas que reaccionen de manera adversa cuando se mezclen no pueden combinarse en una mezcla.

Las especies de coagulación sanguínea no biológicas son productos químicos no proteicos adyuvantes de la coagulación sanguínea y de la estabilización del coágulo y que, normalmente, incluyen sales cálcicas, galato de propilo y otros derivados del ácido gálico, ácido épsilon-aminocaproico, ácido tranexámico, ácido *p*-aminometilbenzoico y otros medicamentos hemostáticos. El galato de propilo y sus derivados químicos están considerados como agentes de agregación plaquetaria sanguínea.

Cuando una venda de la presente invención se aplica sobre una herida, los ingredientes que favorecen la coagulación en la fibra o que recubren la fibra complementan y suplementan las proteínas que inducen la coagulación presentes de manera natural en la sangre que se libera de una herida. Estos ingredientes que favorecen la coagulación interactúan químicamente en el entorno acuoso de la sangre para promover rápidamente la formación de un coágulo. Los componentes del plasma sanguíneo, llamados factores de coagulación, responden en una cascada compleja para formar hebras de fibrina. En una herida arterial, los factores limitantes de la velocidad de formación de un coágulo resistente en cuestión de segundos o unos pocos minutos es la disponibilidad de los ingredientes que favorecen la coagulación, especialmente fibrinógeno y trombina, en cantidades suficientes.

La FIG. 2 ilustra el aparato usado con los dos métodos preferidos de la invención. El aparato es, esencialmente, un objeto que puede rotar (240), que tiene preferentemente una forma de disco como la mostrada, al menos un depósito y un conjunto de tubos (270) para conducir o introducir el líquido en el centro del disco rotatorio, en su superficie, y un colector (210) o pared colectora, normalmente una superficie reticular de alambre que rodea el disco rotatorio para recoger las fibras creadas cuando los filamentos líquidos (250) salen despedidos del borde del disco como consecuencia del giro. El disco rotatorio y la pared colectora están a potenciales eléctricos diferentes, lo que ayuda en la formación y recogida de las fibras. La FIG. 2 muestra el disco rotatorio a un potencial de tierra (220) y la pared colectora con un potencial eléctrico positivo (230), pero esto puede invertirse con el disco rotatorio a un potencial eléctrico positivo y la pared colectora a un potencial de tierra.

El objeto rotatorio (240) incluido en la invención puede tener cualquier configuración que normalmente haga que salgan despedidos los filamentos líquidos que se convierten en fibras, como consecuencia del giro, en tránsito hacia un colector. Por ejemplo, el objeto rotatorio puede utilizar discos múltiples apilados unos sobre otros para crear una pila de discos donde cada disco individual puede hacer que las fibras salgan despedidas como consecuencia del giro. Además, el cuerpo rotatorio puede tener varias formas, desde una forma de taza a una forma de cuenco invertido o cualquier otra forma que pueda hacer que salgan despedidas las fibras como consecuencia del giro. Aunque no hay un límite para el diámetro del cuerpo rotatorio, para la mayoría de las operaciones preferidas un disco tiene normalmente un diámetro de alrededor de 2 centímetros. De forma similar, no hay límite para la velocidad rotacional del cuerpo rotatorio y, para la mayoría de las operaciones preferidas, un disco rota a una velocidad que varía en el intervalo de 300 a 100 000 revoluciones por minuto. La rotación (260) a través de su eje, por ejemplo, puede conseguirse con fuerzas neumáticas, eléctricas o de otro tipo.

Aunque se pueden usar un único depósito y conjunto de tubos (270), la FIG. 2 muestra tres depósitos y conjuntos de tubos conectados a un colector de suministro de flujo para ilustrar una realización con múltiples depósitos. En este caso, los agujeros alrededor de la circunferencia de un eje rotacional hueco depositan el líquido en la superficie del objeto rotatorio. De manera alternativa, los tubos pueden extenderse hacia abajo hasta muy cerca de la superficie. En cualquier caso, el colector de suministro de flujo simplifica el proceso del recubrimiento secuencial de múltiples precursores de fibras y factores que favorecen la coagulación biológicos y no biológicos. Hace posible la manufactura de una formulación personalizada de un apósito hemostático con un aparato que añade una secuencia de recubrimientos sobre las fibras mediante la activación secuencial de válvulas para detener el flujo o liberar materiales de depósitos separados. Por ejemplo, un depósito y conjunto de tubos pueden portar una solución de un polímero biocompatible, tal como ácido poliláctico, el siguiente puede portar una solución de fibrinógeno y el tercero puede portar una solución de trombina.

La invención incluye cualquier configuración del colector (210), incluso una pared rectilínea menos que óptima que no interceptaría todas las fibras o especies que favorecen la coagulación que salen del cuerpo rotatorio. El colector puede ser una cinta circular móvil o una cinta con otras formas que permita la manufactura continua de apósitos.

5 Una diferencia de potencial eléctrico satisfactoria típica entre el objeto rotatorio y la pared colectora varía en el intervalo de 3 a 60 kilovoltios. El colector puede ser eléctricamente positivo y el objeto rotatorio tener un potencial de tierra, o el colector puede tener un potencial de tierra y el objeto rotatorio ser eléctricamente positivo. La diferencia de potencial eléctrico mantenida entre el objeto rotatorio y el colector crea una carga eléctrica en la materia transportada desde el objeto rotatorio hasta el colector, facilita la formación de un ligamento líquido y asiste en el transporte de las fibras o el material de recubrimiento hasta el colector.

10 Un campo magnético también puede servir como una alternativa al campo eléctrico en circunstancias particulares. Por ejemplo, si una formulación que favorece la coagulación biocompatible tiene propiedades ferrofluídicas, podría ser acelerada hacia el colector con un campo magnético en lugar de un campo eléctrico. Sin embargo, no se prefiere esta alternativa porque las fuerzas magnéticas tienen un alcance menor y, por tanto, se requeriría un gran electroimán para conseguir la influencia requerida sobre el fluido que se desplaza desde el disco hasta el colector.

15 Por tanto, al llevar a cabo los métodos de la invención, los parámetros operativos, tales como las velocidades rotacionales del disco, tensiones y velocidades de flujo, pueden ajustarse en cada paso para producir los resultados deseados.

20 La FIG. 1a ilustra el primer método preferido que crea fibras que tienen especies que favorecen la coagulación mezcladas dentro de las fibras, las cuales también pueden estar recubiertas. La FIG. 1b ilustra el segundo método preferido que crea fibras y las recubre con especies que favorecen la coagulación.

25 La FIG. 1a muestra los pasos de la primera realización preferida de la invención en la cual se produce una venda hemostática mediante el uso de un objeto rotatorio, normalmente un disco, para hacer que salgan despedidas, como consecuencia del giro, fibras producidas a partir de un precursor de fibras biocompatible líquido depositado en el centro del objeto rotatorio. Las fibras creadas al salir despedidas del disco, como consecuencia del giro, se depositan sobre un colector situado a una distancia del objeto rotatorio tal que las fibras forman una capa sobre el colector. Por consiguiente, los cuatro pasos de esta realización son: introducir un precursor de fibras biocompatibles líquido que contiene una o más especies que favorecen la coagulación biológicas o no biológicas activas en el centro del objeto rotatorio de modo que el líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, y pueda formar un primer conjunto de fibras (11a); depositar las fibras del primer conjunto de fibras sobre un colector situado a una distancia tal del objeto rotatorio que se cree una capa de fibras y donde se mantiene una diferencia de potencial eléctrico entre el objeto rotatorio y el colector (12a); introducir un precursor de fibras biocompatibles líquido que contiene una o más especies que favorecen la coagulación biológicas o no biológicas activas diferentes de aquellas del paso (a) en el centro del objeto rotatorio de modo que el líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, y formar un segundo conjunto de fibras (13a); y depositar fibras del segundo conjunto de fibras sobre el colector (14a).

35 El primer paso (11a) de la primera realización preferida consiste en introducir un precursor de fibras biocompatibles líquido que contiene una o más especies que favorecen la coagulación biológicas o no biológicas activas en el centro del objeto rotatorio de modo que el líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, y pueda formar el primer conjunto de fibras. En esta realización, se mezclan el precursor de las fibras y las especies que favorecen la coagulación de modo que cuando se produce la fibra, esta contiene una o más especies que favorecen la coagulación. La velocidad de flujo del precursor de fibras biocompatible líquido se optimiza normalmente en función del diámetro del objeto rotatorio, la distancia hasta el colector y la velocidad de evaporación del disolvente. Se usa una velocidad de flujo preferida de entre 5 y 5000 mililitros por hora para objetos rotatorios que tienen diámetros comprendidos en el intervalo de 5 a 70 milímetros con una distancia al colector de alrededor de 30 centímetros. Los disolventes usados en la invención para preparar el precursor de fibras biocompatibles líquido se escogen en parte en función de su capacidad para evaporarse total o parcialmente durante el tiempo de vuelo de la materia cargada que se desplaza desde el extremo del disco rotatorio hasta el colector, y el operario puede opcionalmente secar la esterilla fibrosa depositada en la superficie del colector de varias maneras, tales como la generación de vacío o con una corriente de aire.

40 El segundo paso (12a) de la primera realización preferida consiste en depositar las fibras del primer conjunto de fibras sobre un colector situado a una distancia tal del objeto rotatorio que se cree una capa de fibras y donde se mantiene una diferencia de potencial eléctrico entre el objeto rotatorio y el colector. El colector es preferentemente una malla de alambre cilíndrica, pero puede ser cualquier superficie capaz de retener las fibras creadas al salir despedidas del objeto rotatorio como consecuencia del giro. Si se usa una malla de alambre, el tamaño de la malla se determina preferentemente de acuerdo con la textura deseada de la esterilla fibrosa. La distancia entre el colector y el objeto rotatorio es función de la velocidad de rotación y del diámetro del objeto rotatorio. Una distancia entre el extremo del disco y el colector en el intervalo de alrededor de 5 a 100 centímetros es normalmente satisfactoria. Opcionalmente, las fibras depositadas en el colector se secan de manera activa.

El tercer paso (13a) de la primera realización preferida consiste en introducir un precursor de fibras biocompatibles líquido que contiene una o más especies que favorecen la coagulación biológicas o no biológicas activas diferentes de aquellas del paso (a) en el centro del objeto rotatorio de modo que el líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, y, pueda formar un segundo conjunto de fibras. Las especies que favorecen la coagulación de este paso son preferentemente las que reaccionarán con aquellas del primer paso para formar un coágulo cuando estén en presencia sangre. Por ejemplo, si en el primer paso se usa fibrinógeno, entonces se puede usar trombina en el tercer paso.

El cuarto paso (14a) de la primera realización preferida consiste en depositar fibras del segundo conjunto de fibras sobre el colector. La acción combinada del campo eléctrico creado por la diferencia de potencial eléctrico y las fuerzas centrífugas creadas por la rotación del cuerpo rotatorio hace que salgan despedidas las fibras del cuerpo rotatorio, como consecuencia del giro, hacia el colector. El colector, que se ha colocado a una distancia para intersecar el vector de vuelo de las fibras, captura las fibras y las retiene según se depositan en el colector. Opcionalmente, las fibras depositadas en el colector se secan antes de depositar fibras del segundo conjunto de fibras. El secado activo puede llevarse a cabo mediante técnicas muy conocidas, tales como con una corriente de aire o mediante la generación de vacío.

La deposición de fibras del segundo conjunto de fibras sobre el colector puede llevarse a cabo de modo que las fibras del segundo conjunto de fibras se depositen sobre las fibras del primer conjunto de fibras en el colector. Se puede elegir esta opción cuando no hay problemas de compatibilidad química al hacerlo y para acelerar la manufactura de una venda. De manera alternativa, las fibras pueden depositarse sobre el colector en una posición diferente de la de las fibras del primer conjunto de fibras en el colector. Esto ofrece la oportunidad de mantener la separación química de las fibras recubiertas de manera diferente hasta que estén secas y de minimizar la posibilidad de que se produzca una reacción química entre dos fibras diferentes. La recogida de las fibras de dos conjuntos en diferentes posiciones del colector también ofrece la oportunidad de recubrir por separado las fibras de los dos conjuntos con especies que favorecen la coagulación químicamente incompatibles y combinar a continuación las fibras secas del primer conjunto de fibras con fibras secas del segundo conjunto de fibras.

La FIG. 1b ilustra los pasos del segundo método preferido de la invención en el que las fibras se preparan a partir de un precursor de fibras biocompatibles líquido que sale despedido del cuerpo rotatorio como consecuencia del giro. A continuación, las fibras se recubren con especies que favorecen la coagulación. Los pasos del segundo método preferido incluyen: introducir un precursor de fibras biocompatibles líquido en el centro del objeto rotatorio de modo que el líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, y pueda formar las fibras (11b); depositar las fibras formadas de esta manera sobre un colector situado a una distancia tal del objeto rotatorio que se cree una capa de fibras y donde se mantiene una diferencia de potencial eléctrico entre el objeto rotatorio y el colector (12b); y recubrir las fibras con una o más especies que favorecen la coagulación (13b).

El primer paso (11b) de la segunda realización preferida consiste en introducir un precursor de fibras biocompatibles líquido en el centro del objeto rotatorio de modo que el líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, y, pueda formar fibras. En esta realización, el precursor de fibras biocompatibles líquido no contiene ninguna especie que favorece la coagulación. Opcionalmente, el precursor de fibras biocompatibles líquido contiene una o más especies que favorecen la coagulación biológicas o no biológicas activas.

El segundo paso (12b) de la segunda realización preferida consiste en depositar las fibras formadas de esta manera sobre un colector situado a una distancia tal del objeto rotatorio que se cree una capa de fibras y donde se mantiene una diferencia de potencial eléctrico entre el objeto rotatorio y el colector. Este paso es idéntico al de la primera realización preferida explicado anteriormente. Se eligen los tiempos de recogida y otras variables de operación de modo que produzcan el diámetro de fibra medio y el espesor de la esterilla fibrosa deseados. Opcionalmente, se secan las fibras depositadas en el colector. El secado activo puede llevarse a cabo mediante técnicas muy conocidas, tales como con una corriente de aire o la generación de vacío.

El tercer paso (13b) de la segunda realización preferida consiste en recubrir las fibras con una o más especies que favorecen la coagulación. El paso de recubrimiento puede llevarse a cabo con cualesquier procesos que de hecho recubran las fibras y preferentemente en recubrimientos submicrométricos, o dispersiones o recubrimientos a escala molecular. El método de recubrimiento preferido consiste en introducir las especies que favorecen la coagulación en el centro del objeto rotatorio de modo que dicho líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, y pueda recubrir las fibras. Se prefiere este método porque usa el mismo aparato para producir las fibras y recubrir las fibras. Algunas proteínas, p. ej., el factor XIIIa y el fibrinógeno, pueden recubrirse en el mismo paso gracias a su compatibilidad química. Opcionalmente, puede secarse cada recubrimiento antes de proceder a realizar otro recubrimiento. La presencia de disolventes y/o humedad en el producto de depósito hemostático basado en una fibra ultrafina final no es necesariamente algo que se tenga que evitar. Más bien, está determinado por la compatibilidad química y la concentración de todos los componentes activos en entornos de recubrimiento líquido de este tipo, y la facilidad de manufactura y empaquetamiento. Por ejemplo, una venda hemostática basada en fibras biocompatibles y una solución de inmersión de fibrinógeno, factor XIIIa, y posiblemente otras especies de coagulación sanguínea biológicas y no biológicas excepto la trombina, puede ser adecuada como un parche hemostático húmedo.

De manera alternativa, se puede usar el mismo aparato sin rotación del cuerpo rotatorio simplemente añadiendo especies que favorecen la coagulación en partículas secas al cuerpo rotatorio y permitiendo que el campo eléctrico cargue las partículas y las acelere desde el disco hasta las fibras.

5 De manera alternativa, se pueden emplear las técnicas tradicionales de electropulverizado con boquilla usando especies húmedas o secas que favorecen la coagulación. El electropulverizado produce normalmente recubrimientos rugosos y no uniformes sobre las fibras, pero sin embargo produce un recubrimiento en el intervalo de los micrones y puede depositar partículas submicrométricas de especies que favorecen la coagulación sobre las fibras. No se prefiere la deposición electrostática seca de los polvos que favorecen la coagulación, a menos que puedan obtenerse como nanopolvos.

10 De manera alternativa, se puede conseguir un recubrimiento si se sumergen las fibras en una solución que contenga las especies que favorecen la coagulación, lo que provoca la impregnación húmeda de las fibras, seguido del secado. Se describe un método de este tipo en la solicitud de patente PCT/IB2006/053526 (WO 2007/135492).

15 De manera alternativa, se puede conseguir un recubrimiento mediante la introducción de especies que favorecen la coagulación en el centro del objeto rotatorio mientras el objeto rotatorio está sometido a una vibración de elevada frecuencia. La vibración de elevada frecuencia facilita la formación de pequeñas gotas y la dispersión de las especies que favorecen la coagulación desde el disco en forma de un pulverizado líquido fino.

Ya que las vendas que tienen fibrinógeno y trombina son sumamente deseables, una realización preferida alternativa suplementa los pasos de la segunda realización preferida mediante la inclusión de fibrinógeno en el precursor de fibras biocompatibles líquido y la adición posterior de los pasos que consisten en: (a) introducir, después de recubrir las fibras con una o más especies que favorecen la coagulación, un precursor de fibras biocompatibles líquido que no contiene fibrinógeno en el centro del objeto rotatorio de modo que el precursor de fibras biocompatibles líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, y pueda formar un segundo conjunto de fibras; (b) depositar fibras del segundo conjunto de fibras sobre el colector; y (c) introducir una solución de trombina en el centro del objeto rotatorio de modo que dicha solución pueda salir despedida del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, y pueda recubrir el segundo conjunto de fibras. Los dos conjuntos de fibras en el colector se pueden depositar uno encima del otro o en posiciones separadas en el colector. En cualquier caso, si se combinan estas fibras en una venda, esta combinación o apilamiento de dos capas de fibras discretas, una con fibrinógeno dentro de las fibras y un recubrimiento de especies que favorecen la coagulación y la otra con una fibra que no contiene fibrinógeno pero que tiene un recubrimiento de trombina. Estos dos conjuntos de fibras diferentes puede que no se distingan a simple vista y pueden comprender dos capas fibrosas cuyo espesor combinado sea inferior a un milímetro. Por tanto, mientras que la separación de las fibras que contienen trombina y las fibras que contienen fibrinógeno evita la formación prematura de fibrina a partir del fibrinógeno catalizada por trombina en el caso de una contaminación por humedad durante el procesamiento y el empaquetamiento, cada conjunto de fibras está diseñado para estar muy cerca del otro, y se permite de este modo un mezclado rápido cuando el fibrinógeno y la trombina se redisuelven total o parcialmente en contacto con la sangre de una herida.

### Ejemplo

Las fibras producidas mediante la segunda realización preferida son fibras producidas a partir de ácido poliláctico como el precursor de fibras biocompatibles líquido en solución, en la que el acetato de etilo es el disolvente. Al producir estas fibras, se aplicó al colector de malla de alambre cilíndrico que rodeaba el disco rotatorio una corriente de polarización eléctrica positiva respecto al potencial eléctrico de tierra, y el disco se sometió a un potencial eléctrico de tierra, y en el centro del volumen, o cerca del centro del volumen, delimitado por el colector de alambre metálico. El líquido vertido en el centro del disco fue acelerado hacia el extremo del disco por la acción combinada del campo eléctrico y las fuerzas centrífugas. Las fibras, tales como aquellas preparadas a partir de ácido poliláctico, se pueden producir en las condiciones siguientes:

Tensión:	20 kilovoltios
Velocidad de flujo:	200 mililitros por hora
Distancia desde el extremo del disco hasta el colector:	30 centímetros
Diámetro del disco:	2,0 centímetros
Velocidad rotacional:	36 000 revoluciones por minuto
Composición de la solución:	100 gramos de ácido poliláctico en un litro de acetato de etilo

Tiempo de deposición:	30 minutos
Espacio entre el disco y el tubo de salida de suministro del líquido:	1,5 mililitros

5 En este ejemplo, un recubrimiento de fibrinógeno comprendido en el intervalo de porcentaje en peso de entre el 1 y 5 por ciento de las fibras de ácido poliláctico hizo que la superficie de las fibras tuviera una textura rugosa. La concentración de fibrinógeno y todas las otras variables del proceso se ajustan para producir la morfología de la deposición de fibrinógeno deseada.

La solución de fibrinógeno puede ser atomizada por la acción de la rotación, el campo eléctrico y la evaporación del disolvente en fibras, fibras rebordeadas o partículas que golpean las fibras de ácido láctico predeposadas y las recubren, o puede usarse para recubrir las fibras mediante los métodos de inmersión presentados en la solicitud de patente PCT/IB2006/053526.

10 En el ensayo, cuando las fibras cargadas con fibrinógeno se pusieron en contacto con una solución acuosa de trombina, se formaron rápidamente las fibras de fibrina y se entrecruzaron con las fibras de ácido poliláctico. El entrecruzamiento muestra claramente la elevada área superficial por unidad de peso de principios activos expuestos conseguida en parte por los efectos de soporte sumamente deseables de las esterillas de fibras ultrafinas producidas de acuerdo con la invención. Esta micrografía muestra que se puede usar un único aparato para producir  
15 una fibra y un recubrimiento cuya estructura está controlada a nivel micrométrico y/o submicrométrico.

#### Modo de la invención

El siguiente modo de la invención ilustra opciones y elecciones que se podrían hacer para elegir disolventes químicamente compatibles, agentes que favorecen la coagulación y fibras predeposadas. Puede usarse una  
20 solución etanólica de galato de propilo, siendo este último un poderoso agregante plaquetario, en el paso de recubrimiento para recubrir esterillas fibrosas de ácido poliláctico, pero las condiciones del procesamiento requieren que muy poco o nada de etanol llegue a la esterilla fibrosa para evitar los efectos de hinchamiento polimérico no deseados que llevarían al empeoramiento de la calidad mecánica del apósito hemostático acabado obtenido como producto. La concentración de saturación del galato de propilo en etanol es de aproximadamente 50 gramos por litro a temperatura ambiente. Del mismo modo, se pueden usar soluciones etanólicas de galato de propilo de este tipo en  
25 pasos de recubrimiento posteriores para aplicar un recubrimiento de galato de propilo sobre las fibras biopoliméricas cargadas con trombina y/o fibrinógeno, pero la estabilidad proteica también requiere que únicamente llegue a las fibras prerrecubiertas con proteínas de coagulación sanguínea el galato de propilo y prácticamente nada de alcohol. El uso de diferentes disolventes y aditivos tales como, pero no limitados a, glicerol y manitol, que se sabe que comprometen la integridad proteica en menor grado que el etanol, está dentro del alcance de la invención. De  
30 manera alternativa, se puede elegir disolver el agente que favorece la coagulación no biológico, tal como el galato de propilo, en agua, y también en presencia de tampones salinos que estabilizan las proteínas y las proteínas que favorecen la coagulación, para recubrir las fibras con las especies que favorecen la coagulación biológicas y no biológicas en un paso. Por consiguiente, dos factores importantes que se deben considerar al decidir si usar un recubrimiento o dos recubrimientos separados son la compatibilidad química y la concentración de las diferentes  
35 especies activas del apósito hemostático que pueden conseguirse en una única solución.

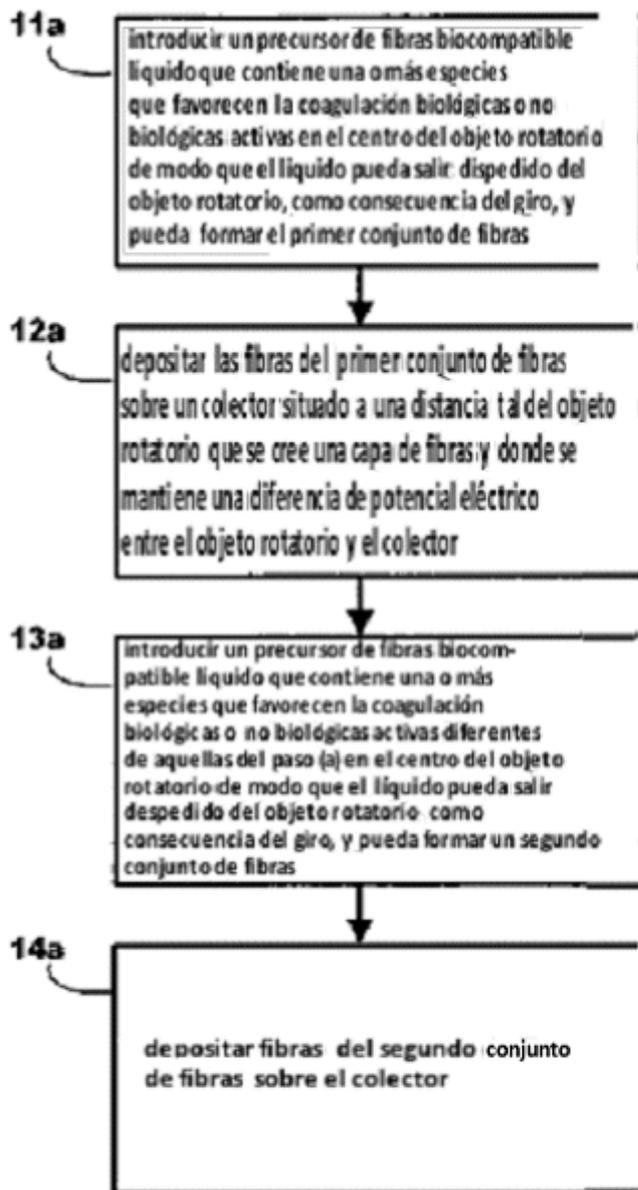
#### Utilidad industrial

La invención tiene utilidad en las industrias de tratamientos médicos.

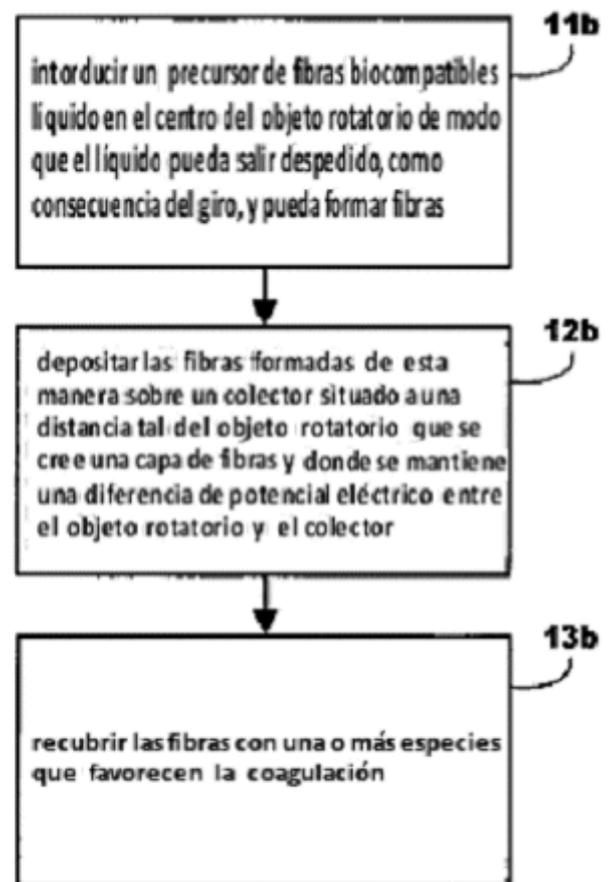
**REIVINDICACIONES**

1. Un método para producir una venda hemostática usando un objeto rotatorio que comprende:
- 5 (a) introducir un precursor de fibras biocompatibles líquido que contiene una o más especies que favorecen la coagulación biológicas o no biológicas activas en el centro del objeto rotatorio de modo que el líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, sin usar una boquilla y pueda formar un primer conjunto de fibras;
- 10 (b) depositar fibras del primer conjunto de fibras sobre un colector situado a una distancia tal del objeto rotatorio que se cree una capa de fibras y donde se mantiene una diferencia de potencial eléctrico entre el objeto rotatorio y el colector;
- 15 (c) introducir un precursor de fibras biocompatibles líquido que contiene una o más especies que favorecen la coagulación biológicas o no biológicas activas diferentes de aquellas del paso (a) en el centro del objeto rotatorio de modo que el líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, sin usar una boquilla y pueda formar un segundo conjunto de fibras; y
- (d) depositar fibras del segundo conjunto de fibras sobre el colector.
2. El método de la reivindicación 1 donde el paso de depositar fibras del segundo conjunto de fibras sobre el colector se lleva a cabo de modo que las fibras del segundo conjunto de fibras se depositen sobre las fibras del primer conjunto de fibras en el colector.
3. El método de la reivindicación 1 donde el paso de depositar fibras del segundo conjunto de fibras sobre el colector se lleva a cabo de modo que esas fibras se depositen sobre el colector en una posición diferente de la de las fibras del primer conjunto de fibras y que además comprende el paso de combinar las fibras del primer conjunto de fibras en el colector con las fibras del segundo conjunto de fibras en el colector.
- 25 4. El método de la reivindicación 1 que además comprende el paso de secar las fibras del primer conjunto de fibras depositadas en el colector antes de depositar las fibras del segundo conjunto de fibras.
5. Un método para producir una venda hemostática usando un objeto rotatorio que comprende:
- 30 (a) introducir un precursor de fibras biocompatibles líquido en el centro del objeto rotatorio de modo que el líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, sin usar una boquilla y pueda formar fibras;
- 35 (b) depositar fibras formadas de esta manera sobre un colector situado a una distancia tal del objeto rotatorio que se cree una capa de fibras y donde se mantiene una diferencia de potencial eléctrico entre el objeto rotatorio y el colector; y
- (c) recubrir las fibras con una o más especies que favorecen la coagulación.
6. El método de la reivindicación 5 donde el paso de recubrir las fibras con una o más especies que favorecen la coagulación se lleva a cabo mediante un método seleccionado de un grupo que consiste en:
- 40 (a) introducir dicha especie o especies que favorecen la coagulación en el centro del objeto rotatorio de modo que dicho líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, sin usar una boquilla y pueda recubrir las fibras;
- 45 (b) pulverizar las fibras usando electropulverizado en seco o húmedo;
- (c) sumergir las fibras en una solución que contiene dicha especie o especies que favorecen la coagulación, lo que provoca la impregnación húmeda de las fibras; e
- 50 (d) introducir dicha especie o especies que favorecen la coagulación en el centro del objeto rotatorio mientras dicho objeto rotatorio se somete a vibración de elevada frecuencia.
7. El método de la reivindicación 5 donde el precursor de fibras biocompatibles líquido se selecciona de un grupo que consiste en ácido poliláctico, ácido poliláctico-glicólico, quitosano, quitina, policaprolactona, óxido de polietileno, polietilenglicol, polisacáridos modificados y no modificados, poliaminoácidos sintéticos modificados y no modificados, proteínas, ácido poli (beta-hidroxitubutírico), ácido poli (beta-hidroxisalicílico), polidioxanona, polifosfaceno, tereftalato de polietileno, ácido politartónico, ácido polimálico, copolímeros en bloque y al azar que resultan de los polímeros del grupo y agentes terapéuticos que no afectan de manera adversa la función hemostática de la venda y mezclas de estos.
- 55

8. El método de la reivindicación 5 donde el precursor de fibras biocompatibles líquido contiene una o más especies que favorecen la coagulación biológicas o no biológicas activas.
9. El método de la reivindicación 5 donde el precursor de fibras biocompatibles líquido contiene fibrinógeno y además comprende los pasos de:
- 5 (a) introducir, después de recubrir las fibras con una o más especies que favorecen la coagulación, un precursor de fibras biocompatibles líquido que no contiene fibrinógeno en el centro del objeto rotatorio de modo que el precursor de fibras biocompatibles líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, sin usar una boquilla y pueda formar un segundo conjunto de fibras;
- 10 (b) depositar fibras del segundo conjunto de fibras sobre el colector; y
- (c) introducir una solución de trombina en el centro del objeto rotatorio de modo que dicha solución pueda salir despedida del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, sin usar una boquilla y pueda recubrir las fibras del segundo conjunto de fibras en el colector.
- 15 10. El método de la reivindicación 5 donde el objeto rotatorio se selecciona de un grupo que consiste en un disco, un disco que tiene una curva hacia arriba, un disco que tiene una curva hacia abajo y una pluralidad de discos espaciados a lo largo de un eje rotacional del objeto rotatorio.
11. El método de la reivindicación 5 que además comprende el paso de secar las fibras depositadas en el colector.
- 20 12. El método de la reivindicación 5 que además comprende el paso de secar las fibras recubiertas con dicha especie o especies que favorecen la coagulación líquidas.
13. El método de la reivindicación 5 donde el colector está hecho de malla de alambre.
14. El método de la reivindicación 5 donde el colector está en continuo movimiento.
- 25 15. El método de la reivindicación 5 donde la especie líquida que favorece la coagulación es una solución de uno o más materiales biológicos y no biológicos seleccionados de un grupo que consiste en fibrinógeno, trombina, protrombina, pretrombina, factor von Willebrand, factor XIII, factor XIIIa, fibronectina, fibrina, aprotinina, antiplasmina, alfa-2-macroglobulina, plasminógeno, alfa-1-antitripsina e inhibidores del activador de la plasmina, sales cálcicas, galato de propilo y otros derivados del ácido gálico, ácido épsilon-aminocaproico, ácido tranexámico, ácido *p*-aminometilbenzoico, y derivados de estos.
- 30 16. Un método para producir una venda hemostática usando un objeto rotatorio que comprende:
- (a) introducir un precursor de fibras biocompatibles líquido que tenga propiedades ferrofluidicas en el centro del objeto rotatorio de modo que el líquido pueda salir despedido del objeto rotatorio, como consecuencia del giro, sin usar una boquilla y pueda formar fibras;
- 35 (b) depositar fibras formadas de esta manera sobre un colector situado a una distancia tal del objeto rotatorio que se cree una capa de fibras y donde se mantiene un campo magnético entre el objeto rotatorio y el colector; y,
- (c) recubrir las fibras con una o más especies que favorecen la coagulación.



**FIG.1a**



**FIG.1b**

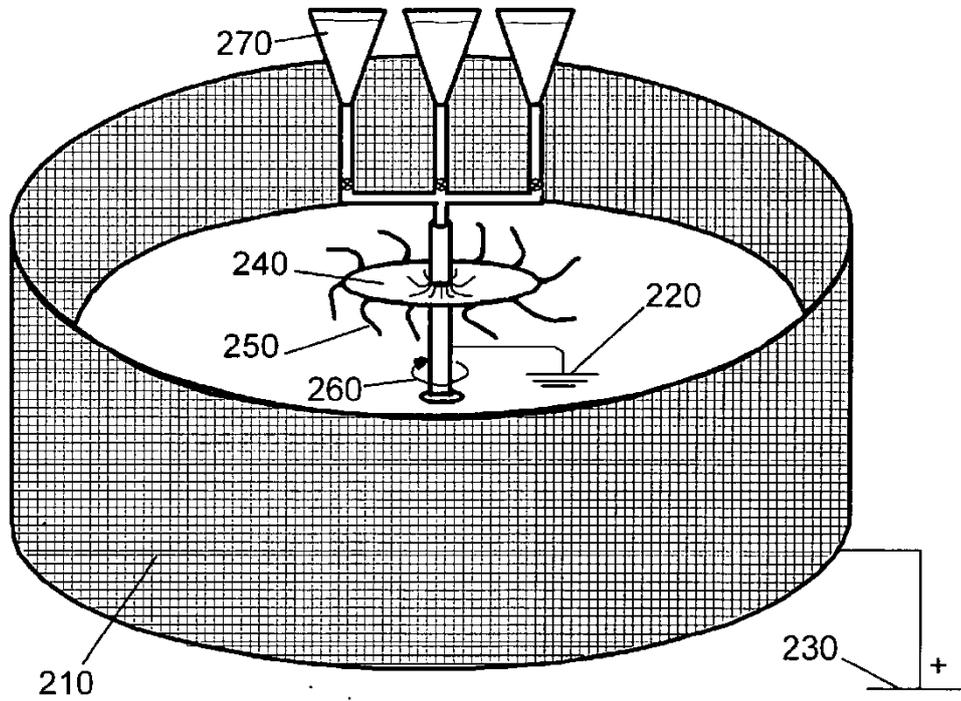


FIG.2