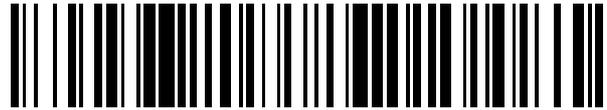


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 039**

51 Int. Cl.:

A61L 15/28 (2006.01)
A61L 15/64 (2006.01)
C08B 15/04 (2006.01)
D06M 11/07 (2006.01)
D06M 11/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2008 E 08826730 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2170412**

54 Título: **Procedimiento de preparación de gasa de celulosa oxidada**

30 Prioridad:

26.07.2007 FR 0705477

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

16.04.2015

73 Titular/es:

**SYMATESE (100.0%)
Z.I. LES TROQUES
69630 CHAPONOST, FR**

72 Inventor/es:

**BERTHOLON, CÉCILE;
DAVID, CÉLINE y
HERBAGE, BENJAMIN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 534 039 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de gasa de celulosa oxidada

5 **ÁMBITO DE LA INVENCION**

La invención concierne a un nuevo procedimiento de oxidación de gasas de celulosa.

10 Después de la oxidación, las gasas así obtenidas presentan un carácter hemostático y reabsorbible, adaptado para una aplicación como gasas implantables.

15 De forma más precisa, el procedimiento propuesto en el marco de la invención se lleva a cabo directamente sobre las gasas de celulosa. Se basa en la oxidación de la función alcohol primario de los residuos de glucosa de la celulosa por parte de una sal de oxoamonio en presencia de un sistema oxidante secundario. Este procedimiento, realizado en disolución acuosa, se lleva a cabo fácilmente a escala industrial.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

20 Las gasas hemostáticas quirúrgicas, o gasas, deben ser hemostáticas, reabsorbibles y fácilmente manipulables por los cirujanos. Estas propiedades pueden obtenerse gracias a textiles basados en celulosa oxidada.

Como recuerdo, la celulosa $(C_6H_{10}O_5)_n$ es un homopolímero perteneciente a la clase de los polisacáridos. Está formada por una cadena lineal de moléculas de glucosa con enlaces glucosídicos β -1,4.

25 A partir de la técnica anterior se sabe que las propiedades hemostáticas y reabsorbibles de la celulosa oxidada se obtienen mediante la oxidación selectiva del grupo alcohol presente en el carbono 6 de la unidad de anhidroglucosa, en ácido carboxílico. Toda la dificultad se basa por tanto en la oxidación selectiva de un alcohol primario en presencia de funciones de alcohol secundario.

30 Las gasas se proporcionan generalmente con funciones de ácido carboxílico protonadas o complejadas con la ayuda de iones de calcio (Ca^{2+}), como se describe, por ejemplo, en los documentos GB 1 593 513 y US 5 484 913.

35 Actualmente dichas gasas se obtienen sometiendo el textil de celulosa a la acción del NO_2 en presencia de disolventes. De forma más precisa, las gasas son sumergidas en un baño de disolvente con un borboteo de NO_2 gaseoso, tal y como se describe, por ejemplo, en el documento EP 0 492 990. Los documentos EP1400624, US98307 y US2496797 describen la utilización de gasas biorreabsorbibles y hemostáticas. Estas gasas son compuestos de celulosa oxidada. El documento EP1245722 describe un procedimiento de preparación de una pulpa de celulosa oxidada que comprende la oxidación de esta pulpa con la ayuda de un hipohalito, en presencia de una sal de oxoamonio. Se forma una gasa de celulosa oxidada.

40 No obstante, dichos procedimientos no son satisfactorios ya que requieren unas materias primas costosas, peligrosas y difíciles de reciclar, así como una instalación exigente.

45 Existe por tanto una necesidad de desarrollar nuevos procedimientos, aplicables industrialmente y menos apremiantes que permitan la obtención de gasas de celulosa oxidada, satisfactorias en términos de grado de oxidación y de resistencia mecánica.

50 De forma sorprendente, el Solicitante ha demostrado que podía llevarse a cabo con éxito otra técnica de oxidación selectiva del alcohol primario, directamente sobre las gasas basadas en celulosa.

EXPOSICIÓN DE LA INVENCION

Así, la invención concierne a un nuevo procedimiento de preparación de gasas de celulosa oxidada.

55 Esencialmente dicho procedimiento comprende la oxidación de la gasa basada en celulosa con la ayuda de un hipohalito, en presencia de una sal de oxoamonio.

60 Este procedimiento se lleva a cabo por tanto directamente sobre una gasa basada en celulosa como material de partida, es decir, un textil que ya tiene forma.

Se entiende por « basada en celulosa » el hecho de que la gasa contiene fibras que están emparentadas químicamente con la celulosa debido a su naturaleza (homopolímeros de glucosa con enlaces glucosídicos β -1,4). No obstante, aparte de la celulosa puede tratarse, por ejemplo, de viscosa, que se corresponde con un hilo obtenido a partir de celulosa regenerada.

65

En una etapa anterior al procedimiento según la invención, las fibras o hilos son ensamblados bajo la forma de un textil, que también puede ser un tejido o un tejido que no ha sido tejido.

5 En un modo de realización privilegiado, el hilo de viscosa se teje en forma de un textil. Pueden contemplarse diferentes mallas, particularmente el jersey (tejido clásicamente con un hilo de 220 dtex de 42 filamentos) o el ganchillo (tejido ventajosamente con un hilo de 110 dtex de 40 filamentos). En el marco de la invención, se prefiere la malla de ganchillo.

10 Típicamente, y para la aplicación de la gasa, el textil presenta un gramaje del orden de entre 50 y 100 g/m².

Igualmente, previamente al procedimiento según la invención, el textil así obtenido se somete ventajosamente a una etapa de desensimaje que permite la eliminación de los cuerpos grasos utilizados en hilatura. Estos cuerpos grasos están constituidos esencialmente por recubrimientos de aceites de ensimaje y de cola de acrilato alrededor de los filamentos.

15 En la técnica anterior se conocen diferentes protocolos de desensimaje y pueden ser llevados a cabo sobre el textil, particularmente:

- 20 – lavado con detergente y agua caliente (60 °C);
- lavado con ciclohexano u otros disolventes de cuerpos grasos;
- lavado con detergentes iónicos o no, por ejemplo, los de la compañía Thorquest.

25 La primera etapa del procedimiento según la invención es por tanto aquella que permite la oxidación selectiva de los grupos alcohol primario situados en la posición 6 de las unidades de anhidroglucosa presentes en la gasa.

Esta oxidación se lleva a cabo mediante la incubación de la gasa basada en celulosa en un medio que comprende un hipohalito y una sal de oxoamonio.

30 Esta reacción de oxidación presenta, como primera ventaja, un desarrollo en medio acuoso, y por lo tanto sin disolvente, contrariamente a los métodos de la técnica anterior.

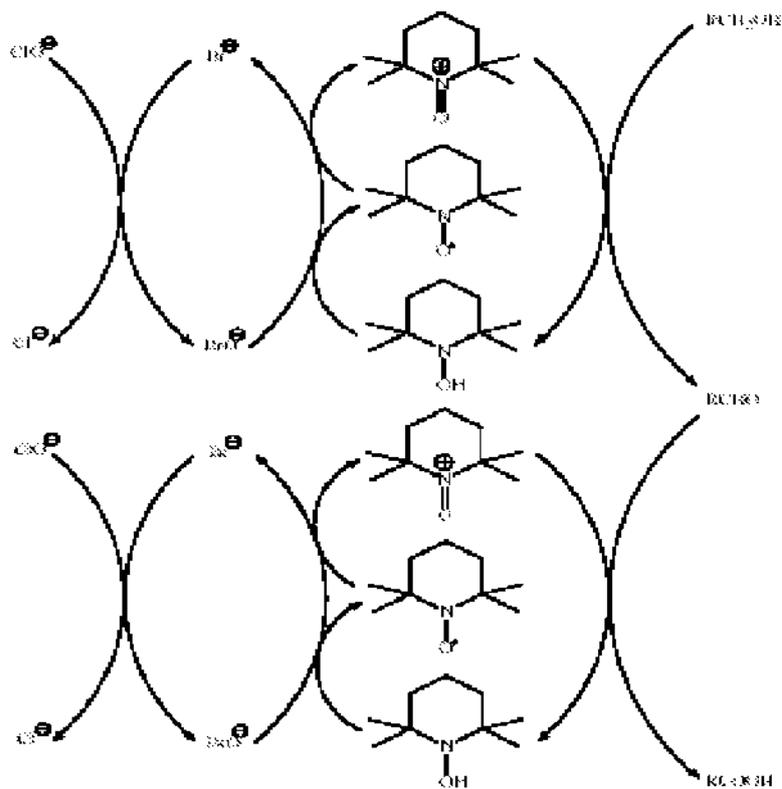
35 Las sales de oxoamonio son oxidantes hidrosolubles capaces de oxidar selectivamente los alcoholes primarios, cuando la reacción se lleva a cabo en las condiciones apropiadas de pH y de temperatura. Las sales de oxoamonio privilegiadas según la invención son las sales de di-terc-alquilo, en particular las sales de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-óxido denominadas habitualmente TEMPO.

En dicha reacción juegan el papel de catalizador y están presentes ventajosamente en el medio de reacción en una cantidad 0,05 moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalente).

40 Las sales de oxoamonio deben ser por tanto regeneradas *in situ* por un sistema oxidante secundario o auxiliar, en este caso en presencia de un hipohalito, preferiblemente de hipoclorito de sodio (NaOCl), tal como agua de lejía al 15 % en cloro activo, que es un reactivo habitual y poco costoso.

45 De hecho se trata de un sistema oxidante ya que comprende, además del hipohalito, una sal (ventajosamente un bromuro) capaz de asegurar la transferencia de oxígeno entre el ión oxoamonio y el hipohalito. Este « intermediario » está presente ventajosamente en el medio de reacción en una cantidad de al menos 0,5 moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalente).

50 Un sistema oxidante privilegiado según la invención es el sistema de NaOCl / NaBr (bromuro de sodio). Como el ión hipobromito es más reactivo que el ión hipoclorito, la regeneración rápida de los iones oxoamonio tiene lugar según el siguiente esquema:



Se admite que la utilización de estos reactivos para la oxidación de alcoholes primarios ya ha sido descrita, y está comprendida en el contexto de los hidratos de carbono.

5 No obstante, nada indicaría en la técnica anterior que esta reacción de oxidación podría ser realizada con éxito directamente sobre un textil basado en celulosa y daría lugar a una gasa que presenta un índice de oxidación superior o igual al 10 % (valor correspondiente a las gasas biorreabsorbibles), incluso al 12 % (valor correspondiente a las gasas biorreabsorbibles y hemostáticas) e incluso de más del 14 %, compatible con la aplicación contemplada, siendo la oxidación además selectiva para los grupos alcohol presentes en el carbono 6 de las unidades de anhidroglucosa de la celulosa presentes.

Además, el Solicitante ha determinado las condiciones de tratamiento de dicha gasa, de forma que no pierda sus características mecánicas, igualmente primordiales en la aplicación contemplada.

De forma ventajosa, el medio de reacción para la oxidación está formulado en agua desmineralizada, de forma que no se altere la fuerza iónica ni el pH.

Como se ha descrito en la técnica anterior, la reacción de oxidación se lleva a cabo ventajosamente a baja temperatura, por ejemplo, a 4 °C. Se ha descrito que estas condiciones de temperatura aumentan la selectividad de la reactividad del grupo alcohol primario con respecto a los alcoholes secundarios. Además permiten limitar la pérdida de integridad mecánica del textil.

Asimismo, la reacción se lleva a cabo ventajosamente a pH básico, ventajosamente comprendido entre 7 y 12.

El Solicitante ha demostrado que una adición demasiado brusca del hipoclorito podría afectar a la consistencia de la gasa. Es por ello que, en un modo de realización privilegiado, el hipoclorito se añade gradualmente al medio de reacción, según se va consumiendo.

A principio de la reacción y de forma privilegiada, el hipoclorito se añade al medio de reacción de forma que el pH inicial esté comprendido entre aproximadamente 10 y 12.

El consumo del hipoclorito se traduce en una disminución del pH. Esto es vigilado, y cuando se alcanzan unos valores inferiores a los permitidos para la selectividad de la reacción, a saber, de un pH comprendido entre 7 y 9, ventajosamente igual a 8, se añade hipoclorito al medio de reacción de forma que se eleve el pH.

La adición del hipohalito se detiene cuando se ha consumido un número de moles de hipohalito por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalentes), comprendido entre 5 y 7, ventajosamente del orden de 7.

5 En la práctica, la adición del hipohalito puede realizarse en 8 veces durante un periodo de entre 3 y 4 horas.

Cuando finaliza la adición del hipohalito, la reacción de oxidación continúa hasta que se alcanza una meseta de pH comprendida entre 5 y 8. Esta meseta de pH se alcanza generalmente después de 24 horas de reacción.

10 Un medio radical para detener la reacción de oxidación es la adición en el medio de reacción de un alcohol primario, tal como metanol o etanol, que reaccionará preferiblemente con la sal de oxoamonio.

En la práctica y en presencia de Tempo, el fin de la reacción se traduce porque el medio de reacción que inicialmente era amarillo se vuelve blanco.

15 Como ya se ha dicho, una gasa de celulosa oxidada lista para su uso puede presentar funciones ácido carboxílico bien protonadas o bien complejadas con iones de calcio (Ca^{2+}), para desarrollar las propiedades hemostáticas buscadas.

20 Así, se ofrecen varias opciones diferentes para continuar con el procedimiento:

En el caso de que se desee una celulosa oxidada que presente funciones ácido carboxílico protonadas, el procedimiento según la invención implica una etapa suplementaria de protonación.

25 De forma clásica, esta etapa se realiza mediante la incubación de la gasa en un medio de protonación.

Esto se lleva a cabo ventajosamente mediante la incubación de la masa en ácido clorhídrico (HCl), ventajosamente en uno o varios baños de HCl de 1 mol/l (N), durante varias horas. Así, al menos dos baños con una duración total de al menos 2 h 30 aseguran la protonación del conjunto de las funciones oxidadas.

30 En la práctica, y para evitar manipulaciones del textil tratado, el medio de oxidación puede ser eliminado mediante vertido.

35 En el caso de que se desee una celulosa oxidada que presente las funciones ácido carboxílico complejadas con iones de calcio (Ca^{2+}), existen varias posibilidades:

– bien que la oxidación se lleve a cabo con la ayuda de reactivos que se presenten en forma de sales de calcio, particularmente hipoclorito de calcio (CaCl_2O_2) y bromuro de calcio (Br_2Ca). En este caso, al terminar la reacción, las funciones ácido carboxílico se presentan en la forma COO^-Ca^+ .

40 – alternativamente, puede contemplarse la realización de la incubación en presencia de la fuente de calcio (particularmente de acetato de calcio o de CaCl_2), después de la oxidación;

45 – una tercera posibilidad consiste en incubar la gasa en un medio que contiene una fuente de calcio, después de la etapa de protonación. A este respecto, las fuentes de calcio particularmente adaptadas son el acetato de calcio o el CaCl_2 . En esta nueva etapa, los iones de Ca^{2+} reemplazarán a los protones.

Al final de estas etapas de oxidación, eventualmente de protonación, y eventualmente de complejación de las funciones ácido carboxílico con iones de calcio, las gasas se lavan y se secan.

50 El lavado de la gasa se realiza de forma ventajosa con un medio que contiene un disolvente y/o agua.

Un alcohol y/o agua desmineralizada constituyen un medio de lavado privilegiado. Un alcohol de tipo isopropanol permite un posterior secado más rápido al aire.

55 Estos lavados pueden repetirse y duran generalmente varias horas, ventajosamente entre 1 y 10 horas.

En una última etapa del procedimiento según la invención, las gasas de celulosa oxidadas listas para su uso se secan mediante cualquier medio adaptado, particularmente al aire o bajo una campana extractora.

60 Igualmente pueden experimentar los tratamientos relacionados con la aplicación contemplada: acondicionamiento en embalajes individuales, esterilización, ...

65 El acondicionamiento puede llevarse a cabo en una atmósfera modificada, por ejemplo, con un índice de humedad residual muy bajo, o con un gas neutro para mejorar la estabilidad con el tiempo de la gasa.

Las gasas tratadas con ayuda del procedimiento según la invención se realizan ventajosamente con la ayuda de hilos de viscosa tejidos en una malla de ganchillo.

5 Se ha demostrado que las gasas basadas en celulosa sometidas a un procedimiento tal como el descrito en la presente invención presentan una oxidación homogénea superior o igual al 10 %, incluso al 12 %, e incluso al 14 %, conservando la estructura y la resistencia mecánica del textil.

10 Además, y de forma notable con respecto a la técnica anterior, el procedimiento según la invención confiere una gran selectividad frente a la oxidación del grupo alcohol primario presente en el carbono 6 de las unidades de anhidroglucosa de la celulosa tratada con un ácido carboxílico. Así, las gasas obtenidas con la ayuda del procedimiento de la invención presentan una selectividad de oxidación del alcohol primario superior o igual al 70 %, ventajosamente al 75 %, incluso al 80 %, al 85 %, al 90 % incluso superior o igual al 95 %. Esta magnitud es cuantificable particularmente mediante RMN.

15 EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

La presente invención se ilustrará más adelante con la ayuda de los ejemplos de realización presentados a continuación, con el apoyo de las figuras anexas. No obstante, estos ejemplos de realización no son en ningún caso limitantes.

20 La figura 1 muestra la evolución del pH del medio de reacción en el transcurso de la reacción de oxidación para el ensayo 1.

La figura 2 muestra la evolución del pH del medio de reacción en el transcurso de la reacción de oxidación para el ensayo 2.

25 La figura 3 muestra la evolución del pH del medio de reacción en el transcurso de la reacción de oxidación para el ensayo 3.

La figura 4 muestra la evolución del pH del medio de reacción en el transcurso de la reacción de oxidación para el ensayo 4.

30 La figura 5 muestra la evolución del pH del medio de reacción en el transcurso de la reacción de oxidación para el ensayo 5.

La figura 6 muestra la evolución del pH del medio de reacción en el transcurso de la reacción de oxidación para el ensayo 6.

La figura 7 muestra la evolución del pH del medio de reacción en el transcurso de la reacción de oxidación para el ensayo 7.

35 La figura 8 muestra la evolución del pH del medio de reacción en el transcurso de la reacción de oxidación para el ensayo 8.

La figura 9 muestra la evolución del pH del medio de reacción en el transcurso de la reacción de oxidación para el ensayo 9.

40 1/ Gasas basadas en celulosa:

Se han realizado experimentos sobre gasas elaboradas a partir de hilos de viscosa tejidos con dos tipos de malla:

- 45 – malla de jersey, tejida con un hilo de 220 dtex de 42 filamentos (ensayo 3);
- malla de ganchillo, tejida con un hilo de 110 dtex de 40 filamentos (ensayos 1 y 2).

Estos tejidos presentan un gramaje del orden de 67,5 g/m².

Para estos productos, la etapa de ensimaje tiene lugar en el momento de la fabricación del hilo, justo antes del bobinado. De hecho, todos estos tejidos están por tanto ensimados.

50 2/ Reacción de oxidación:

Para los ensayos 1 hasta 4, la gasa de celulosa se coloca en un medio de reacción que comprende:

- 55 – bromuro de sodio (NaBr);
- hipoclorito de sodio al 15 % de cloro activo (NaOCl) o lejía;
- Tempo o 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-óxido;
- agua desmineralizada a 4 °C.

60 Para estos mismos ensayos se han añadido los siguientes reactivos en el medio de reacción en las cantidades indicadas en la siguiente tabla:

Reactivos	Nº de moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalentes)	mg/ml de medio de reacción
Tempo	0,05	1,2
NaBr	0,787	12,5
NaOCl total (añadido a lo largo de la reacción)	6,97	96,75

El medio de reacción está compuesto por 40 ml de agua desmineralizada por 1 g de celulosa.

- 5 Al comienzo de la reacción se añaden íntegramente el Tempo y el NaBr al medio de reacción. Por el contrario, sólo se añade una parte de NaOCl (0,486 moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalentes)), de forma que se obtenga un pH inicial comprendido entre 11 y 12.

- 10 La reacción se produce a 4 °C. Se sigue la evolución del pH del medio de reacción, y el NaOCl se añade al medio de reacción en las condiciones indicadas en la siguiente tabla:

	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
Celulosa	Ganchillo	Ganchillo	Jersey	Jersey
Temperatura	4 °C	4 °C	4 °C	Ambiente
pH de la adición de NaOCl	8,2	8,2	7,5	8,2
Número de adiciones	8	8	8	8
Número de moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalentes) por adición	0,81	0,81	0,81	0,81
Duración de la oxidación	1392 min	1412 min	1404 min	1383 min
Meseta de pH	6,36	7,51	7,3	5,11

- 15 Las variaciones de pH en el transcurso de la reacción están representadas en las Figuras 1 hasta 4. Las « subidas » de pH se corresponden con la adición de NaOCl. La cantidad total de NaOCl ha sido consumida en el transcurso de 8 adiciones que se extienden durante un período de entre 3 y 4 horas. A continuación, la reacción continúa hasta una duración total de la reacción de aproximadamente 24 horas. Al final de la reacción, el medio de reacción alcanza una meseta de pH comprendida entre 5 y 8.

20 3/ Reacción de protonación:

La reacción de oxidación se considera finalizada cuando el medio de reacción pasa de amarillo a blanco.

Ésta se detiene mediante la adición de metanol.

- 25 El medio de reacción oxidante ha sido vertido y sustituido por un medio de protonación en las siguientes condiciones:

HCl 1 mol/l (N)	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
Nº de baños	2	2	2	2
Duración total	7 h	3 h	3 h	4 h 50

30 4/ Lavados de las gasas:

Las gasas han experimentado lavados en las siguientes condiciones:

	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
1 ^{er} lavado	Agua sin tratar durante 5 minutos	Baño de agua desmineralizada / isopropanol (50 / 50) Duración: 1 h 30	Baño de agua desmineralizada / isopropanol (50 / 50) Duración: 1 h 30	Baño de agua desmineralizada / isopropanol (50 / 50) Duración: 1 h 40
2 ^o lavado	-	Baño de isopropanol Duración: 1 h	Baño de isopropanol Duración: 1 h	Baño de isopropanol Duración: 1 h

Las gasas se secan a continuación al aire libre bajo una campana de aspiración.

5/ Resultados:

5 Las gasas de celulosa oxidada han sido ensayadas para comprobar las diferentes propiedades buscadas:

	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4	Referencia
Índice de oxidación	8,50 %	17,70 %	17,30 %	14,70 %	Entre el 14 y el 25 %
Solubilización total en la sosa	+/-	+	+	+	+
Resistencia mecánica	R -	R ++	R ++	R +	R +
Aspecto del textil	Presencia de huecos	Íntegro	Ligera desmalladura, sin huecos	Ligera desmalladura	Íntegro

La referencia corresponde a una gasa de celulosa oxidada con la ayuda de los procedimientos de la técnica anterior, a saber, una oxidación con la ayuda de NO₂ y en presencia de un disolvente según el documento EP 0 492 990.

10 Se constata que el lavado con agua sin tratar no proporciona unos resultados suficientes: la gasa correspondiente (ensayo 1) presenta huecos y un índice de oxidación insuficiente.

15 Las gasas de los ensayos 2 y 3 proporcionan unos resultados de lo más satisfactorios, tanto en términos de grado de oxidación como de resistencia mecánica, validando así la viabilidad y el interés de la presente invención. Las mallas de « ganchillo » parecen comportarse mejor que las mallas de « jersey » más laxas, pero fundamentalmente, la elección del textil no influye sobre el índice de oxidación.

20 Además y de forma esperada, la comparación de los ensayos 3 y 4 confirma que las condiciones de baja temperatura (4 °C frente a la temperatura ambiente) proporcionan unos mejores resultados, tanto en términos de índice de oxidación como de resistencia mecánica. No obstante, las prótesis obtenidas en las condiciones del ensayo 4 siguen siendo aceptables.

25 Se han realizado ensayos complementarios para verificar que las modificaciones menores en las condiciones experimentales, en el interior del campo de protección buscado, siguen siendo aceptables. Así, se ha ensayado el efecto de variaciones que afectan a:

- la cantidad de agua en el medio de reacción (comparar los ensayos 5 y 6 con el ensayo 3);
- la cantidad de agua de lejía (comparar los ensayos 5 y 7 con el ensayo 3);
- la cantidad de catalizador Tempo (comparar el ensayo 7 con el ensayo 3);
- la utilización de NaCl en lugar de NaBr (comparar el ensayo 8 con el ensayo 6);
- la utilización de un hilo no tejido de 110 dtex de 40 filamentos en lugar de tejido de malla de ganchillo (comparar el ensayo 9 con el ensayo 2);
- la complejación con iones de calcio (comparar el ensayo 10 con el ensayo 2).

35 Los resultados obtenidos están presentados en las siguientes tablas, así como en las figuras 5 hasta 9. Se constata que en todas estas condiciones modificadas se obtienen unas gasas con unas propiedades menos favorables, particularmente en términos de índice de oxidación y de resistencia mecánica que en las condiciones determinadas como más favorables, pero que no obstante siguen siendo aceptables para la aplicación contemplada.

40 Ensayo 5

Reactivos	Nº de moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalentes)	mg/ml de medio de reacción
Tempo	0,05	4,8
NaBr	0,787	50
NaOCl total (añadido a lo largo de la reacción)	5,35	297

45 El medio de reacción está compuesto por 10 ml de agua desmineralizada por 1 g de celulosa.

Ensayo 6

Reactivos	Nº de moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalentes)	mg/ml de medio de reacción
Tempo	0,05	3,2
NaBr	0,787	33,3
NaOCl total (añadido a lo largo de la reacción)	6,97	258

El medio de reacción está compuesto por 15 ml de agua desmineralizada.

5

Ensayo 7

Reactivos	Nº de moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalentes)	mg/ml de medio de reacción
Tempo	0,06	3,85
NaBr	0,787	33,3
NaOCl total (añadido a lo largo de la reacción)	5,35	198

El medio de reacción está compuesto por 15 ml de agua desmineralizada.

10

	Ensayo 5	Ensayo 6	Ensayo 7
Celulosa	Jersey	Jersey	Jersey
Temperatura	4 °C	4 °C	4 °C
pH de la adición de NaOCl	8,2	8,2	8,2
Número de adiciones	6	8	6
Número de moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalentes) por adición	0,81	0,81	0,81
Duración de la oxidación	1402 min	1417 min	1422 min
Meseta de pH	5,27	5,59	5,84

La oxidación se ha detenido con metanol en el caso del ensayo 5, y con etanol para los ensayos 6 y 7.

Protonación:

15

HCl 1 mol/l (N)	Ensayo 5	Ensayo 6	Ensayo 7
Nº de baños	2	2	3
Duración total	2 h 40	3 h 55	3 h 25

Lavados:

	Ensayo 5	Ensayo 6	Ensayo 7
1 ^{er} lavado	Baño de agua desmineralizada / isopropanol (50 / 50) Duración: 1 h 20	Baño de agua desmineralizada / isopropanol (50 / 50) Duración: 1 h	Baño de agua desmineralizada / isopropanol (50 / 50) Duración: 1 h 30
2º lavado	Baño de isopropanol Duración: 1 h 40	Baño de isopropanol Duración: 1 h 30	Baño de isopropanol Duración: 1 h 40

20 El secado se ha llevado a cabo bajo una campana aspirante.

ES 2 534 039 T3

Resultados:

	Ensayo 5	Ensayo 6	Ensayo 7
Índice de oxidación	13,60 %	15,20 %	14,30 %
Solubilización total en la sosa	+	+	+
Resistencia mecánica	R ++	R ++	R ++
Aspecto del textil	Ligera desmalladura	Ligera desmalladura	Ligera desmalladura

Ensayo 8

5

Reactivos	Nº de moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalentes).	mg/ml de medio de reacción
Tempo	0,05	3,2
NaCl	1,39	33,3
NaOCl total (añadido a lo largo de la reacción)	6,97	258

El medio de reacción está compuesto por 15 ml de agua desmineralizada por 1 g de celulosa.

	Ensayo 8
Celulosa	Jersey
Temperatura	4 °C
pH de la adición de NaOCl	8,2
Número de adiciones	8
Número de moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalentes) por adición	0,81
Duración de la oxidación	1412 min
Meseta de pH	5,27

10 La oxidación ha sido detenida con etanol.

Protonación:

HCl 1 mol/l (N)	Ensayo 8
Nº de baños	2
Duración total	2 h 50

15 *Lavados:*

	Ensayo 8
1 ^{er} lavado	Baño de agua desmineralizada / isopropanol (50 / 50) Duración: 1 h 10
2 ^o lavado	Baño de isopropanol Duración: 1 h 45

El secado se ha llevado a cabo bajo una campana aspirante.

20 *Resultados:*

	Ensayo 8
Índice de oxidación	13,80 %
Solubilización total en la sosa	+
Resistencia mecánica	R +/-

ES 2 534 039 T3

	Ensayo 8
Aspecto del textil	Ligera desmalladura

Ensayo 9:

Reactivos	Nº de moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalentes)	mg/ml de medio de reacción
Tempo	0,05	1,2
NaBr	0,787	12,5
NaOCl total (añadido a lo largo de la reacción)	6,97	96,75

- 5 El medio de reacción está compuesto por 40 ml de agua desmineralizada por 1 g de celulosa.

	Ensayo 9
Celulosa	Hilo de 110 dtex de 40 filamentos
Temperatura	4 °C
pH de la adición de NaOCl	8,2
Número de adiciones	8
Número de moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalentes) por adición	0,81
Duración de la oxidación	1406 min
Meseta de pH	6,13

La oxidación ha sido detenida con etanol.

- 10 *Protonación:*

	Ensayo 9
HCl 1 mol/l (N)	2
Nº de baños	3 h 25
Duración total	

Lavados:

	Ensayo 9
1 ^{er} lavado	Baño de agua desmineralizada / isopropanol (50 / 50) Duración: 1 h 55
2 ^o lavado	Baño de isopropanol Duración: 1 h 25

- 15 El secado se ha llevado a cabo bajo una campana aspirante.

Resultados:

	Ensayo 9
Índice de oxidación	13,60 %
Solubilización total en la sosa	+

- 20 Ensayo 10: gasa complejada con la ayuda de iones de calcio.

La gasa ha sido tratada las mismas condiciones que las del ensayo 2. Está basada se ha sumergido en un baño que comprende 3,33 moles de acetato de calcio por mol de unidades de anhidroglucosa en la muestra de celulosa tratada (equivalentes) en una mezcla agua desmineralizada / isopropanol (50 / 50), durante 2 horas.

A continuación se han efectuado dos lavados de 30 min, cada uno en baños de isopropanol.

Resultados:

	Ensayo 10
Índice de oxidación	0,40 %
Solubilización total en la sosa	-
Resistencia mecánica	R +
Aspecto del textil	Íntegro

5 La caída en el índice de oxidación (0,4 % frente al 17,7 %) demuestra que los protones han sido sustituidos por iones de calcio.

10 De forma más precisa se han realizado mediciones del calcio para validar el intercambio de las funciones ácido por el calcio: así, el índice de calcio de esta muestra se ha estimado en un 6,6 %, lo que se corresponde con un índice de sustitución de las funciones ácido por el calcio de más del 90 %.

Por otro lado, la gasa así obtenida presenta todas las propiedades buscadas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de preparación de una gasa de celulosa oxidada que comprende la oxidación de la gasa basada en celulosa con la ayuda de un hipohalito, en presencia de una sal de oxoamonio.
2. Procedimiento de preparación de una gasa según la reivindicación 1 caracterizado por que la oxidación se realiza en un medio de reacción cuyo pH inicial está comprendido entre 10 y 12.
- 10 3. Procedimiento de preparación de una gasa según la reivindicación 2 caracterizado por que el medio de reacción está enriquecido en hipohalito cuando su pH alcanza un valor comprendido entre 7 y 9.
- 15 4. Procedimiento de preparación de una gasa según la reivindicación 3 caracterizado por que la adición del hipohalito en el medio se detiene cuando se ha añadido al medio una cantidad total de hipohalito comprendida entre 5 y 7 moles por mol de unidades de anhidroglucosa en la celulosa (equivalentes).
- 20 5. Procedimiento de preparación de una gasa según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que el sal de oxoamonio es el 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-óxido (Tempo).
6. Procedimiento de preparación de una gasa según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que el hipohalito es hipoclorito de sodio.
7. Procedimiento de preparación de una gasa según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que la oxidación se realiza en presencia de una sal regeneradora del hipohalito.
- 25 8. Procedimiento de preparación de una gasa según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que la oxidación se realiza en presencia de una fuente de iones de calcio.
9. Procedimiento de preparación de una gasa según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que la oxidación se detiene cuando el medio de reacción alcanza una meseta de pH comprendida entre 5 y 8.
- 30 10. Procedimiento de preparación de una gasa según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que la oxidación se detiene mediante la adición de un exceso de un alcohol primario.
- 35 11. Procedimiento de preparación de una gasa según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que la oxidación se realiza a una temperatura igual a 4 °C.
12. Procedimiento de preparación de una gasa según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que, después de detener la oxidación, el medio de reacción se elimina mediante vertido.
- 40 13. Procedimiento de preparación de una gasa según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que, después de la oxidación, la gasa es incubada en un medio de protonación durante entre 1 y 10 horas.
- 45 14. Procedimiento de preparación de una gasa según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que, después de la oxidación o después de la protonación, la gasa es incubada en un medio rico en iones de calcio.
- 50 15. Procedimiento de preparación de una gasa según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que, antes de su oxidación, la gasa basada en celulosa se somete a una etapa de desensimaje.
16. Procedimiento de preparación de una gasa según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que después de las etapas, la gasa basada en celulosa se lava y se seca.
- 55 17. Gasa hemostática y reabsorbible obtenida con la ayuda de un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 16 caracterizada por que presenta un índice de oxidación superior o igual al 10 % y una selectividad de oxidación del alcohol primario superior o igual al 70 %.
18. Gasa hemostática y reabsorbible según la reivindicación 17 caracterizada por que se obtiene a partir de un textil de hilos de viscosa.

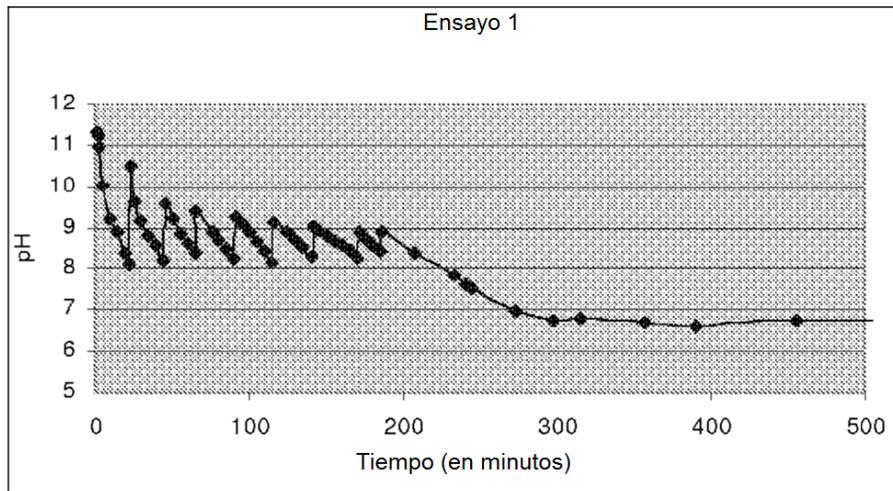


Figura 1

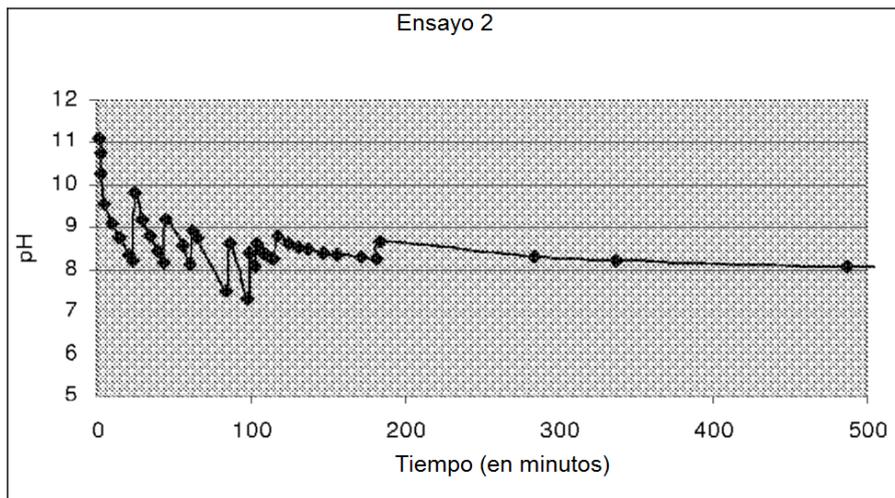


Figura 2

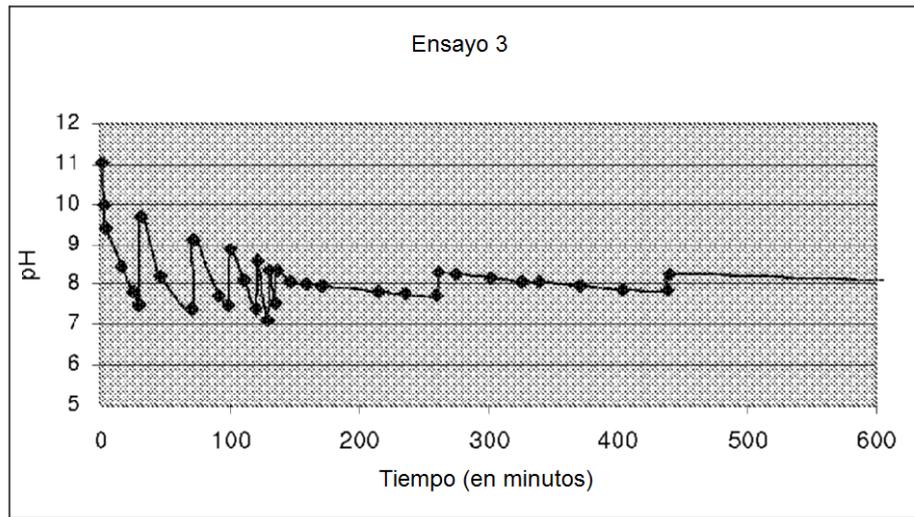


Figura 3

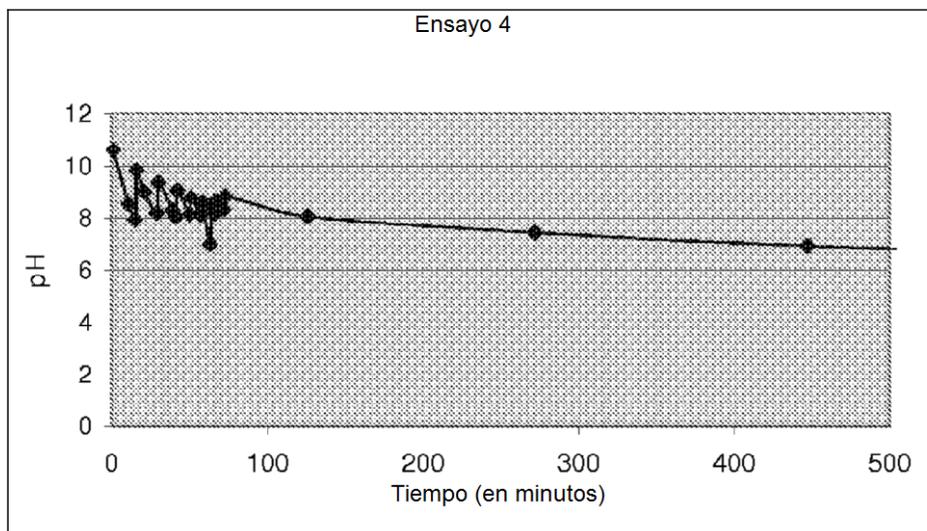


Figura 4

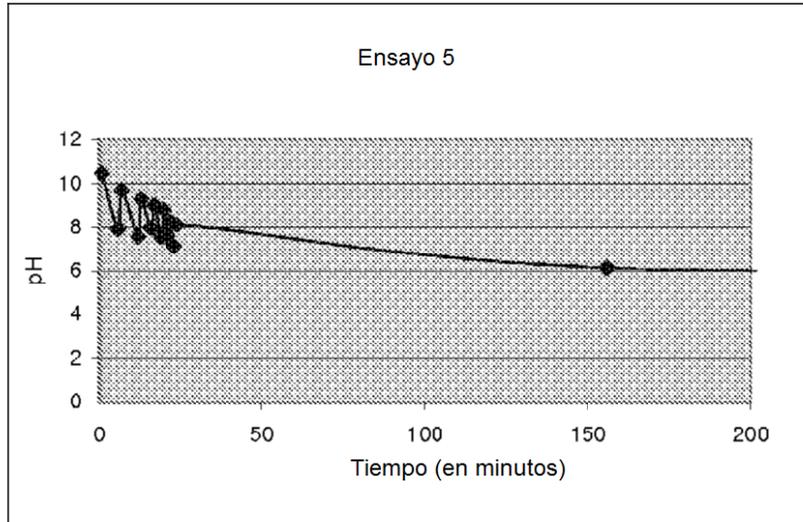


Figura 5

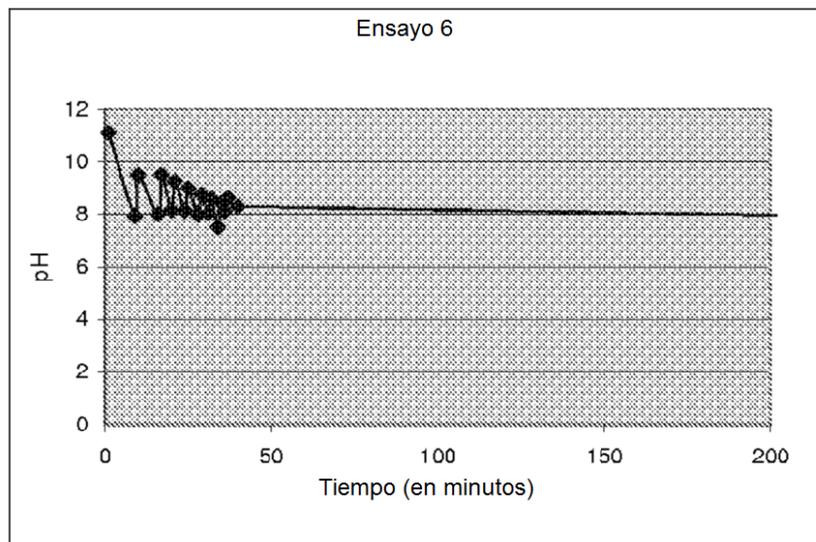


Figura 6

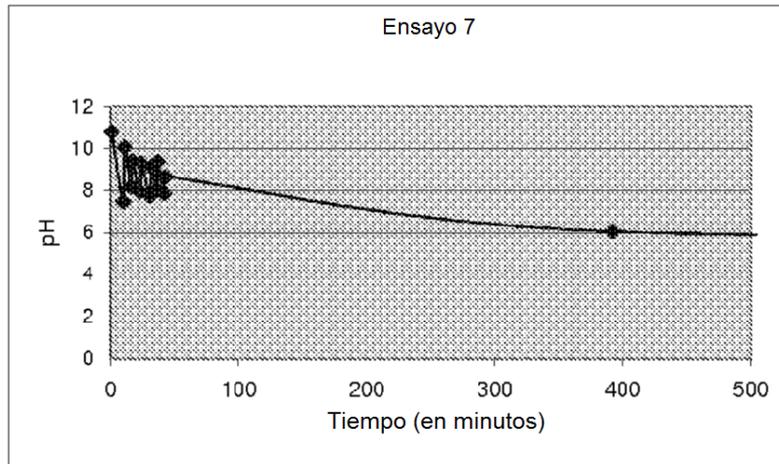


Figura 7

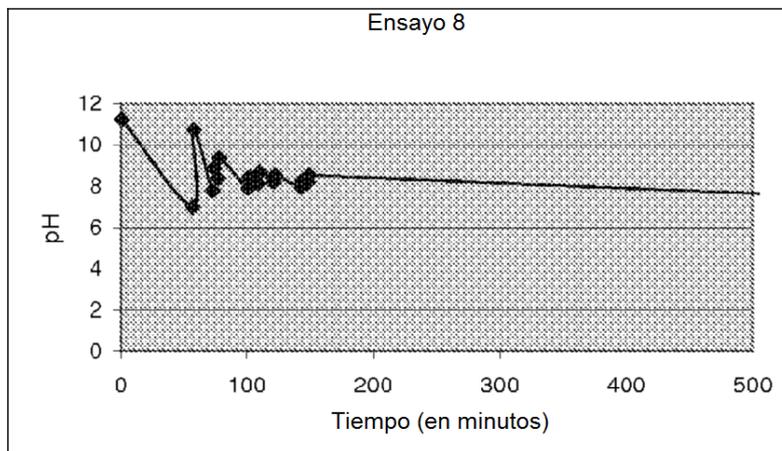


Figura 8

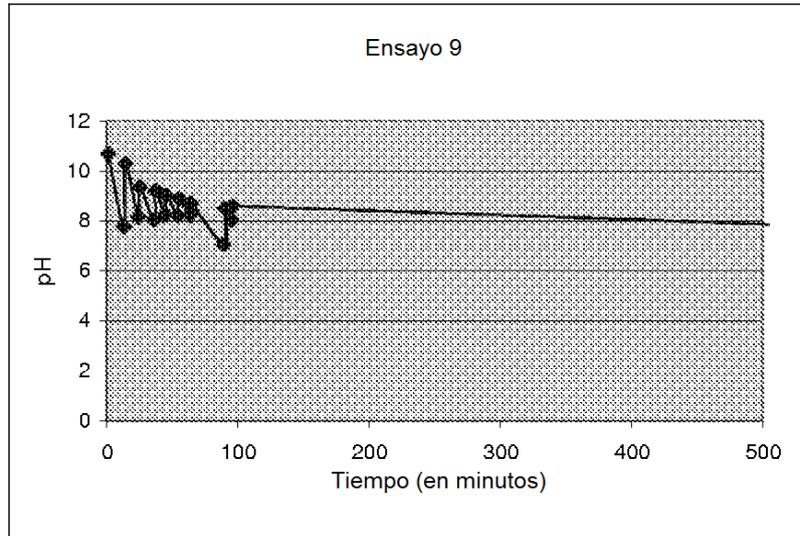


Figura 9